

Плавинский С. Л.¹, Барина А. Н.¹, Данишевский К. Д.²

¹ – ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

² – НИУ «Высшая школа экономики», 101000, г. Москва, ул. Мясницкая, 20

Влияние терапии полиненасыщенными жирными кислотами на смертность от ишемической болезни сердца. Мета-анализ

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; полиненасыщенные жирные кислоты; мета-анализ

Ссылка для цитирования: Плавинский С. Л., Барина А. Н., Данишевский К. Д. Влияние терапии полиненасыщенными жирными кислотами на смертность от ишемической болезни сердца. Мета-анализ. Кардиология. 2019;59(11S):63–68

РЕЗЮМЕ

Цель. Проведено мета-аналитическое суммирование данных по влиянию терапии длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами на смертность от ишемической болезни сердца (ИБС). **Методы.** В анализ включены только исследования с более чем 500 участниками и продолжительностью более года. Всего в мета-анализ включены 13 исследований с общим числом участников 127455 человек. **Результаты.** Суммарная модель с фиксированными факторами указывала на значимое снижение вероятности смерти от ИБС в группе, получавшей терапию полиненасыщенными жирными кислотами (отношение шансов (ОШ) 0,89, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,83–0,95, $p=0,001$). Модель со случайными факторами также давала доверительный интервал, не пересекавший единицу (ОШ 0,88, 95% ДИ: 0,80–0,97, $p=0,008$). Выделение группы исследований, в которых назначалась терапия эйкозопентаеновой кислотой в дозе 460 мг и докозгексаеновой кислотой в дозе 380 мг, показало значимое снижение смертности (ОШ 0,84, 95% ДИ: 0,77–0,92, $p<0,001$) в обеих моделях – как со случайными, так и с фиксированными факторами. **Заключение.** Таким образом, применение полиненасыщенных жирных кислот приводит к снижению смертности от ИБС.

Plavinskii S. L.¹, Barinova A. N.¹, Danishevski K. D.²

¹ – “I. I. Mechnikov North-West State Medical University”

Ministry of Health of the Russian Federation, Kirochnaya 41, St.-Petersburg 191015,

² – National Research University Higher School of Economics, Myasnitckaya str., 20, Moscow 101000

ASSOCIATION OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS TREATMENT WITH CORONARY MORTALITY. A META-ANALYSIS

Keywords: coronary heart disease; polyunsaturated fatty acids; meta-analysis

For citation: Plavinskii S. L., Barinova A. N., Danishevski K. D. Association of polyunsaturated fatty acids treatment with coronary mortality. A meta-analysis. Kardiologiya. 2019;59(11S):63–68

SUMMARY

Aim. A meta-analysis was undertaken to sum up data on long-chain polyunsaturated fatty acids treatment and coronary deaths. **Methods.** Only studies with no less than 500 participants and length of follow-up no less than one year were included. Total number of studies was 13 with 127455 participants. **Results.** Fixed factor (Peto) model demonstrated significant decrease in cardiac deaths in polyunsaturated fatty acids -treated group. (OR=0,89, 95%CI: 0,83-0,95, $p=0,001$). Random factor model confidence interval also does not included one (OR=0,88, 95%CI: 0,80-0,97, $p=0,008$). Subgroup analysis of studies that used therapy with 460 mg eicosapentaenoic acid and 380 docosahexaenoic acid per day demonstrated significant reduction in cardiac deaths (OR=0,84, 95%CI: 0,77-0,92) in both fixed factor and random factor models. **Conclusion.** Correspondingly supplementation with polyunsaturated fatty acids associated with lower coronary mortality.

Information about the corresponding author: Plavinskii S.L., e-mail: s.plavinskij@szgmu.ru

Публикация летом 2018 г. результатов исследования ASCEND [1] вновь стимулировала споры об эффективности применения длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в профилактике ССЗ и их осложнений. Незадолго до этого Т. Aung с соавт. [2] опубликовали мета-анализ десяти крупных рандо-

мизированных контролируемых исследований (РКИ, не менее 500 участников и продолжительность исследования не менее года), изучивший взаимосвязь между применением ПНЖК и сердечно-сосудистыми рисками. На основании этого мета-анализа авторы сделали вывод, что «результаты не могут поддержать рекоменда-

цию по использованию омега-3 жирных кислот для профилактики фатальной ИБС или ССЗ в целом» [2]. Вместе с тем, в приводимых этими авторами результатах (рис. 2 в публикации) указывается, что отношение шансов (ОШ) для смерти от ИБС составляет 0,93 с 95% доверительным интервалом (ДИ) равным 0,85–1,00. Опубликованный менее чем за год до этого мета-анализ 14 РКИ заканчивался выводом о том, что применение ПНЖК приводит к снижению смертности от ИБС [3]. Авторы более раннего мета-анализа по применению ПНЖК для профилактики последующих осложнений ССЗ (Е. Rizos с соавт. [4]) также отметили отсутствие эффекта, однако следует заметить, что данное исследование суммарно анализировало все исследования, включая диетические вмешательства и использование низких доз ПНЖК, а также в таблицах в статье указано, что в случае вторичной профилактики ПНЖК приводят к значимому снижению вероятности смерти от ССЗ (ОШ 0,81, 95% ДИ: 0,70–0,93). В Кохрановском обзоре 79 РКИ указывается, что использование ПНЖК может приводить к снижению частоты сердечно-сосудистых событий, но этот вывод не устойчив в рамках анализа чувствительности [5]. При этом ряд авторов указывают на необходимость осторожно объединять все исследования с широко варьирующими дозами и способами доставки ПНЖК [6, 7]. Иногда данные в исследованиях не полностью согласуются с формулируемыми выводами. Авторы исследования ASCEND обнаружили значимое влияние на все сосудистые причины смерти (ОШ 0,81, 95% ДИ: 0,67–0,99), однако сделали вывод об отсутствии эффек-

та от применения ПНЖК у пациентов с СД (популяция данного исследования).

Поскольку ранее нами [8] была предложена фармако-экономическая модель оценки эффективности применения высококонцентрированных ПНЖК в профилактике осложнений после перенесенного ИМ, которая предполагала эффект от снижения смертности от ИБС, равный таковому в исследовании GISSI Prevenzione [9], данное исследование предполагает мета-аналитическое суммирование крупных РКИ для оценки влияния применения ПНЖК на смертность от ИБС с выполнением мета-регрессии и анализа подгрупп. Целью исследования является ответ на вопрос, меняет ли принципиально публикация данных исследования ASCEND, а также двух других крупных исследований VITAL [10] и REDUCE-IT [11] взаимоотношения между применением ПНЖК и смертностью.

Материалы и методы

Для отбора исследований для мета-анализа были использованы данные работы Т. Aung с соавт. [2], которые, проанализировав литературу, выявили 10 исследований по профилактике осложнений ССЗ с числом включенных пациентов более 500 и продолжительностью более года. Поскольку в работе не приводятся данные по численности групп, был получен доступ к оригинальным публикациям и из них были взяты данные по количеству смертей от ИБС и численности групп, получавших ПНЖК и контрольную терапию. Кроме того, в анализ были добавлены результаты исследования ASCEND [1].

Таблица 1. Таблица 1. Характеристика исследований, использовавшихся для мета-анализа

Исследование	Год	Публикация	Общая численность	Доза ЭПК (мг/день)	Доза ДГК (мг/день)	Продолжительность (лет)
DOIT	2010	[13]	563	1180	840	3
AREDS-2	2014	[14]	4203	650	350	4,5
SU.FOL.OM3	2010	[15]	2501	400	200	4,7
JELIS	2007	[16]	18645	1800	-	4,6
Alpha Omega	2010	[17]	4837	226	150	3,3
OMEGA	2010	[18]	3818	460	380	1
R&P	2013	[19]	12513	500	500	5
GISSI-HF	2008	[20]	6975	460	380	3,9
ORIGIN	2012	[21]	12536	465	375	6,2
GISSI-P	1999	[9]	11334	460	380	3,5
ASCEND	2018	[1]	15480	460	380	7,4
REDUCE-IT	2019	[11]	8179	4000	-	4,9
VITAL	2019	[10]	25871	460	380	5,3

AREDS-2 – Age-Related Eye Disease Study 2; DOIT – Diet and Omega-3 Intervention Trial; GISSI-HF – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico-Heart Failure; GISSI-P – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico-Prevenzione; JELIS -Japan Eicosapentaenoic Acid (EPA) Lipid Intervention Study; OMEGA – Effect of Omega 3-Fatty Acids on the Reduction of Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction; ORIGIN – Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention; SU.FOL.OM3 – Supplémentation en Folate et Omega-3; R&P – Risk and Prevention Study; ASCEND – A Study of Cardiovascular Events in Diabetes, REDUCE-IT – Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial, VITAL–Vitamin D and Omega-3 Trial.

При проведении анализа использовались следующие сокращенные наименования исследований (для указания литературных источников см. табл. 1).

В рамках мета-анализа были проанализированы модели с фиксированными факторами (методом Пето) и случайными факторами (DerSimonian-Laird). Во втором случае предполагается, что различные исследования являются представителями эффектов в несколько различающихся исходных популяциях, тогда как модель фиксированных факторов предполагает наличие единого популяционного эффекта. Кроме того, были проанализированы возможные источники публикационных ошибок и гетерогенность исследований, а также мета-регрессионная модель, которая учитывала дозировки эйкозопентаеновой кислоты (ЭПК) и докозгексаеновой кислоты (ДГК), а также исходную частоту ССЗ в группах. Отдельно был выполнен анализ в подгруппах комбинированной терапии ЭПК 460 мг/ДПК 380 мг (использовавшийся в исследовании GISSI-P) и других дозировок. Для расчетов был использован пакет meta [12], реализованный в системе R for Windows версии 3.4

Результаты

Суммарная характеристика исследований, использованных в мета-анализе приведена в таблице 1.

Как видно из приведенной таблицы, крупные исследования проводились с 1999 г. и имели продолжительность от одного года (OMEGA) до более чем семи лет (ASCEND). Большая часть исследований имела продолжительность около 4–5 лет. Самыми крупными были американское исследование VITAL, японское исследование JELIS, исследования GISSI-P (Prevenzione), ORIGIN и Risk and Prevention Study (R&P). Общее количество пациентов, вошедших в эти 13 исследований, составило 127455 человек. Во многих крупных исследованиях использовался факторный дизайн и изучалось применение дополнительных видов лечения. Так, в исследовании ASCEND одновременно изучалось влияние малых доз ацетилсалициловой кислоты на профилактику ССЗ, в исследовании AREDs-2 проверялось влияние терапии лютеином и зеаксантином, в исследовании Alpha Omega – добавление альфа линоленовой кислоты, в исследовании DOIT – консультация по правильному питанию, а в исследовании SU.FOL.OM3 – добавление витаминов группы В, GISSI-P – использование витамина Е, в VITAL – витамина D.

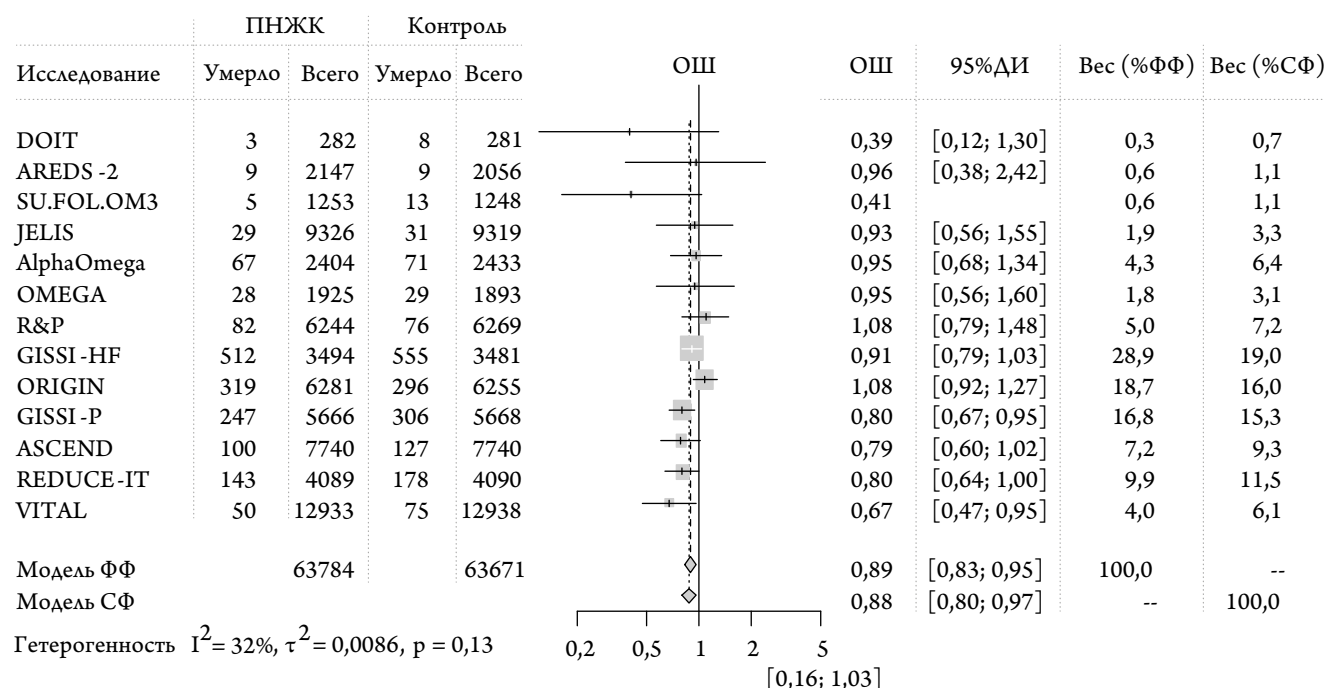
Из перечисленных в таблице 1 исследований в GISSI-P [9], GISSI-HF [20] и REDUCE-IT авторы указали на снижение сердечно-сосудистой смертности, причем GISSI-HF включало пациентов с СН. Интересно, что в исследовании REDUCE-IT наиболее выраженный эффект наблюдался в подгруппе вторичной профилактики. Другое крупное исследование, проведенное в Японии (JELIS [16]),

включило почти 15 тысяч человек и установило наличие положительного эффекта в случае использования ПНЖК для профилактики у лиц с уже имеющимися ССЗ. Еще в двух крупных исследованиях – французском исследовании SU.FOL.OM3 (P. Galan с соавт. [15]) и Alpha Omega (D. Kromhout с соавт. [17]) – использовались более низкие дозировки ПНЖК. Причем в последнем из них использовались даже не капсулы, а обогащенный ПНЖК маргарин вместо лекарственного средства для профилактики. Исследование, выполненное в Германии (OMEGA [18]), включило 3,8 тысячи человек, но срок наблюдения составил всего лишь один год и, как отмечают сами авторы исследования, предполагаемая статистическая мощность в 80% не была достигнута. Статистическая мощность составила 44% для планируемого снижения риска внезапной смерти от ССЗ на 45% и 19% для снижения риска на 25%. Еще два крупных исследования, авторы которых указали, что не было найдено положительного эффекта от применения ПНЖК, проводились в группе лиц с дисгликемией (ORIGIN [21]) и пациентов с множественными ФР ИБС (R&P, M. Roncaglione с соавт. [19]). Как упоминалось выше, исследование ASCEND включало пациентов с диабетом, но без ССЗ на момент начала исследования [1], также первичной профилактике было посвящено исследование VITAL [10]. В исследовании REDUCE-IT [11] были включены лица с гиперТГ, большинство из которых имели ИБС.

Вместе с тем в случае, если базовая частота наступления события достаточно низка, как например, в случае смерти от ССЗ, отсутствие статистически значимых различий не всегда означает эквивалентность частоты возникновения событий в двух группах. По этой причине суммирование данных может указать на наличие небольшого, но значимого эффекта, выявляемого мета-анализом. Результаты мета-анализа суммарной группы приведены на рисунке 1.

Как видно на этом рисунке, большинство исследований указывали на некоторое снижение смертности от ИБС в группе, получавшей терапию ПНЖК. Исключением были только исследования R&P и ORIGIN. Эти исследования, как отмечалось выше, были направлены на пациентов с дисгликемией и множественными ФР ССЗ. Тем не менее, суммарная модель с фиксированными факторами указывала на значимое снижение вероятности смерти от ИБС (ОШ 0,89, 95% ДИ: 0,83–0,95, $p=0,001$). При этом основными исследованиями, которые приводили к такому выводу, были исследования GISSI-HF, GISSI-P и ORIGIN (для них весовые коэффициенты были максимальными). Модель со случайными факторами после включения исследований REDUCE-IT и VITAL также давала достоверный интервал, не пересекающий единицу (ОШ 0,88, 95% ДИ: 0,80–0,97), что сви-

Рисунок 1. Результаты мета-анализа рандомизированных контролируемых испытаний по применению ПНЖК – в качестве исхода взята смерть от ИБС

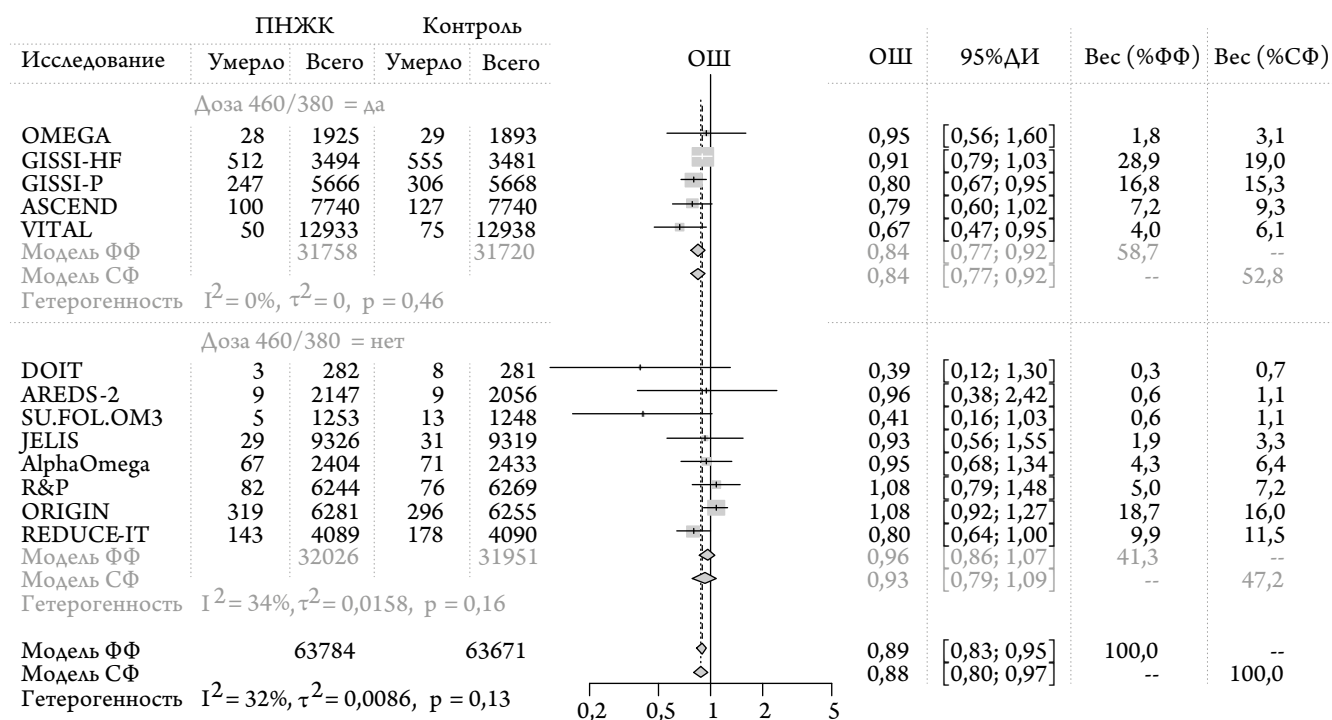


ФФ – модель фиксированных факторов, СФ – модель случайных факторов.

детельствовало о наличии статистически значимых различий и в рамках данной модели ($p=0,008$). Интересно, что исключение последних опубликованных исследований (ASCEND, REDUCE-IT и VITAL) приводило к тому,

что модель с фиксированными факторами становилась не значимой (ОШ 0,93, 95%ДИ: 0,86–1,00, $p=0,053$). Исключение только REDUCE-IT все равно указывало на значимый эффект от применения ПНЖК в обеих

Рисунок 2. Результаты мета-анализа в зависимости от использованной комбинации ЭПК 460 мг/ДПК 380 мг



ФФ – модель фиксированных факторов, СФ – модель случайных факторов.

моделях ($p=0,005$ для модели с фиксированными факторами и $p=0,03$ для модели со случайными факторами). Поэтому ответ на основной вопрос исследования оказывался, скорее, обратным – данные последних публикаций не только не противоречат предположению о пользе ПНЖК для снижения смертности от ИБС, но даже поддерживают его.

Анализ возможных публикационных ошибок (тест линейной регрессии для вороночного графика) показал, что вероятность асимметрии вороночного графика низка, p оценка для нулевой гипотезы об отсутствии асимметрии составляет 0,22. Таким образом, можно было утверждать, что данные разных исследований довольно схожие и нет вероятности того, что остались неопубликованные исследования, которые могли бы значимо повлиять на полученные результаты.

Далее была проведена мета-регрессия для оценки возможной взаимосвязи между эффективностью ПНЖК по снижению смертности от ИБС и дозировкой использовавшихся для профилактики ЭПК и ДГК, а также частотой ССЗ у участников исследования на этапе отбора. Как показал этот анализ, проведение мета-регрессии никак не влияло на оценку гетерогенности; коэффициент R^2 , показывающий процент гетерогенности, объ-

ясненный моделью, был равен 0%. При этом остаточная гетерогенность была на грани значимости ($p=0,05$), а все коэффициенты регрессии не отличались значимо от нуля (для дозы ЭПК – $p=0,133$, ДГК – $p=0,182$, частоты ИБС – $p=0,624$). Таким образом, линейной зависимости между этими предикторами и эффективностью не было.

Исключение из анализа двух исследований без плацебо-контроля – GISSI-P и JELIS – приводило к тому, что мета-аналитические оценки несколько повышались, но продолжали указывать на статистически значимое снижение смертности. Модель с фиксированными факторами давала оценки ОШ 0,91 (95% ДИ: 0,84–0,98), а модель со случайными факторами – ОШ 0,89 (95% ДИ: 0,79–0,99).

В исследованиях использовались разные дозировки препаратов, однако можно было выделить подгруппу, в которой пациенты получали грамм ПНЖК в день в комбинации ЭПК 460 мг и ДПК 380 мг. Результаты этого анализа приведены на рисунке 2.

Как видно на приведенном рисунке, между группами были некоторые различия. Как модель со случайными факторами, так и модель с фиксированными факторами показывали в группе, получавшей в сутки ЭПК

ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА^{*,6}



- Способствует восстановлению клеток сердца^{*,1,2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{*,3}
- Хорошо переносится пациентами при длительной терапии^{*,4,5}

^{*} У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. Лекарственная форма: капсулы, 1000 мг. Фармакологические свойства. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым жирным кислотам (НЖК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevention, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15% ($p=0,0026$) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимающих препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20% ($p=0,0082$). Результаты клинического исследования GISSI-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9% ($p=0,041$), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8% ($p=0,008$), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочно-кишечной патологии на 26% ($p=0,013$). Показания к применению. Гипертриглицеридемия, эндогенная гиперлипидемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности, эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии), в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу, соев, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзотической гиперлипидемией (гиперлипопротеинемией I типа), с осторожностью. Установленной гиперчувствительности или аллергии на рыбу, возраст старше 70 лет, нарушениями функции печени, односторонний прием с пероральными антикоагулянтами, геморрагический диатез, пациенты с высоким риском кровотечения (всплеске тяжелой травмы, хирургической операции), вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Побочные действия. Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Побочные эффекты представлены в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом гемостатических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к какому-либо гемостатическому осложнению. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. Особые указания. Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП), при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоксана A_2 . Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушениями функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзотической гиперлипидемии (гиперлипопротеинемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Оценивается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению, ОИТ от 06.02.2019 на основании ИМТ от 30.01.2019.

1. Wilson Tang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz. Omakor (Prescription Omega-3 Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675-90. 3. Marchion R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897-1903. 4. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISSI-Prevention investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevention trial. Lancet. 1999; 354(9177):447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 30.01.2019.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
000 "Фабрикс" Лаборатория, 125171 г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр "Метрополис", тел. (495) 259-42-80, www.abbott-russia.ru

460 мг и ДПК 380 мг, значимое снижение смертности от ИБС (ОШ 0,84, 95% ДИ: 0,77–0,92 в обеих моделях). Гетерогенность в этих пяти исследованиях отсутствовала, ни в одном случае точечная оценка ОШ не оказывалась выше границы отсутствия эффекта. Что интересно, именно в этой группе было исследование ASCEND. В противоположность этому, гетерогенность в оставшихся исследованиях составила 34%, суммарные мета-аналитические оценки составили 0,96 (для модели с фиксированными факторами), 95% ДИ: 0,86–1,07), в модели со случайными факторами – 0,93 (95% ДИ: 0,79–1,09).

В обоих случаях доверительный интервал пересекал границу в единицу.

Заключение

В целом, можно было констатировать, что проведенный мета-анализ подтверждает выводы о том, что высокие дозы высококонцентрированных ПНЖК позволяют добиться снижения смертности от ИБС, снижение составляет примерно 10–15%.

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1540–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989
2. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use with Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiology*. 2018;3(3):225–34. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5205
3. Maki KC, Palacios OM, Bell M, Toth PP. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: An updated meta-analysis and review of research gaps. *Journal of Clinical Lipidology*. 2017;11(5):1152–1160.e2. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.07.010
4. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(10):1024–33. DOI: 10.1001/2012.jama.11374
5. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;7:CD003177. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub3
6. Bowen KJ, Harris WS, Kris-Etherton PM. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Are There Benefits? Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. 2016;18(11):69. DOI: 10.1007/s11936-016-0487-1
7. Maki K, Dicklin M. Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Cardiovascular Disease Risk: Glass Half Full or Time to Nail the Coffin Shut? *Nutrients*. 2018;10(7):E864. DOI: 10.3390/nu10070864
8. Plavinskii S.L., Barinova A.N. Use of Highly Concentrated Polyunsaturated Fatty Acids for Prevention of Complications After Myocardial Infarction. Cost-Utility Analysis. *Kardiologiya*. 2018;58(2):77–82. [Russian: Плавинский С.Л., Барина А.Н. Использование препарата высококонцентрированных этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот в профилактике осложнений после перенесенного инфаркта миокарда. анализ стоимость-полезность. *Кардиология*. 2018;58(2):77–82]. DOI: 10.18087/cardio.2018.2.10089
9. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9177):447–55. PMID: 10465168
10. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):23–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403
11. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
12. Schwarzer G. Meta: An R package for meta-analysis. *R News*. 2007;7(3):40–5. [Av. at: https://cran.rstudio.org/doc/Rnews/Rnews_2007-3.pdf#page=40]
13. Einvik G, Ole Klemstad T, Sandvik L, Hjerkin EM. A randomized clinical trial on n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and all-cause mortality in elderly men at high cardiovascular risk. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2010;17(5):S88–92. DOI: 10.1097/HJR.0b013e328339cc70
14. Bonds DE, Harrington M, Worrall BB, Bertoni AG, Eaton CB, Hsia J et al. Effect of Long-Chain ω -3 Fatty Acids and Lutein + Zeaxanthin Supplements on Cardiovascular Outcomes: Results of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(5):763–71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.328
15. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Herberg S et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6273. DOI: 10.1136/bmj.c6273
16. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet*. 2007;369(9567):1090–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3
17. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(21):2015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1003603
18. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H et al. OMEGA, a Randomized, Placebo-Controlled Trial to Test the Effect of Highly Purified Omega-3 Fatty Acids on Top of Modern Guideline-Adjusted Therapy After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2010;122(21):2152–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948562
19. The Risk and Prevention Study Collaborative Group. n-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(19):1800–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1205409
20. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9645):1223–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8
21. The ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(4):309–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1203859

Статья поступила 31.05.19 (Received 31.05.19)