Связь между применением омега-3 жирных кислот и риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: результаты мета-анализа десяти исследований, включавших 77 917 участников

Источник: *Aung T., Halsey J., Kromhout D., Gerstein H.C.* Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. JAMA Cardiol 2018;3(3):225—234. doi: 10.1001/jamacardio.2017.5205.

ДГК — докозагексаеновая кислота
ИМ — инфаркт миокарда
КБС — коронарная болезнь сердца
ОЧР — отношение частоты развития
ПД ω-3 ЖК — пищевые добавки, содержащие омега-3 жирные кислоты
СД — сахарный диабет
ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание
ЭПК — эйкозапентаеновая кислота
ω-3 ЖК — омега-3 жирные кислоты

Предпосылки к проведению исследования

Результаты обсервационных исследований, включавших жителей стран Запада и Азии, свидетельствовали о том, что регулярное употребление рыбы 1 или 2 раза в неделю сопровождается менее высоким риском смерти от осложнений коронарной болезни сердца (КБС) [1, 2]. Такие данные, а также информация о менее высокой частоте развития КБС в популяциях с высоким уровнем потребления продуктов с высоким содержанием длинноцепочечных жирных кислот, содержащих омега-3 жирные кислоты (ω-3 ЖК), вызвала интерес к проверке гипотезы о том, что потребление длинноцепочечных ω-3 ЖК, содержащихся в морепродуктах, приведет к профилактике КБС [3]. Такие ω-3 ЖК, содержащиеся в морепродуктах, включают эйкозапентаеновую кислоту (ЭПК) и докозагексаеновую кислоту (ДГК), которые обнаруживаются в рыбе и других морепродуктах, но не α-линоленовую кислоту, которая содержится в растениях.

В ходе выполнения первого исследования Diet and Reinfarction Trial-1 [4] оценивали связь между употреблением рыбьего жира в качестве источника ω-3 ЖК 2 раза в неделю и более и риском развития КБС у мужчин, которые ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ) и установили, что употребление рыбы связано со статистически значимым снижением частоты развития смертельной КБС и общей смертности в отсутствие связи с частотой развития несмертельного повторного ИМ. Однако результаты позднее выполненного исследования Diet and Reinfarction Trial-2, включавшего больных со стенокардией, свидетельствовали о том, что употребление рыбы или пищевых добавок, содержащих рыбий жир, сопровождается увеличением смертности от осложнений КБС [5]. В последующем в ходе выполнения нескольких крупных исследований были получены противоречивые данные о связи между употреблением пищевых добавок, содержащих ω-3 ЖК (ПД ω-3 ЖК), по сравнению с плацебо или контролем без лечения по влиянию на смертельные и несмертельные осложнения сосудистых заболеваний [6—16].

Было выполнено 10 крупных РКИ [6—15] по сравнительной оценке эффективности применения ПД ω-3 ЖК, в течение не менее 12 мес по сравнению с плацебо или отсутствием лечения в группе лиц, у которых ранее была диагностирована КБС или которые перенесли инсульт, или имели высокий риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В ходе выполнения таких исследований были получены противоречивые данные о связи между применяемой терапией и риском развития смертельной КБС, несмертельной КБС или других ССЗ. Результаты открытого РКИ Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) — Prevenzione [6], в которое были включены 11 323 больных, недавно перенесших ИМ, свидетельствовали о том, что добавление к терапии ПД ω-3 ЖК, приводит к снижению риска развития тяжелых осложнений ССЗ на 10% по сравнению с контролем в отсутствие использования ПД ω-3 ЖК. В ходе выполнения другого открытого исследования JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) [14], включавшего 18 645 участников с исходным уровнем общего холестерина в крови 6,3 ммоль/л или более (только у 20% участников ранее была диагностирована КБС), также было отмечено, что применение пищевой добавки, содержащей рыбий жир, сопровождается снижением риска развития тяжелых осложнений КБС на 19% (при 95% ДИ от 5 до 31%). В то же время ни в одном крупном плацебо-контролируемом исследовании не было получено данных о том, что применение ПД ω-3 ЖК приводит к статистически значимому снижению риска развития КБС или смерти. Следовательно, оставалось неясным, отражают ли такие противоречивые результаты различия в связи между использованием ПД ω-3 ЖК, и влиянием на риск, обусловленный определенными формами КБС, а также разными клиническими исходами, по которым оценивали эффективность при использовании ПД ω-3 ЖК, с целью первичной или вторичной профилактики КБС, увеличением частоты приема статинов с целью более эффективного снижения концентрации липидов в крови, или они просто случайны или обусловлены систематической ошибкой, связанной с открытой схемой исследования. Результаты мета-анализа ранее выполненных исследований по оценке эффективности применения пищевых добавок, содержащих ω-3 ЖК [16—18], позволяли предположить наличие статистически значимой связи между применением ПД ω-3 ЖК и положительным влиянием на риск развития смертельных осложнений КБС, но отсутствие такой связи с несмертельными осложнениями КБС. Следует, однако, отметить ограниченную ценность таких мета-анализов, поскольку в них включались исследования, в которых изучались эффекты рекомендаций по увеличению употребления рыбы [17] или исключались исследования, в которых не было группы контроля с применением плацебо [18].

Группа исследователей эффективности ω-3 ЖК была создана для выполнения совместного мета-анализа, в который были бы включены данные клинических исследований, которые были получены от главных исследователей, принимавших участие во всех крупных РКИ по оценке эффективности пищевых добавок, содержащих ω-3 ЖК, с целью профилактики осложнений ССЗ с использованием заранее принятого протокола или плана анализа.

Цель мета-анализа

Оценить связь между приемом ω-3 ЖК и риском развития 1) смертельной КБС, несмертельного ИМ, инсульта, тяжелых осложнений сосудистых заболеваний и смерти от любой причины; 2) тяжелых осложнений сосудистых заболеваний в заранее определенных подгруппах.

Материал и методы мета-анализа

Был выполнен систематический обзор РКИ в базах данных PubMed и Medline, который был дополнен ручным поиском ссылок в отчетах об индивидуальных исследованиях, обзором статей и ранее выполненных мета-анализов по оценке связи между ПД ω-3 ЖК и риском развития осложнений ССЗ. Поиск выполняли по ключевым терминам «omega-3 FA», «omega-3 polyunsaturated fat», «fish oils и «ω-3 FA», а также «cardiovascular disease» или «coronary heart disease» или «stroke». В соответствии с заранее определенными критериями в мета-анализ включали РКИ по оценке эффективности применения пищевых добавок, которые содержат длинноцепочечные ω-3 ЖК, полученные из морепродуктов, по сравнению с плацебо или открытым контролем, в которые были включены не менее 500 участников при предполагаемой продолжительности применения терапии в течение не менее 1 года. Для включения исследований в мета-анализ требовалось, чтобы в ходе их выполнения применялись ПД ω-3 ЖК, но не определялась минимальная доза ЭПК и ДГК. Эффективность терапии оценивали с помощью заранее определенных показателей частоты развития таких неблагоприятных клинических исходов, как несмертельный ИМ; смерть от осложнений КБС; ишемический, геморрагический и неклассифицируемый инсульт; реваскуляризация миокарда или других областей; тяжелые осложнения сосудистых заболеваний (комбинированный показатель частоты развития таких исходов, как несмертельный ИМ или смерть от осложнений КБС; несмертельный или смертельный инсульт; или любое вмешательство, направленное на реваскуляризацию) и смерть от любой причины. Смерть больных с КБС, ИМ и больных, умерших после реваскуляризации миокарда или трансплантации сердца, считалась обусловленной осложнениями КБС в случае внезапной смерти от осложнения заболевания сердца, а также смерти, обусловленной желудочковыми аритмиями и сердечной недостаточностью. Кроме того, выполняли анализ для оценки систематических ошибок во всех включенных в анализ РКИ.

Основные результаты

В мета-анализ были включены результаты 10 РКИ [6—15]. В эти исследования в целом были включены 77 917 участников (в исследования были включены от 563 до 18 645 участников). Из 10 РКИ 8 были двойными слепыми плацебо-контролируемыми и 2 открытыми [6, 14]. Риск возникновения систематических ошибок был низким во всех исследованиях, кроме 2 РКИ, в которых отсутствовали контрольные группы с применением плацебо [6, 14].

Комбинация этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот ЭПК и ДГК использовалась во всех РКИ, кроме одного [14], в котором оценивали эффективность применения только ЭПК по 1800 мг/сут. Суточная доза ЭПК варьировала от 226 до 1800 мг, а ДГК — от 0 до 1700 мг. Средняя продолжительность исследуемой терапии в исследованиях варьировала от 1 до 6,2 года (взвешенное среднее — 4,4 года).

Мужчины составляли 61,4% участников; средний возраст при включении достигал 64 года. Наличие в анамнезе КБС, инсульта и сахарного диабета — СД (после учета пропущенных данных) отмечалось у 66,4, 28 и 37% участников соответственно. В целом у 15,4% участников РКИ развилось 12 001 тяжелое осложнение сосудистых заболеваний, в том числе несмертельный ИМ, смерть от осложнений КБС, инсульт и выполнение реваскуляризации регистрировались в 2,9, 3,5, 2,2 и 8,5% случаев соответственно. Влияние исследуемой терапии на риск развития неблагоприятных исходов в зависимости от предшествующего приема статинов оценивали в 7 РКИ, в которые в целом были включены 49 522 участников [8, 10—12, 14, 15].

Применение ПД ω-3 ЖК не сопровождалось статистически значимой связью с отношениями частоты развития (ОЧР) любого осложнения КБС (ОЧР=0,96 при 95% ДИ от 0,90 до 1,01; p=0,12), а также отсутствием статистически значимой связи с такими определенными осложнениями КБС, как смерть от осложнений КБС (ОЧР=0,93 при 99% ДИ от 0,83 до 1,03; p=0,05) и несмертельный ИМ (ОЧР=0,97 при 99% ДИ от 0,87 до 1,08; p=0,40). Были получены сходные результаты, свидетельствующие об отсутствии связи между распределением участников в группы применения ω-3 ЖК и ОЧР для тяжелых осложнений сосудистых заболеваний (ОЧР=0,97 при 95% ДИ от 0,93 до 1,01; p=0,10), инсульта (ОЧР=1,03 при 95% ДИ от 0,93 до 1,13; p=0,56) или выполнения реваскуляризации (ОЧР=0,99 при 95% ДИ от 0,94 до 1,04; p=0,61). Кроме того, результаты данного мета-анализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимой гетерогенности между результатами отдельных исследований для таких неблагоприятных исходов, как несмертельный ИМ, смерть от КБС, любое осложнение КБС или любое тяжелое осложнение сосудистого заболевания. Связь между применением ПД ω-3 ЖК и риском развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний не изменялась после исключения из анализа исследования JELIS [14] (ОШ=0,98 при 95% ДИ от 0,94 до 1,02; p=0,30).

Данные анализа, выполненного с учетом результатов множественных проверок, свидетельствовали об отсутствии статистически значимой связи между применением ПД ω-3 ЖК и риском развития тяжелых осложнений ССЗ во всех заранее определенных подгруппах, включая подгруппы больных в зависимости от пола, наличия в анамнезе КБС, СД, концентрации общего холестерина в крови до начала лечения, концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, а также предшествующего применения статинов. Однако авторы данного анализа отметили некоторую гетерогенность связи между приемом ПД ω-3 ЖК и риском развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний в зависимости от возраста (нестандартизованное p=0,02) или инсульта в анамнезе

(p=0,06). Несмотря на невозможность оценить связь между применяемым лечением и расовой принадлежностью участников, результаты анализа не изменялись после исключения из анализа исследования JELIS [14], которое было выполнено только в Японии.

В ходе выполнения как открытых, так и слепых исследований у больных, рандомизированных в группы приема ПД ω-3 ЖК, не отмечалось статистически значимой связи между применением такой терапии и частотой развития таких неблагоприятных исходов, как несмертельный ИМ, смерть от осложнений КБС и в целом КБС. Однако отмечалась некоторая гетерогенность между результатами открытых и слепых исследований в целом для риска развития КБС (в открытых РКИ ОЧР=0,85 при 99% ДИ от 0,72 до 0,99; p=0,01; в слепых РКИ ОЧР=0,99 при 99% ДИ от 0,91 до 1,07; p=0,69; p=0,03 для гетерогенности), но не для риска развития смертельной КБС или несмертельного ИМ. В целом результаты мета-анализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимой связи между применением ПД ω-3 ЖК в течение в среднем 4,4 года и риском развития смертельной КБС, несмертельного ИМ, любой формы КБС или любого тяжелого осложнения сосудистого заболевания); причем такие результаты были получены при анализе данных как всех участников исследований, так и участников в определенных подгруппах.

Распределение участников в группы применения ПД ω-3 ЖК не приводило к статистически значимой связи с ОЧР смерти от любой причины (ОЧР=0,96 при 95% ДИ от 0,92 до 1,01; p=0,16).

Выводы

Результаты мета-анализа свидетельствуют о об отсутствии статистически значимой связи между применением ПД ω-3 ЖК и риском развития смертельной или несмертельной КБС, а также любым тяжелым осложнением сосудистого заболевания. Полученные данные не подтверждают имеющиеся рекомендации по ПД ω-3 ЖК у больных с КБС в анамнезе.

Вопросы и комментарии

1. Каковы основные результаты данного мета-анализа?

Результаты мета-анализа 10 РКИ, в которые в целом были включены 77 917 участников, свидетельствовали о том, что в группах применения ПД ω-3 ЖК в среднем в течение 4,4 года не оказывало статистически значимого влияния на риск развития как смертельных осложнений КБС, так и несмертельного ИМ, инсульта, выполнения реваскуляризации или любого тяжелого осложнения сосудистого заболевания. Более того, не было отмечено статистически значимого влияния приема ПД ω-3 ЖК на риск развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний ни в одной из подгрупп, включая больных с сосудистыми заболеваниями в анамнезе, СД, а также в подгруппах участников с определенным уровнем липидов в крови или в зависимости от применения статинов. В ходе выполнения мета-анализа также не удалось установить статистически значимую связь между применением ПД ω-3 ЖК и риском смерти от любой причины или риском развития рака. Боле того, результаты анализа в целом не изменялись после исключения из него исследования JELIS [14], в ходе выполнения которого в большей степени оценивали эффекты потребления ЭПК, а не сочетания ЭПК и ДГК.

2. Что можно отнести к достоинствам данного мета-анализа?

По мнению авторов этого мета-анализа, к его основным преимуществам следует отнести доступность подробных данных каждого включенного в него РКИ, которые были предоставлены главными исследователями таких РКИ для всех изучаемых клинических исходов (за исключением исследования JELIS [14], при анализе которого использовали только опубликованные данные). Следует отметить, что критерии включения РКИ в мета-анализ и оцениваемые клинические исходы, обусловленные осложнениями сосудистого заболевания, в ходе выполнение данного мета-анализа отличались от таковых в ранее выполненных мета-анализах, результаты которых были опубликованы [16—18]. Кроме того, в ходе выполнения данного мета-анализа был низкий риск систематической ошибки, связанной с отбором, или наличия вмешивающихся факторов, так как в него не были включены исследования по оценке эффектов рекомендаций по изменению пищевых привычек с увеличением употребления рыбы, а также исследования, в которые было включено мало участников, или исследований с недостаточно большой продолжительностью наблюдения.

3. Чем отличается данный мета-анализ от ранее выполненных мета-анализов, посвященных оценке эффектов ПД ω-3 ЖК?

По сравнению с мета-анализами, выполненными ранее, в ходе выполнения данного мета-анализа также оценивали влияние применения ПД ω-3 ЖК на риск развития заранее определенных тяжелых осложнений ССЗ в зависимости от наличия таких ССЗ в анамнезе, а также наличия СД, концентрации липидов в крови и использования статинов. По мнению авторов данного мета-анализа, трудно объяснить отличие полученных ими результатов от результатов ранее выполненных исследований по оценке влияния применения ПД ω-3 ЖК на риск развития смертельных и несмертельных осложнений КБС. В отличие от практически полного отсутствия эффекта в большинстве исследований в ходе выполнения исследования GISSI-Prevenzione [6] отмечалось снижение на 14% риска развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний, в основном за счет снижения на 11% смертности от осложнений заболевания сердца. Однако результаты исследования JELIS свидетельствовали о снижении риска развития тяжелых осложнений КБС на 19% (при 95% ДИ от 5 до 31%). Следует, однако, отметить, что такие данные были получены при анализе только 586 случаев развития таких исходов; причем снижение риска в основном было обусловлено снижением частоты развития несмертельных осложнений КБС [14]. Остается неясным, можно ли объяснить противоречивые результаты отдельных исследований различиями по критериям включения, в которых учитывалось наличие в анамнезе определенных заболеваний, а также сопутствующим приемом статинов или другими вмешательствами, применявшимися с целью вторичной

профилактики. Например, ранее сообщалось о том, что выраженность эффектов ПД ω-3 ЖК могла варьировать в зависимости от предшествующего приема статинов [19, 20]. Результаты исследования Alpha Omega свидетельствовали, что применение низкой дозы ω-3 ЖК приводит к снижению риска развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний у больных, ранее перенесших ИМ, которые не принимали статины [20]. Однако результаты данного мета-анализа свидетельствовали отсутствии гетерогенности по влиянию применения ПД ω-3 ЖК на риск смерти от осложнений КБС или развития несмертельного ИМ в исследованиях в целом, отсутствии различий между исследованиями по влиянию приема ПД ω-3 ЖК на риск развития осложнений тяжелых сосудистых заболеваний в подгруппах участников в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе ССЗ или СД, а также в подгруппах участников с уровнем липидов в крови меньше или больше определенной концентрации и у лиц, принимавших статины. Результаты данного мета-анализа также не изменялись после исключения из него исследования JELIS [14], все участники которого принимали статины. Кроме того, следует отметить, что результаты мета-анализа свидетельствовали лишь о слабовыраженной гетерогенности между результатами открытых и слепых исследований для любых осложнений КБС. Такие данные могут отражать систематическую ошибку, связанную с сообщением о результатах исследований, но могут быть случайными или обусловленными более высокой степенью соблюдения предписанного режима терапии в ходе выполнения открытых исследований по сравнению с исследованиями, в которых применялся слепой метод.

4. В чем состояли основные недостатки ранее выполненных мета-анализов исследований по оценке эффектов применения ПД ω-3 ЖК?

Результаты ранее выполненных мета-анализов исследований по оценке эффективности применения ПД ω-3 ЖК [16—18], к недостаткам которых можно отнести включение в анализ исследований по оценке эффектов совета по увеличению употребления рыбы [16, 17], а также неспособность разграничить влияние терапии на разные типы осложнений КБС [16—18, 21, 22]. Напротив, результаты данного мета-анализа свидетельствовали о том, что применение ПД ω-3 ЖК не оказывает статистически значимого влияния на риск развития смертельных осложнений КБС и других осложнений КБС. Следует отметить, что выводы данного мета-анализа совпадают с результатами анализа, выполненного в 2016 г. Агентством США по выполнению исследований в здравоохранении и его качеству (US Agency for Healthcare Research and Quality) [22], в которые были включены результаты 10 крупных исследований по оценке методов профилактики тяжелых осложнений сосудистых заболеваний. Результаты такого анализа свидетельствовали об отсутствии связи между применением ПД ω-3 ЖК и риском развития таких неблагоприятных исходов, как тяжелые осложнения сосудистых заболеваний, смерть от любой причины, внезапная смерть от осложнений заболевания сердца или выполнение реваскуляризации. В то же время в ходе выполнения данного мета-анализа можно было оценить влияние применения ПД ω-3 ЖК на риск развития широкого круга осложнений ССЗ и риск развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний в подгруппах участников с определенными характеристиками.

5. Что можно отнести к основным недостаткам или ограничениям данного мета-анализа?

Данный мета-анализ, по мнению его авторов, имел несколько недостатков. В соответствии с протоколом анализа не предполагалась оценка влияния терапии в зависимости от курения в настоящее время или в анамнезе, а также в зависимости от наличия рака определенной локализации. Кроме того, к ограничениям мета-анализа следует отнести использование обобщенных данных каждого исследования в целом, а не индивидуальных данных участников исследований. При выполнении мета-анализа, включающего индивидуальные данные об участниках исследований, имеется более высокая вероятность определения влияния, которое оказывает применение ПД ω-3 ЖК на определенные типы осложнений КБС (т.е. риск внезапной смерти от осложнения заболевания сердца или риск развития желудочковых аритмий) в большем числе подгрупп участников. В то же время авторы данного мета-анализа предполагают с учетом отсутствия влияния оцениваемой терапии на разные исходы КБС, что такой подход вряд ли мог намного изменить результаты анализа. Более того, результаты анализа чувствительности с использованием данных одного исследования [12], для которого были доступны индивидуальные данные об участниках, свидетельствовали о сходном рассчитанном эффекте применения ПД ω-3 ЖК и 99% ДИ, анализируемых как с помощью статистики для оценки разности между наблюдаемым и рассчитанным эффектом, так и с помощью лог-ранговых методов.

Представленные 95% ДИ, рассчитанные для 10 исследований, включавших в целом 77 917 участников с высоким риском развития неблагоприятных исходов, у которых развилось 12 001 тяжелое осложнение сосудистого заболевания и 6273 осложнений КБС, не позволяют исключить на 7% более низкий риск развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний и на 10% — риск развития осложнений КБС при применении ПД ω-3 ЖК.

6. Проводятся ли в настоящее время РКИ, которые позволят уточнить роль ПД ω-3 ЖК в лечении и профилактике осложнений КБС?

В настоящее время продолжаются несколько крупных РКИ, включающих в целом 54 354 участников: ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes; n=15 480) [23], VITAL (VITamin D and OmegA-3 TriaL; n=25 874) [24], STRENGTH (STatin Residual risk reduction with EpaNova in hiGh CV risk patienTs with Hypertriglyceridemia; n=13 000) [25] и исследование REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events With EPA–Intervention Trial; n=8000). Результаты таких исследований предоставят дополнительную информацию о связи между применением ПД ω-3 ЖК и риском развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний, любого осложнения КБС и смертельных и несмертельных осложнений КБС определенного типа. Причем следует отметить, что в исследованиях STRENGTH [25] и REDUCE-IT оценивается влияние на риск развития тяжелых осложнений сосудистого заболевания применения гораздо более высоких доз ω-3 ЖК (3—4 г в день), т.е. доз, использование которых будет приводить к снижению концентрации триглицеридов в крови.

7. Что можно сказать в целом о том, как могут повлиять результаты данного мета-анализа на мнение об обоснованности применения ПД ω-3 ЖК в настоящее время?

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества специали-

стов по лечению атеросклероза от 2016 г. по профилактике осложнений ССЗ [26] имеются сомнения в защитных эффектах применения ПД ω-3 ЖК, а в рекомендациях от 2016 г. по тактике лечения дислипидемии [27] указано, что для подтверждения обоснованности использования ПД ω-3 ЖК необходимо получение большего числа доказательств эффективности их применения для профилактики неблагоприятных клинических исходов. Напротив, в рекомендациях Американской ассоциации кардиологов [28] отмечено, что прием ПД ω-3 ЖК, по-видимому, обоснован для профилактики осложнений КБС у больных с КБС в анамнезе а также у больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что результаты данного мета-анализа не подтверждают обоснованность рекомендаций по применению ПД ω-3 ЖК, по крайней мере, в дозе 1 г в день, у лиц с КБС в анамнезе для профилактики смертельной КБС, несмертельного ИМ или других осложнений сосудистого заболевания. Необходимо получение результатов продолжающихся исследований для ответа на вопрос о том, может ли использование ПД ω-3 ЖК в более высоких дозах (3–4 г в день) оказать статистически значимое влияние на риск развития тяжелых осложнений сосудистого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Coulander C.* The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. N Engl J Med 1985;312:1205—1209.
2. *Zheng J., Huang T., Yu Y., et al.* Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. Public Health Nutr 2012;15:725—737.
3. *Kromhout D., Yasuda S., Geleijnse J.M., Shimokawa H.* Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? Eur Heart J 2012;33:436—443.
4. *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.
5. 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.
6. GISSI-PrevenzioneInvestigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999;354(9177):447—455.
7. *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.
8. *Kromhout D., 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.
9. *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.
10. *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.
11. *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.
12. *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.
13. Risk and Prevention Study Collaborative Group. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. Eur J Prev Cardiol 2016;23:947—955.
14. *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.
15. *Bonds D.E., Harrington M., Worrall B.B., et al*; Writing Group for the AREDS2 Research Group. 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 Intern Med 2014;174:763—771.
16. *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.
17. *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.
18. *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 2012;172:686—694.
19. *Saravanan P., Davidson N.C., Schmidt E.B., Calder P.C.* Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. Lancet 2010;376:540—550.
20. *Eussen S.R., Geleijnse J.M., Giltay E.J., et al.* Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and non-users with a history of myocardial infarction. Eur Heart J 2012;33:1582—1588.
21. *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;18(4):CD003177.
22. Agency for Heathcare Research and Quality. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: an updated systemative review; evidence report/technology assessment no. 223. https: //effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files /related_files/fatty-acids-cardiovascular -disease_executive.pdf. Accessed December 19, 2017.
23. *Aung T., Haynes R., Barton J., et al*; ASCEND Study Collaborative Group. Cost-effective recruitment methods for a large randomised trial in people with diabetes: a study of cardiovascular events in diabetes (ASCEND). Trials 2016;17:286.
24. *Manson J.E., Bassuk S.S., Lee I.M., et al.* The VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. Contemp Clin Trials 2012;33:159—171.
25. US National Library of Medicine. Outcomes study to assess STatin Residual risk reduction with EpaNova in hiGh CV risk patienTs with Hypertriglyceridemia (STRENGTH), 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104817. Accessed December 15, 2017.
26. *Piepolo M.F., Hoes A.W., Agewal S., et al.* 2016 guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2016;37:2315—2381.
27. *Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al*; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999—3058.
28. *Siscovick D.S., Barringer T.A., Fretts A.M., et al*; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association. Circulation 2017;135:e867—e884.