Связь между применением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и риском развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: систематический обзор и мета-анализ рандомизированных клинических испытаний

Источник: *Rizos E.C., Ntzani E.E., Bika E., et al.* Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012;308:1024—1033.

В целом применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в виде пищевых добавок не сопровождается статистически значимым снижением как относительного, так и абсолютного риска смерти от любой причины, смерти от осложнений заболевания сердца и внезапной смерти, а также риска развития инфаркта миокарда или инсульта.

АД — артериальное давление
ВС — внезапная смерть
ДГК — докозагексаеновая кислота
ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор
ИМ — инфаркт миокарда
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТГ — триглицериды
ЭПК — эйкозапентаеновая кислота
ω-3 ПНЖК — омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Предпосылки к проведению систематического обзора и мета-анализа

Обоснованность применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω-3 ПНЖК), полученных из морепродуктов, подтверждалась результатами некоторых РКИ, но опровергалась в ходе выполнения других РКИ [1—5]. Несмотря на то что механизм действия ω-3 ПНЖК неясен, считалось, что их влияние на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) может быть обусловлен способностью снижать концентрацию триглицеридов (ТГ) в крови, а также профилактикой развития тяжелых аритмий и даже уменьшением агрегации тромбоцитов и снижением уровня артериального давления [6]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями, созданными экспертами крупных профессиональных медицинских обществ, использование ω-3 ПНЖК считается обоснованным у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), либо в виде пищевых добавок, либо при включении ω-3 ПНЖК в рацион по рекомендации врача [7, 8]. В то же время Администрация США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов одобрила применение ω-3 ПНЖК только в качестве лекарственного средства, снижающего концентрацию ТГ в крови у больных с выраженной гипертриглицеридемией [9], и лишь некоторые европейские национальные агентства одобряют прием ω-3 ПНЖК для снижения риска развития осложнений ССЗ [10].

Противоречивость информации, представленной во вкладыше в упаковке, содержащей сведения о лекарственном средстве, приводит к отсутствию однозначного отношения к использованию ω-3 ПНЖК в качестве средств, оказывающих защитное действие на сердечно-сосудистую систему. Опубликование систематических обзоров и результатов мета-анализов РКИ, которые были посвящены оценке эффективности применения ω-3 ПНЖК, еще в большей степени повлияли на формирование неоднозначного мнения об эффективности применения ω-3 ПНЖК для профилактики осложнений ССЗ, поскольку в этих публикациях были представлены противоречивые данные [6, 11—16]. Помимо появления новых данных, сомнения в обоснованности выводов, сделанных на основании систематических обзоров и мета-анализов, были обусловлены рядом методологических недостатков, включая оценку единственного клинического исхода, включения в анализ только результатов двойных слепых РКИ, включение в анализ только исследований, в которых ω-3 ПНЖК применялись в виде пищевых добавок, а также включение в анализ только данных об участниках исследований, имеющих определенные характеристики.

Цель анализа

В ходе выполнения систематического обзора и мета-анализа РКИ обобщить имеющиеся данные о связи между применением ω-3 ПНЖК и риском развития тяжелых осложнений ССЗ.

Материал и методы

В ходе выполнения анализа учитывали все РКИ, в которых у взрослых лиц оценивалась эффективность применения ω-3 ПНЖК. Учитывали частоту развития таких клинических исходов, как смерть от любой причины, смерть от осложнений заболевания сердца, внезапная смерть (ВС), ИМ и инсульт любого типа. Допускалось употребление ω-3 ПНЖК, содержащихся в пищевых продуктах, либо в виде пищевых добавок. В анализ включали только РКИ, в которых участники, включенные в контрольную группу, имели иной рацион или принимали плацебо, и в ходе выполнения которых оценивалась эффективность применения ω-3 ПНЖК с целью как первичной, так и вторичной профилактики ССЗ. Для обеспечения достаточной длительности терапии ω-3 ПНЖК, необходимой для предупреждения развития ССЗ, в анализ не включали РКИ продолжительностью менее 1 года. Если в отчетах о выполнении исследования представлялись данные об участниках со сходными характеристиками, продолжительность наблюдения за которыми была раз-

ной, то в анализ включали только данные об участниках, которые наблюдались более длительно, чтобы избежать дублирования данных.

Поиск соответствующих РКИ (опубликованных до августа 2012 г.) выполняли в базах данных PubMed, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials с использованием заранее принятого алгоритма (eMethods, available at: www.jama.com). Кроме того, проводили обзор ссылок в соответствующих обзорных статьях.

В ходе выполнения анализа статей регистрировали их авторов, год опубликования результатов, а также журнал, в котором они были представлены. Кроме того, учитывали такие данные, как объем выборки в каждой группе; характеристики участников исследования; наличие определенных показаний к терапии; доза ω-3 ПНЖК и способ применения; продолжительность выполнения исследования; определенные клинические исходы, связанные с ССЗ, а также определение таких исходов, ОР их развития и 95% ДИ. Кроме того, фиксировали данные о методе рандомизации, маскировании распределения участников в группы вмешательства; использование слепого метода; число участников, с которыми был потерян контакт в ходе выполнения исследования; выполнение анализа данных исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение. Обоснованность включения в анализ статей оценивали 2 независимых эксперта; при несовпадении их мнений для решения вопроса о включении РКИ в анализ привлекали дополнительного эксперта.

Методологическое качество включенных в анализ исследований и риск систематической ошибки проверяли с использованием элементов метода оценки риска систематической ошибки Кокрановского сотрудничества [17]. В ходе такой проверки оценивали методы рандомизации и маскирования распределения участников в группы вмешательства (проверка систематической ошибки, связанной с отбором участников), использование слепого метода (систематическая ошибка, связанная с ходом выполнения исследования или с выявлением клинических исходов), число больных, с которыми был потерян контакт; выполнение анализа исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение (систематическая ошибка, связанная с прекращением участия больного в исследовании). Одновременно с результатами мета-анализа всех исследований представляли обобщенные данные о риске систематической ошибки в каждом из РКИ. Кроме того, выполняли анализ чувствительности с исключением всех открытых исследований.

С целью стандартизации доз ω-3 ПНЖК отдельно анализировали исследования, в которых определенный уровень потребления ω-3 ПНЖК достигался за счет консультирования по поводу рационального питания, а также РКИ, в которых ω-3 ПНЖК применяли в виде пищевых добавок. Отдельно анализировали частоту развития каждого из тяжелых неблагоприятных клинических исходов.

Кроме того, оценивали возможную связь между эффектом лечения и определенными характеристиками участников, которые учитывались при проведении анализа в подгруппах каждого исследования, а также выполняли мета-регрессионный анализ. Анализ в подгруппах участников с заранее определенными характеристиками выполняли с учетом данных о наличии или отсутствии в анамнезе ССЗ (сравнение эффективности применения ω-3 ПНЖК с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ), а также наличия или отсутствия имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). В ходе выполнения мета-регрессионного анализа учитывали дозу применяемых ω-3 ПНЖК.

В качестве основного суммарного показателя использовали ОР и САР. Для каждого исследования и каждого оцениваемого клинического исхода находили или рассчитывали ОР и САР, а также соответствующие 95% ДИ. Наличие статистически значимой гетерогенности оценивали с помощью статистики Q (гетерогенность считали статистически значимой при $p<0,10$), а выраженность отмечаемой гетерогенности оценивали с помощью статистики I^2 (диапазон от 0 до 100%). ОР и САР суммировали с помощью модели случайных эффектов. При выполнении анализа с помощью модели постоянных эффектов предполагают наличие сходного эффекта, а отмечаемую его вариабельность объясняют только случайностью. Следует напомнить, что в ходе выполнения анализа с использованием модели случайных эффектов считают, что имеется истинная гетерогенность между исследованиями, и при расчетах учитывают имеющуюся гетерогенность. В отсутствие гетерогенности результаты анализа, выполненного с помощью модели постоянных эффектов, и анализа, проведенного с использованием модели случайных эффектов, должны быть сходными.

Все виды анализа выполняли с помощью пакета программ RevMan версия 5 (Cochrane Collaboration, 2010) и Stata версия 10 (StataCorp). Все значения p были двусторонними. Для каждого оцениваемого клинического исхода уровень статистической значимости принимали с учетом множественных сравнений; при этом статистически значимыми считали различия при пороговом значении $p=0,0063$.

Результаты

Из 3635 найденных ссылок для анализа было отобрано 20 РКИ, в которые были включены 68 680 участников. В ходе выполнения таких исследований в целом было зарегистрировано 7044 смертельных исходов, а также 3993, 1150, 1837 и 1490 случаев смерти от осложнений заболевания сердца, случаев ВС, случаев развития ИМ и инсульта соответственно [1—5; 18—32]. Наиболее раннее исследование было опубликовано в 1989 г., а 50% РКИ были выполнены в период применения статинов в качестве стандартной терапии для снижения риска развития осложнений ССЗ (т.е. начиная с 1998 г).

Большинство участников РКИ были жителями Европы (15 исследований, включавших в целом 49 134 участников), а наиболее крупное исследование включало 18 645 жителей Японии [3]. За исключением 2 РКИ, в которых применение ω-3 ПНЖК основывалось на консультировании по поводу рационального питания [24, 25], участники РКИ принимали ω-3 ПНЖК в виде пищевых добавок; средняя доза ω-3 ПНЖК достигала 1,51 г/сут, включая 0,77 г/сут эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и 0,60 г/сут докозагексаеновой кислоты (ДГК), в то время как в ходе выполнения 10 РКИ ω-3 ПНЖК применяли в дозе 1 г/сут или более. Медиана продолжительности приема ω-3 ПНЖК составляла 2 года (максимальная продолжительность 6,2 года [5]). В большинстве РКИ ω-3 ПНЖК применялись с целью вторичной профилактики ССЗ (такие показания к приему препарата были в 13 РКИ [1, 4; 18—26; 30, 32]). Наиболее часто в ходе исследований оценивались такие показатели, как общая смертность, смертность от осложнений заболевания сердца (указанные исходы изучались в 19, 15 и 14 РКИ соответственно); при оценке

частоты развития ИМ в большинстве исследований учитывали частоту развития несмертельного ИМ (за исключение 4 РКИ [5, 26, 27, 29]). Большинство исследований имели высокое методологическое качество: в 16 РКИ анализ выполнялся исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение, а 16 РКИ были выполнены с использованием двойного слепого протокола. Следует, однако, отметить, что не во всех случаях сообщалось об использовании методов, которые обеспечивают соответствующее маскирование распределения участников в группы вмешательства.

Имеющиеся доказательные данные о применении ω-3 ПНЖК за счет консультирования по рациональному питанию имеют ряд ограничений. Эффективность применения ω-3 ПНЖК за счет такого консультирования оценивалась в ходе выполнения 2 РКИ, которые в целом включали 5147 жителей Европы. В отчетах о выполнении этих исследований сообщалось о развитии 749 смертельных исходов, включая 513 случаев смерти от осложнений заболевания сердца и 120 случаев ВС, а также о 82 случаях развития несмертельного ИМ [24, 25]. Результаты оценки частоты развития 2 клинических исходов, которые оценивались в обоих РКИ (смерть от любой причины и смерть от осложнений заболевания сердца), свидетельствовали о противоположном влиянии приема ω-3 ПНЖК на частоту развития таких исходов в одном исследовании по сравнению с другим, которое нельзя было объяснить случайностью. Специфические характеристики исследований также не позволяли объяснить отмеченные различия в их результатах: оба РКИ были открытыми и выполнялись одной и той же группой исследователей, включали жителей Европы, а ω-3 ПНЖК в обоих случаях применялись с целью вторичной профилактики в дозе, превышающей 1 г/сут. С учетом отмеченных различий в результатах этих РКИ количественная суммарная оценка для таких исследований не выполнялась, поскольку ее результаты представлялись неинформативными.

Влияние применения ω-3 ПНЖК в виде пищевых добавок на общую смертность оценивалось в 17 РКИ, включавших в целом 63 279 участников. В ходе выполнения таких исследований было зарегистрировано 6295 смертельных исходов. В целом прием ω-3 ПНЖК не приводил к статистически значимому снижению общей смертности (ОР=0,96 при 95% ДИ от 0,91 до 1,02; p=0,17; I^2=12%; САР=–0,004 при 95% ДИ от –0,01 до 0,02; p=0,19; I^2=38%). Результаты кумулятивного мета-анализа общей смертности свидетельствовали о том, что первоначально предполагаемое статистически значимое влияние применения ω-3 ПНЖК на общую смертность было опровергнуто накопленными к 2007 г. данными, которые с тех пор не изменялись, несмотря на выполнение новых РКИ, в которые дополнительно были включены 49 899 участников. Не отмечено также статистически значимой связи между эффектом лечения и использованием слепого метода в ходе изучения исследуемого препарата, а также дозой ω-3 ПНЖК, применением ω-3 ПНЖК с целью первичной или вторичной профилактики или наличием или отсутствием ИКД. Несмотря на то что при визуальной оценке воронкообразного графика, включавшего данные всех исследований, была отмечена асимметрия, результаты теста Begg—Mazumbar не достигали статистической значимости, а при использовании метода тримминга и наполнения («trim- and-fill approach») были получены одинаковые результаты независимо от добавления исследований, что свидетельствовало о низком риске возможной систематической ошибки, связанной с преимущественным опубликованием положительных результатов исследования.

Результаты анализа 13 РКИ, в которых оценивалась смертность от осложнений заболевания сердца (в такие исследования в целом были включены 56 407 участников, а в ходе их выполнения зарегистрировано 3480 случаев смерти от осложнений заболевания сердца), который выполнялся с использованием множественных сравнений, также свидетельствовали об отсутствии статистически значимой связи между применением ω-3 ПНЖК в виде пищевых добавок и риском смерти от осложнений заболевания сердца (ОР=0,91 при 95% ДИ от 0,85 до 0,98; p=0,01; I^2=6%) и о статистически незначимом САР (САР= –0,01 при 95% ДИ от –0,02 до 0,00; p=0,09; I^2=78%). Причем не отмечено статистически значимой связи между эффектом лечения и использованием слепого метода в ходе изучения исследуемого препарата, а также дозой ω-3 ПНЖК, применением ω-3 ПНЖК с целью первичной или вторичной профилактики или наличием или отсутствием ИКД. Несмотря на то что при визуальной оценке воронкообразного графика, включавшего данные всех исследований, была отмечена асимметрия, результаты теста Begg—Mazumbar не достигали статистической значимости, а при использовании метода тримминга и наполнения были получены одинаковые результаты независимо от добавления исследований, что свидетельствовало о низком риске возможной систематической ошибки, связанной с преимущественным опубликованием положительных результатов исследования.

Результаты анализа 7 РКИ, в которых оценивалась частота ВС (в такие исследования в целом был включен 41 751 участник, а в ходе их выполнения зарегистрировано 1030 случаев ВС), также свидетельствовали об отсутствии статистически значимой связи между применением ω-3 ПНЖК в виде пищевых добавок и риском ВС (ОР=0,87 при 95% ДИ от 0,75 до 1,01; p=0,06; I^2=8%; САР= –0,003 при 95% ДИ от –0,012 до 0,006; p=0,49; I^2=91%). И в данном случае не было отмечено статистически значимой связи между эффектом лечения и использованием слепого метода в ходе применения исследуемого препарата, а также дозой ω-3 ПНЖК, применением ω-3 ПНЖК с целью первичной или вторичной профилактики или наличием или отсутствием ИКД. Результаты теста Begg—Mazumbar были статистически незначимыми, а при визуальной оценке воронкообразного графика, включавшего данные всех исследований, отмечено симметричное распределение данных, что свидетельствовало о низком риске возможной систематической ошибки, связанной с преимущественным опубликованием положительных результатов исследования.

Результаты анализа 13 РКИ, в которых оценивалась частота развития ИМ (в такие исследования в целом были включены 53 875 участников, а в ходе их выполнения зарегистрировано 1755 случаев развития ИМ), свидетельствовали об отсутствии статистически значимой связи между применением ω-3 ПНЖК в виде пищевых добавок и снижением риска развития ИМ (ОР=0,89 при 95% ДИ от 0,76 до 1,04; p=0,14; I^2=35%; САР= –0,002 при 95% ДИ от –0,007 до 0,002; p=0,23; I^2=35%). Не отмечено статистически значимой связи между эффектом лечения и использованием слепого метода в ходе применения исследуемого препарата, а также дозой ω-3 ПНЖК, применением

ω-3 ПНЖК с целью первичной или вторичной профилактики или наличием или отсутствием ИКД. При визуальной оценке воронкообразного графика, включавшего данные всех исследований, отмечено асимметричное распределение данных, а результаты теста Begg—Mazumbar для выявления систематической ошибки, связанной с преимущественным опубликованием положительных результатов, достигали статистической значимости (p=0,01), несмотря на то что при использовании метода тримминга и наполнения были получены одинаковые результаты независимо от добавления исследований.

В анализ, выполненный для оценки влияния приема ω-3 ПНЖК на риск развития инсульта, были включены данные о 52 589 участниках 9 РКИ. Имеющиеся доказательные данные свидетельствовали о противоположном, но статистически незначимом влиянии приема ω-3 ПНЖК на риск развития инсульта (ОР=1,05 при 95% ДИ от 0,93 до 1,18; p=0,47; I^2=14%; САР= 0,001 при 95% ДИ от –0,002 до 0,004; p=0,46; I^2=15%). РКИ, в которых оценивалось влияние приема ω-3 ПНЖК на риск развития инсульта, включали только участников без ИКД. Не отмечено статистически значимой связи между эффектом лечения и использованием слепого метода в ходе применения исследуемого препарата, а также дозой ω-3 ПНЖК и применением ω-3 ПНЖК с целью первичной или вторичной профилактики. Имеющиеся данные не позволяли выполнить раздельный анализ для риска развития геморрагического и негеморрагического инсульта. Результаты теста Begg—Mazumbar не достигали статистической значимости, а при визуальной оценке воронкообразного графика, включавшего данные всех исследований, отмечено симметричное распределение данных, что свидетельствовало о низком риске возможной систематической ошибки, связанной с преимущественным опубликованием положительных результатов исследования. Об этом свидетельствовали и результаты анализа, выполненного с помощью тримминга и наполнения (ОР=1,03 при 95% ДИ от 0,93 до 1,15; p=0,56), что позволяло считать маловероятным, что полученные результаты были обусловлены систематической ошибкой такого типа.

Вывод

В целом применение ω-3 ПНЖК в виде пищевых добавок не сопровождается статистически значимым снижением как относительного, так и абсолютного риска смерти от любой причины, смерти от осложнений заболевания сердца и ВС, а также риска развития ИМ или инсульта.

Комментарий

Результаты мета-анализа, включающего все доступные РКИ, свидетельствуют о том, что в целом применение ω-3 ПНЖК не приводит к статистически значимому изменению риска развития тяжелых осложнений ССЗ у лиц, имеющих высокий риск развития таких осложнений. Применение пищевых добавок, содержащих ω-3 ПНЖК, статистически значимо не влияло на общую смертность, а также на смертность от осложнений заболевания сердца, риск ВС и риск развития ИМ или инсульта. Отмеченные эффекты не были связаны с определенными характеристиками исследований или характеристиками участников РКИ. Следует отметить, что результаты большинства крупных исследований совпадают с результатами мета-анализа.

Данное исследование отличается от ранее выполненных мета-анализов и систематических обзоров тем, что в него были включены все доступные опубликованные РКИ, посвященные оценке влияния применения ω-3 ПНЖК на риск развития осложнений ССЗ, независимо от методологического качества исследований, а также от использования ω-3 ПНЖК с целью первичной или вторичной профилактики. Это позволяет предполагать учет всей доказательной информации и, следовательно, возможность обоснованной интерпретации результатов анализа.

Несмотря на то что результаты первого количественного анализа, посвященного оценке эффективности использования ω-3 ПНЖК [33], позволяли предполагать выраженное и статистически значимое положительное влияние применения ω-3 ПНЖК практически на все тяжелые осложнения ССЗ, по мере накопления доказательной информации отмечаемый эффект становился слабее, переставал достигать статистической значимости, а также терял универсальность [11—16]. Причем в течение последних 5 лет небольшая выраженность эффекта применения ω-3 ПНЖК, а также отсутствие статистической значимости такого эффекта сохранялись стабильными, несмотря на существенное увеличение суммарного объема выборки в отсутствие отчетливого улучшения методологического качества исследований в течение этого периода.

Из 20 РКИ, включенных в данный мета-анализ, в 9 РКИ число участников превышало 1000; из этих РКИ 2 были открытыми исследованиями, основанными на использовании определенной диетотерапии, а в 7 РКИ использовались пищевые добавки ω-3 ПНЖК. Исследование DART1 (Diet and Reinfarction Trial 1) [25] было первым крупным клиническим испытанием ω-3 ПНЖК; его результаты свидетельствовали о выраженном положительном эффекте ω-3 ПНЖК. Полученные в ходе выполнения исследования DART1 результаты были подтверждены в крупном открытом исследовании GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) [1], которое проводилось в период, когда статины не использовались в качестве стандартной тактики профилактики ССЗ; в это исследование преимущественно были включены мужчины, недавно перенесшие ИМ. Положительные и статистически значимые результаты этого исследования привлекли внимание кардиологов к возможности применения ω-3 ПНЖК с целью профилактики развития осложнений ССЗ.

Следует, однако, отметить, что установленный в ходе выполнения первых клинических испытаний эффект использования ω-3 ПНЖК не удалось подтвердить в РКИ, результаты которых были опубликованы позднее [2—5; 23, 24, 30]. Результаты открытого РКИ DART2 [24], которое было выполнено той же группой исследователей, что и исследование DART1, не подтвердили результаты исследований DART1 и GISSI, а установленный эффект применения ω-3 ПНЖК оказался противоположным и статистически значимо отличался от такового в исследо-

вании DART1. В открытом исследовании JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) [3], выполненном в Японии и включавшем преимущественно женщин, при высоком исходном уровне потребления ω-3 ПНЖК не удалось подтвердить результаты исследования GISSI для оцениваемых клинических исходов (смерть от любой причины и смерть от осложнений заболевания сердца) даже в ходе выполнения анализа в подгруппе больных, у которых ω-3 ПНЖК применяли с целью вторичной профилактики. В двойном слепом исследовании GISSI-HF [2] у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ на фоне хронической сердечной недостаточности (общая смертность в контрольной группе достигала 30%, а 50% участников исследования принимали розувастатин по 10 мг/сут) не удалось подтвердить выраженность эффекта терапии ω-3 ПНЖК, который был отмечен в исследовании GISSI, а результаты анализа, выполненного с учетом ряда дополнительных факторов, свидетельствовали лишь о пограничной статистической значимости. Более того, результаты относительно недавно выполненного исследования Alpha-Omega [4] по оценке эффективности применения ω-3 ПНЖК с целью вторичной профилактики (в контрольной группе этого РКИ частота развития осложнений ССЗ была сходной с таковой у больных, включенных в контрольную группу исследования GISSI, но при более длительном анамнезе ССЗ) применение низкой дозы ω-3 ПНЖК в виде пищевой добавки не сопровождалось статистически значимым снижением частоты развития тяжелых осложнений ССЗ у больных, которые перенесли ИМ и применяли оптимальную антигипертензивную, антитромботическую и гиполипидемическую терапию.

Сходные результаты были получены и в ходе выполнения исследований OMEGA [30] и SU.FO.OM3 [23], которые свидетельствовали о том, что применение ω-3 ПНЖК в дополнение к стандартной терапии, основанной на клинических рекомендациях по вторичной профилактике ССЗ, не приводит к снижению риска развития осложнений ССЗ на фоне низкого риска ВС в группах вмешательства и группах контроля. Наконец, недавно опубликованные результаты исследования ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) [5], включавшего 12 536 участников, свидетельствовали о том, что применение ω-3 ПНЖК (Omacor, «Pronova BioPharma Norge», содержащий 465 мг ЭПК и 375 г ДГК) по сравнению с плацебо, содержащего около 900 мг оливкового масла, не приводит к снижению риска смерти или риска развития любого осложнения ССЗ у больных с высоким риском развития таких осложнений на фоне сахарного диабета (или высокого риска его развития) при использовании ω-3 ПНЖК в сочетании с использованием современной антигипертензивной, антитромботической, гипогликемической и гиполипидемической терапии.

При обсуждении отрицательных результатов мета-анализа следует в первую очередь остановится на механизмах действия ω-3 ПНЖК, в частности, на их влиянии на концентрацию ТГ в крови, риск развития аритмий и уровень артериального давления. В целом возможное профилактическое действие ω-3 ПНЖК за счет снижения концентрации ТГ в крови не удалось установить в ходе выполнения мета-анализа, поскольку полученные данные не подтверждают гипотезы о преимуществах использования высоких доз ω-3 ПНЖК, которые позволяют снизить уровень ТГ в крови, по сравнению с применением низких доз ω-3 ПНЖК. Такой результат может быть обусловлен недостаточной силой непосредственной связи между увеличением концентрации ТГ в крови и риском развития ССЗ [34, 35] или слишком большой вариабельностью уровня ТГ в РКИ, которые были включены в мета-анализ.

Известно, что угрожающие жизни желудочковые аритмии становятся наиболее частой причиной ВС в ранние сроки после развития ИМ [36, 37]. В ходе выполнения мета-анализа не удалось установить статистически значимое влияние использования ω-3 ПНЖК на риск ВС в группах больных с различными характеристиками, что позволяет отвергнуть также предположение о существенном антиаритмическом действии ω-3 ПНЖК. Следует, однако, отметить, что даже обобщенные данные об эффективности использования ω-3 ПНЖК не обладают достаточной статистической мощностью для надежного выявления возможного небольшого влияния применения ω-3 ПНЖК на риск ВС.

Артериальная гипертония относится к известным факторам риска развития ССЗ [36], а результаты нескольких исследований позволяли предположить, что использование высоких доз ω-3 ПНЖК сопровождается умеренным снижением артериального давления — АД (снижением систолического и диастолического АД на 0,66 и 0,35 мм рт.ст. на каждый 1 г примененных ω-3 ПНЖК) [38]. Следует отметить, что в ходе выполнения мета-анализа не удалось выявить профилактическое влияние применения ω-3 ПНЖК на риск развития инсульта (т.е. на клинический исход, который существенно зависит от уровня АД).

Данный мета-анализ, как и любой мета-анализ, не лишен определенных недостатков. Во-первых, в мета-анализ были включены не только опубликованные результаты крупных РКИ, но и неопубликованные. При анализе результатов исследований по оценке эффективности лечения наиболее часто могут быть допущены систематические ошибки, связанные с преимущественным опубликованием положительных результатов исследования, а также преимущественным опубликованием статей, написанных на определенном языке [39]. Результаты исследований, включенных в мета-анализ, были опубликованы в период с 1989 по 2012 г., что позволило использовать данные о 68 500 участниках РКИ, в том числе крупных РКИ. Для более полного охвата источников доказательной информации в ходе поиска РКИ использовали и Регистр кинических исследований Кокрановского сотрудничества, в котором учитывается информация многих баз данных [39]. В связи с этим авторы мета-анализа предполагали, что включение в анализ неопубликованных данных существенно не повлияет на уровень доказательности его результатов. Такое предположение подтвердилось в ходе выполнения анализа чувствительности с исключением небольших РКИ (менее 1000 участников). Более того, несмотря на то что рандомизация позволяет исключить систематические ошибки, связанные с отбором больных, следует учитывать возможность систематических ошибок, связанных с ходом выполнения исследования или с выявлением исходов. Один из подходов к уменьшению вероятности систематических ошибок такого типа включает, в первую очередь, исключение из анализа открытых исследований. Поскольку 2 наиболее крупных РКИ ω-3 ПНЖК были открытыми [1, 3], их пришлось включить в мета-анализ, так как в противном случае пришлось бы отказаться почти от 50% данных об участниках исследований по оценке эффективности при-

менения ω-3 ПНЖК. В такой ситуации нельзя было бы надежно ответить на вопрос о том, с чем связны полученные результаты анализа с уменьшением объема выборки или уменьшение систематической ошибки, связанной с ходом выполнения исследования.

Следует также отметить, что сопутствующие вмешательства (например, тактика применения базовой терапии), существенно изменяя выраженность эффекта любого вмешательства, также могли по-разному влиять на результаты РКИ. Однако результаты оценки эффективности применения ω-3 ПНЖК у лиц с разным риском развития осложнений ССЗ и на фоне разной базовой терапии (включая не только использование статинов, но и других средств), существенно не различались. Наконец, несмотря на то что ω-3 ПНЖК обычно назначают в виде сочетания ЭПК и ДГК, ранее предполагалось, что эффект применения ω-3 ПНЖК может зависеть от специфического компонента, входящего в их состав [40], т.е. от соотношения ЭПК и ДГК. Среди всех клинических испытаний ω-3 ПНЖК только в двух из них изолированно применялась ЭПК: в относительно небольшом исследовании G.C. Leng [20] и крупном РКИ JELIS [3], выполненном в Японии, участники которого до включения в исследование употребляли большие количества ω-3 ПНЖК. Таким образом, очевидно, что анализ в подгруппе участников с целью определения роли отдельных компонентов ω-3 ПНЖК имел бы недостаточную статистическую мощность, а это могло бы стать источником дополнительных систематических ошибок, связанных с интерпретацией результатов. Более того, проблемы, связанные с соблюдением предписанного режима терапии, и соответственно вариабельность степени соблюдения такого режима, могут создавать впечатление вариабельности эффекта терапии. Однако высокая степень соблюдения предписанного режима терапии (более 80%) отмечалась в большинстве исследований, и существенное различие между исследованиями по подходам к определению недостаточно высокой степени соблюдения предписанного режима терапии затрудняют выполнение анализа в подгруппах в зависимости от степени соблюдения режима терапии на основании данных, представленных в опубликованных отчетах о РКИ.

Наконец, различия между анализируемыми исследованиями по частоте развития неблагоприятных исходов и исходному риску развития осложнений ССЗ позволяет, по крайней мере отчасти, объяснить наблюдаемую вариабельность эффекта. Следует, однако, отметить, что даже в крупных исследованиях, включавших участников с высоким риском развития осложнений ССЗ (GISSI, GISSI-HF, Alpha-Omega, ORIGIN), в ходе которых имелась возможность наиболее точной количественной оценки терапевтического эффекта, выявлено непостоянство эффекта. Таким образом, данные мета-анализа подтверждают ранее обсуждаемую неоднородность клинического эффекта ω-3 ПНЖК.

На основании результатов мета-анализа можно сделать вывод о том, что применение ω-3 ПНЖК не сопровождается статистически значимым снижением риска развития тяжелых осложнений ССЗ у лиц с разными характеристиками. По мнению авторов анализа, полученные данные не подтверждают обоснованность применения ω-3 ПНЖК в качестве пищевых добавок в повседневной клинической практике, а также включение положений о целесообразности их использования в клинические рекомендации. Вероятно, появление результатов дополнительных исследований сделает возможным выполнение мета-анализа с учетом индивидуальных характеристик участников, что позволит уточнить связь между эффектом применения ω-3 ПНЖК и применяемой дозой, степенью соблюдения предписанного режима терапии, исходным уровнем потребления ω-3 ПНЖК и риском развития осложнений ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Marchioli R., Barzi F., Bomba E., et al.;* GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation 2002;105:1897—1903.
2. *Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., et al.;* 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;372:1223—1230.
3. *Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., et al.;* Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet 2007;369:1090—1098.
4. *KromhoutD., Giltay E.J., Geleijnse J.M.;* Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N Engl J Med 2010; 363:2015—2026.
5. *Bosch J., Gerstein H.C., Dagenais G.R., et al.;* ORIGIN Trial Investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:309—318.
6. *Saravanan P., Davidson N.C., Schmidt E.B,. Calder P.C.* Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. Lancet 2010;376:540—550.
7. *Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J.;* American Heart Association Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation 2002;106:2747—2757.
8. *Van de Werf F., Bax J., Betriu A., et al;* ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29:2909—2945.
9. US Food and Drug Administration. http://www .fda.gov. Accessed August 20, 2012.
10. Electronic Medicines Compendium (eMC). Available at: www.medicines.org.uk/emc/medicine/10312 /indications. Accessed August 20, 2012.
11. *Filion K.B., El Khoury F., Bielinski M., et al.* Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord 2010;10:24.
12. *Marik P.E., Varon J.* Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. Clin Cardiol 2009;32:365—372.
13. *Zhao Y.T., Chen Q., Sun Y.X., et al.* Prevention of sudden cardiac death with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Med 2009;41:301—310.
14. *Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A., et al.* Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD003177.
15. *Trikalinos T.A., Lee J., Moorthy D., et al.* Effects of eicosapentanoic acid and docosahexanoic acid on mortality across diverse settings: systematic review and meta- analysis of randomized trials and prospective cohorts. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91413/. Accessed August 20, 2012.

16. *Kwak S.M., Myung S.K., Lee Y.J., Seo H.G.;* Korean Meta-analysis Study Group. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Arch Intern Med 172:686—694.

17. *Higgins J.P., Altman D.G., Gøtzsche P.C., et al;* Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928.

18. *Nilsen D.W., Albrektsen G., Landmark K., et al.* Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. Am J Clin Nutr 2001;74:50—56.

19. *von Schacky C., Angerer P., Kothny W., et al.* The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: a randomized, double- blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1999;130:554—562.

20. *Leng G.C., Lee A.J., Fowkes F.G., et al.* Randomized controlled trial of gammalinolenic acid and eicosapentaenoic acid in peripheral arterial disease. Clin Nutr 1998;17:265—271.

21. *Sacks F.M., Stone P.H., Gibson C.M., et al.;* HARP Research Group. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 1995;25:1492—1498.

22. *Singh R.B., Niaz M.A., Sharma J.P., et al.* Randomized, double-blind, placebo- controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival 4. Cardiovasc Drugs Ther 1997;11:485—491.

23. *Galan P., Kesse-Guyot E., Czernichow S., et al.;* SU.FOL.OM3 Collaborative Group. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. BMJ 2010;341:c6273.

24. *Burr M.L., Ashfield-Watt P.A., Dunstan F.D., et al.* Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. Eur J Clin Nutr 2003;57:193—200.

25. *Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F., et al.* Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet 1989;2:757—761.

26. *Svensson M., Schmidt E.B., Jørgensen K.A., Christensen J.H.;* OPACH Study Group. N-3 fatty ac ids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:780—786.

27. *Raitt M.H., Connor W.E., Morris C., et al.* Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293:2884—2891.

28. *Leaf A., Albert C.M., Josephson M., et al*; Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. Circulation 2005;112:2762—2768.

29. *Brouwer I.A., Zock P.L., Camm A.J., et al*; SOFA Study Group. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardio verter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. JAMA 2006;295:2613—2619.

30. *Rauch B., Schiele R., Schneider S., et al;* OMEGA Study Group. 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;122:2152—2159.

31. *Einvik G., Klemsdal T.O., Sandvik L., Hjerkinn E.M.* A randomized clinical trial on n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and all-cause mortality in elderly men at high cardiovascular risk. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17:588—592.

32. *Garbagnati F., Cairella G., De Martino A., et al.* Is antioxidant and n-3 supplementation able to improve functional status in poststroke patients? Results from the Nutristroke Trial. Cerebrovasc Dis 2009;27:375—383

33. *Bucher H.C., Hengstler P., Schindler C., Meier G.* N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2002;112:298—304.

34. *Assmann G., Schulte H.* Role of triglycerides in coronary artery disease: lessons from the Prospective Cardiovascular Münster Study. Am J Cardiol 1992;70:10H—13H.

35. *Castelli W.P., Anderson K., Wilson P.W., Levy D.* Lipids and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. Ann Epidemiol 1992;2:23—28.

36. *Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., et a*l; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987—1003.

37. *Podrid P.J., Myerburg R.J.* Epidemiology and stratification of risk for sudden cardiac death. Clin Cardiol 2005;28 (suppl 1):I3—I11.

38. *Morris M.C., Sacks F., Rosner B.* Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. Circulation 1993;88:523—533.

39. *Guyatt G., Rennie D.* Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 2nd ed. Chicago, IL: American Medical Association; 2008.

40. *Lavie C.J., Milani R.V., Mehra M.R., Ventura H.O.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. J Am Coll Cardiol 2009;54:585—594.