

Эффективность применения ω -3 полиненасыщенных жирных кислот для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы

Источник: 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

В течение последних 30 лет были получены достаточно убедительные данные об эффективности применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот с целью первичной профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также для профилактики осложнений у больных ишемической болезнью сердца, включая больных, перенесших инфаркт миокарда, для профилактики внезапной смерти от осложнений заболевания сердца, а также у больных с сердечной недостаточностью, атеросклерозом и фибрилляцией предсердий.

ВСЗС	— внезапная смерть от осложнений заболевания сердца
ДГК	— докозагексаеновая кислота
ЖК	— жирные кислоты
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИКВД	— имплантированный кардиовертер-дефибриллятор
ИМ	— инфаркт миокарда
ККА	— кальцификация коронарных артерий
ЛЖ	— левый желудочек
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ТГ	— триглицериды
ТИМ	— суммарная толщина комплекса интима—медиа
СН	— сердечная недостаточность
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ФП	— фибрилляция предсердий
ХС	— холестерин
ЭПК	— эйкозапентаеновая кислота
α -ЛК	— α -линоленовая кислота
ω -3 ПНЖК	— омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты
FDA	— Администрация США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов

Предпосылки к выполнению обзора

Источником рыбьего жира, употребляемого в пищу человеком, могут быть жирные сорта рыб, к которым относятся сельдь, скумбрия, лосось, тунец альбакор и сардина, пищевые добавки, содержащие рыбий жир, или собственно рыбий жир. Однако сами рыбы не обладают способностью вырабатывать такой жир, но получают его при включении в пищевую цепь океана из морских микроорганизмов, которые и становятся истинным источником омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК), содержащихся в рыбьем жире. Результаты нескольких проспективных и ретроспективных исследований, выполненных во многих странах, включая США, свидетельствовали о том, что употребление умеренного количества рыбьего жира приводит к снижению риска развития таких тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как инфаркт миокарда (ИМ), внезапная смерть от осложнений заболевания сердца (ВСЗС),

ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП), а не так давно были получены данные и о снижении смертности больных с сердечной недостаточностью (СН) [1—7]. Особое внимание было привлечено к различным классам жирных кислот (ЖК) и роли их применения в профилактике и лечении ССЗ [1]. Большая часть доказательств эффективности применения ω -3 ПНЖК были получены для эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК) — длинноцепочечных ЖК в этом семействе ЖК. Тем не менее имеются некоторые данные, полученные в ходе эпидемиологических исследований, об эффективности применения α -линоленовой кислоты (α -ЛК) — предшественника ЭПК растительного происхождения. Американская ассоциация кардиологов в настоящее время одобряет использование ω -3 ПНЖК в дозе примерно 1 г/сут при сочетанном применении ДГК и ЭПК в виде рыбьего жира либо пищевых добавок (в капсулах или жидкой форме) у больных с подтвержденным диагнозом ИБС [8]. Имеется несколько механизмов положительного влияния длинноцепочечных ЖК на здоровье человека, и все они продолжают быть объектом активного изучения. Авторы обзора обобщают существующие научные данные об эффективности применения длинноцепочечных ω -3 ПНЖК для первичной и вторичной профилактики различных осложнений ССЗ, а также определяют основные направления будущих исследований по оценке эффективности применения препаратов этого класса на риск развития или течение ССЗ.

Результаты эпидемиологических исследований

Результаты нескольких обсервационных исследований, включая эпидемиологические, которые были опубликованы в течение последних 3 десятилетий, свидетельствуют о положительном влиянии применения ω -3 ПНЖК на риск развития осложнений ССЗ [1—4]. Еще в середине XX века Н. Sinclair [9] описал низкую распространенность ИБС среди эскимосов Гренландии, которые употребляют в пищу большие количества китового и тюленевого мяса, а также рыбы. Более 30 лет назад Н. Bang и J. Dyberg [10—12] сообщили о том, что у эскимосов Гренландии по сравнению с жителями Дании соответствующего возраста уровни холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в крови были ниже, несмотря на меньшее количество фруктов, овощей и сложных углеводов в рационе, но более высокое

потребление насыщенных жиров и ХС. Кроме того, риск развития ИМ был существенно ниже у жителей Гренландии по сравнению с датчанами. Эти первые наблюдения стали основанием для выдвижения гипотезы об эффективности применения ω -3 ПНЖК (особенно ЭПК и ДГК), которые обозначили термином «эскимосский фактор» [13]. Не останавливаясь подробно на результатах всех эпидемиологических исследований, следует отметить, что данные, представленные Н. Bang и J. Dyberg, впоследствии были дополнены в ходе исследований, выполненных в Японии, Норвегии, Голландии и США [1, 2, 13]. Однако недавно полученные данные позволяют предположить, что распространение диеты, характерной для западных стран, включая потребление большого количества кулинарных и других насыщенных жиров, в популяции коренного населения Аляски и Японии может отчасти нивелировать защитное действие ω -3 ПНЖК на сосудистую систему [13].

Эффективность применения ω -3 ПНЖК при ИБС

Данные, полученные W. Harris и соавт. [14] при проведении обзора 25 исследований случай—контроль или проспективных когортных исследований, в ходе выполнения которых риск развития осложнений ССЗ оценивали в зависимости от уровня ω -3 ПНЖК в организме, свидетельствовали об обратной связи между снижением частоты развития тяжелых осложнений ССЗ и уровнем ЭПК в тканях, и даже в большей степени — с уровнем ДГК.

Результаты 3 крупных РКИ свидетельствовали об эффективности применения ω -3 ПНЖК для первичной и особенно вторичной профилактики ИБС. Результаты РКИ DART (Diet and Reinfarction Trial) [15], выполненного около 20 лет назад и включавшего 2033 мужчины с недавно перенесенным ИМ, свидетельствовали о том, что применение рыбьего жира или капсул с рыбьим жиром приводит к снижению общей смертности в течение 2 лет на 29%; причем положительный эффект достигался в основном за счет снижения смертности от ИБС. Снижение частоты развития осложнений ССЗ было особенно выраженным в подгруппе больных, которые принимали капсулы с рыбьим жиром, а не просто увеличивали содержание рыбы в рационе, что, вероятно, свидетельствовало о наличии пороговой эффективной дозы ω -3 ПНЖК.

Позднее были выполнены 2 крупных РКИ. В ходе выполнения исследования GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico-Prevenzione) 11 323 больных, перенесших ИМ, были распределены в группу применения ω -3 ПНЖК (по 1 капсуле в день, содержащей 850 мг ЭПК и ДГК в соотношении 1,2:1,0) по сравнению со стандартной терапией [5, 16, 17]. Через 1 год наблюдения применение пищевой добавки с рыбьим жиром приводило к снижению основного показателя на 15%, включая снижение общей смертности и смертности от осложнений ССЗ на 21 и 30% соотв. Результаты дополнительного анализа свидетельствовали о том, что снижение этого показателя было обусловлено высоко статистически значимым снижением на 45% риска развития ВСЗС, которое отмечалось уже после 4 мес наблюдения. Результаты анализа в подгруппах указывали на более выраженное снижение общей смертности и частоты ВСЗС за счет применения ω -3 ПНЖК по мере ухудшения систолической функции левого желудочка (ЛЖ) [16]. Длительное наблюдение за больными было

продолжено для того, чтобы продемонстрировать снижение частоты развития тяжелых осложнений ССЗ в течение 3,5 года применения исследуемого препарата [17].

В ходе выполнения другого исследования РКИ JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) [6] 18 645 участников (70% женщины; первичная и вторичная профилактика проводилась у 14 981 и 3664 участников соотв.) с гиперхолестеринемией рандомизированно распределяли в группу изолированного применения статина или сочетанного приема статина и высокоочищенной ЭПК по 1800 мг/сут. Применение сочетанной терапии с использованием ЭПК в течение 5 лет приводило к статистически значимому снижению на 19% частоты развития тяжелых осложнений ССЗ (отношение риска 0,81 при 95% ДИ от 0,69 до 0,95; $p=0,011$). Однако в отличие от результатов исследования GISSI-Prevenzione, в ходе которого менее высокие дозы ЭПК применялись в сочетании с ДГК, в исследовании JELIS изолированный прием ЭПК не сопровождался снижением риска ВСЗС (возможно, в связи с предполагаемым отсутствием случаев ВСЗС в исследуемой популяции).

Результаты объединенного анализа данных, полученных в ходе выполнения исследований DART, GISSI-Prevenzione и JELIS, свидетельствовали об эффективности применения ω -3 ПНЖК как для первичной, так и вторичной профилактики ССЗ. Однако следует отметить, что в других исследованиях не были получены положительные результаты. Например, по данным M. Vuig и соавт. [18], применение капсул с рыбьим жиром у больных со стенокардией могло приводить к увеличению риска ВСЗС по сравнению с контрольной группой, в которой такая терапия не применялась. Следует, однако, отметить, что данное исследование подвергалось критике из-за недостатков выполнения и представления результатов [19], которые в связи с этим представляются сомнительными. Кроме того, в ходе выполнения норвежского исследования D. Nilsen и соавт. [20] не выявили преимуществ применения пищевой добавки с ω -3 ПНЖК у больных, перенесших ИМ. Не совсем понятно, почему применение ω -3 ПНЖК было эффективным в Японии и неэффективным в Норвегии — странах с высоким уровнем потребления ω -3 ПНЖК в популяции. Вероятно, такие различия могли быть связаны с разным числом включенных в исследование больных (в Японии и Норвегии в исследовании были включены 18 645 и 300 больных соотв.). Наконец, недавно были представлены результаты исследования OMEGA, включавшего 3851 больного через 3—14 дней после развития острого ИМ; в ходе исследования в 104 исследовательских центрах Германии оценивали эффективность применения ω -3 ПНЖК (ЭПК по 460 мг/сут в сочетании с ДГК по 380 мг/сут) в течение 1 года [21]. Использование ЭПК в сочетании с ДГК у таких больных, которые в 85—95% случаев принимали аспирин, клопидогрел, статины, β -блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, не приводило к статистически значимому влиянию на основной и дополнительные показатели. Следует отметить, что частота развития тяжелых осложнений, связанных с аритмией, и общая смертность в группе плацебо в ходе этого исследования достигали лишь 0,7 и 3,7% соотв., и оно могло не обладать достаточной статистической мощностью для выявления эффектов применения ω -3 ПНЖК для вторичной профилактики ИБС. Тем не менее эти предварительные результаты, несомненно, позволяют предположить, что непродолжительное применение ω -3

ПНЖК может не оказывать дополнительного профилактического действия у больных с низким риском развития осложнений ИМ на фоне частого применения соответствующей современной лекарственной терапии.

В задачи данного обзора не входила оценка эффективности применения α -ЛК, которая в больших количествах содержится в льняном семени и в меньших — в масле каноло (разновидность рапса, выведенная в Канаде) и оливковом масле, в грецких и других орехах, растущих на деревьях, а также в очень небольших количествах в зеленых листовых овощах. Использование α -ЛК как единственного пищевого источника ω -3 ПНЖК считается недостаточным, поскольку в организме человека обычно менее 5% α -ЛК превращается в ЭПК и еще меньше в ДГК [22]. В ходе выполнения отдельных (но не всех) эпидемиологических исследований выявляли обратную связь между употреблением α -ЛК и частотой развития осложнений ССЗ [2, 23]. Например, результаты исследования, включавшего жителей Коста Рики, употребление α -ЛК и более низкий уровень артериального давления оказывались прогностическими факторами более благоприятного прогноза у больных, перенесших ИМ, независимо от употребления рыбы и уровня ЭПК/ДГК [24]. Однако в целом гораздо меньше данных об эффективности применения α -ЛК по сравнению с ЭПК и ДГК.

Эффективность применения при атеросклерозе

Результаты нескольких эпидемиологических и патологоанатомических исследований свидетельствовали о том, что по сравнению с мужчинами европеоидной расы, живущих в США, у мужчин, проживающих в Японии, атеросклероз выражен в значительно меньшей степени [25, 26]. Данные, полученные в ходе выполнения исследований, в которых оценивали суммарную толщину комплекса интимы—медии (ТИМ) сонных артерий и степень кальцификации коронарных артерий (ККА), считающихся независимыми прогностическими факторами развития осложнений ССЗ, указывали на меньшую выраженность атеросклероза у мужчин, проживающих в Японии, по сравнению с мужчинами европеоидной расы, живущих в США [25]. Роль «японского фактора» у мужчин изучали А. Sekikawa и соавт. [26] в исследовании, включавшем японцев, которые родились и живут в Японии ($n=281$); японцев, проживающих в США ($n=281$), и мужчин европеоидной расы, родившихся и живущих в США ($n=360$). В целом полученные результаты позволяют предположить, что атеросклероз в наименьшей степени выражен у японцев, живущих в Японии, в то время как выраженность атеросклероза одинакова у японцев и мужчин европеоидной расы, живущих в США. У японцев отмечалась обратная связь между концентрацией ω -3 ПНЖК в крови и ТИМ сонных артерий, но во всех группах отсутствовала статистически значимая связь между выраженностью ККА и уровнем ω -3 ПНЖК в крови. Как бы там ни было, различия по ТИМ сонных артерий и выраженности ККА между группами сохранялись по данным анализа, выполненного с учетом известных факторов риска, но исчезали после учета концентрации ω -3 ПНЖК в крови. Это может свидетельствовать о том, что употребление очень больших количеств ω -3 ПНЖК, содержащихся в морепродуктах, оказывает антиатеросклеротическое действие [13, 26]. Несмотря на такие многообещающие результаты, имеются и другие данные о том, что употребление очень больших ко-

личеств кулинарных или других насыщенных жиров при использовании пищи, характерной для западных стран, может нивелировать положительные эффекты потребления больших количеств ω -3 ПНЖК у коренных жителей Аляски и Японии [13].

Противоаритмические эффекты применения ω -3 ПНЖК

Ранее несколько авторов выполняли обзор исследований по оценке противоаритмического действия ω -3 ПНЖК [27, 28]. Известно, что нарушение баланса вегетативной нервной системы с увеличением тонуса ее симпатического отдела и снижением тонуса парасимпатического отдела приводит к увеличению риска развития тяжелых осложнений ССЗ и аритмий [2, 27]. Результаты нескольких РКИ свидетельствовали о том, что применение ω -3 ПНЖК приводит к улучшению баланса между тонусом симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. J. Christensen и соавт. [29] отметили увеличение вариабельности ритма сердца после сочетанного приема 4,3 г ЭПК и ДГК в течение 12 нед у больных с систолической дисфункцией ЛЖ, обусловленной перенесенным ИМ. При использовании в течение 4 мес менее высоких доз ω -3 ПНЖК (по 810 мг/сут ЭПК и ДГК) J. O'Keefe и соавт. [30] отметили статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое, а также ЧСС через 1 мин восстановительного периода после выполнения теста с физической нагрузкой и увеличение вариабельности ритма сердца. Результаты исследования A. Geelen и соавт. [31] свидетельствовали о том, что прием ω -3 ПНЖК в умеренной дозе (1260 мг/сут ЭПК и ДГК) в течение 14 нед приводит к снижению средней ЧСС у больных со сложными аритмиями. В ходе выполнения крупного исследования, включавшего 5096 мужчин и женщин, была отмечена связь между употреблением большого количества рыбы, с одной стороны, и более низкой высокой ЧСС, менее высокой скоростью проведения в атриоventрикулярном соединении и менее высокой вероятностью регистрации удлиненного интервала QT, с другой [32]. Таким образом, совокупность данных, полученных в ходе выполнения этих исследований, свидетельствует об улучшении вегетативной регуляции функции сердца за счет применения ω -3 ПНЖК.

Результаты недавно выполненных исследований свидетельствуют о том, что применение ω -3 ПНЖК может предотвратить развитие смертельных аритмий за счет способности подавлять активность быстрых потенциал-зависимых натриевых каналов и кальциевых каналов L-типа [27]. Более того, имеются данные о том, что применение ДГК непосредственно подавляет медленные выпрямляющие калиевые каналы, которые отвечают за фазу деполяризации потенциалов желудочков и предсердий. Хотя относительная роль ДГК и ЭПК остается неустановленной, влияние применения ДГК на реполяризацию предсердий и желудочков позволяет предполагать, что использование ДГК приводит к более эффективной профилактике аритмий. Такая гипотеза подтверждается данными об эффективности сочетанного применения ЭПК и ДГК для профилактики ВСЗС, которая отмечалась в ходе выполнения исследования GISSI-Prevenzione [5], но не выявлялась при изолированном использовании более высоких доз ЭПК в ходе выполнения исследования JELIS [6].

Хотя имеются данные, позволяющие предполагать, что применение ω -3 ПНЖК эффективно для снижения риска ВСЗС у больных, перенесших ИМ, а также у больных с дисфункцией ЛЖ [5, 14—16], результаты 3 РКИ ω -3 ПНЖК у больных с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКВД) оказались неоднозначными [33—35]. Достаточно широкую огласку получили отрицательные результаты раннего исследования, в ходе которого в подгруппе больных, принимавших ω -3 ПНЖК, по сравнению с плацебо, отмечались более частые разряды ИКВД, что может свидетельствовать об аритмогенном эффекте применения ω -3 ПНЖК у больных с определенными характеристиками [33]. Результаты другого исследования указывали на тенденцию к снижению на 28% комбинированного показателя частоты разрядов ИКВД и общей смертности ($p=0,057$) в группе приема ω -3 ПНЖК; по данным анализа, выполненного с учетом вероятности развития злокачественных аритмий и степени соблюдения предписанного режима приема исследуемого препарата, снижение этого показателя достигало 40% ($p=0,03$). Наконец, результаты третьего (самого крупного РКИ) в целом свидетельствовали об отсутствии различий по эффективности между применением ω -3 ПНЖК и плацебо у больных с ИКВД, но в подгруппе больных с ранее перенесенным ИМ применение ω -3 ПНЖК сопровождалось тенденцией к снижению основного комбинированного показателя частоты обоснованного срабатывания ИКВД (разряд или антитахикардическая стимуляция по поводу спонтанных желудочковых тахикардий) и общей смертности ($p=0,09$) [35]. В ходе этого исследования дозы ω -3 ПНЖК достигали 1,8, 2,6 и 0,8 г/сут соотв. Результаты исследования GISSI-HF, которые будут обсуждаться ниже, свидетельствовали об отсутствии влияния ω -3 ПНЖК в дозе, которая использовалась в исследовании GISSI-Prevenzione, на риск ВСЗС у больных с хронической СН, что позволяет предположить отсутствие эффективности использования ω -3 ПНЖК для профилактики ВСЗС у широкого круга больных с явной дисфункцией ЛЖ.

Возможно, наиболее выраженный антиаритмический эффект применения ω -3 ПНЖК был установлен в ходе выполнения исследований, в которых оценивалось влияние терапии на риск развития ФП [27]. Результаты исследования D. Mozaffarian [36] свидетельствовали о снижении риска развития ФП на 30% в течение 12 лет у лиц, которые употребляли большое количество жареной рыбы. Однако в ходе выполнения Роттердамского исследования такая связь не выявлялась [37]. Результаты двух исследований, включавших больных, которым выполнялось коронарное шунтирование, свидетельствовали о снижении риска развития ФП в послеоперационном периоде более чем на 50% при применении ω -3 ПНЖК до вмешательства [38, 39]. Причем показатель ЧБНЛ в одном исследовании составлял всего 5,5 [38], а в другом отмечалось уменьшение продолжительности пребывания больных в стационаре [38, 39]. Однако данные, полученные в ходе этих исследований, не позволяют установить, чем было обусловлено снижение риска развития ФП за счет применения ω -3 ПНЖК: собственно антиаритмическим действием, положительным влиянием на тонус вегетативной нервной системы или даже противовоспалительным эффектом. Следует, однако, отметить, что в целом полученные данные указывают на возможную пользу применения ω -3 ПНЖК для профилактики ФП, распространенность которой достигла эпидемического уровня.

Эффективность применения ω -3 ПНЖК при СН

Не так давно появились данные об эффективности применения ω -3 ПНЖК для профилактики и лечения СН. В ходе выполнения исследования Cardiovascular Health Study, включавшем 4738 мужчин и женщин 65 лет и старше, была выявлена обратная связь между употреблением в пищу запеченной или жареной рыбы и частотой развития застойной СН [40]. Позднее такие данные были подтверждены в ходе выполнения исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Community), результаты которого свидетельствовали об обратной связи между потреблением ω -3 ПНЖК и частотой развития СН у женщин [41]. Результаты выполненного K. Yamagishi и соавт. [42] проспективного исследования, включавшего около 60 000 японцев, которые наблюдались почти в течение 13 лет, свидетельствовали о наличии обратной связи между употреблением рыбы и пищевых добавок, содержащих ω -3 ПНЖК, и смертностью от осложнений ССЗ, особенно от СН. Эти результаты заслуживают особого внимания, поскольку были получены в популяции с исходно высоким уровнем потребления рыбы и ω -3 ПНЖК.

Такие данные получили подтверждение в ходе выполнения исследования GISSI-HF [7], крупном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с факторным протоколом, в которое были включены почти 7000 больных с СН II—IV функционального класса по классификации NYHA. В соответствии с факторным протоколом больные были распределены в группу приема ω -3 ПНЖК по 1 г (1 капсула препарата Lovaza — рыбий жир в высокой концентрации, содержащий 850—882 мг ЭПК и ДГК), группу приема розувастатина по 10 мг/сут, группу сочетанного приема ω -3 ПНЖК и розувастатина и группу применения плацебо к обоим препаратам. Результаты этого крупного хорошо спланированного и выполненного на высоком методологическом уровне РКИ свидетельствовали о статистически значимой эффективности применения ω -3 ПНЖК, включая снижение общей смертности на 9% ($p<0,05$) и комбинированного показателя общей смертности и частоты госпитализаций по поводу ССЗ на 8% ($p<0,01$). Хотя преимущества применения ω -3 ПНЖК были лишь умеренными, ЧБНЛ составил 56, т.е. в течение 4 лет 56 больных должны были принимать ω -3 ПНЖК для предотвращения одного случая смерти или госпитализации по поводу ССЗ. Следует отметить, что такая терапия была безопасной и хорошо переносилась, а дополнительная эффективность применения ω -3 ПНЖК выявлялась на фоне приема стандартной терапии СН, включая прием β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II и блокаторов рецепторов ангиотензина II. В отличие от исследования GISSI-Prevenzione [5], в ходе которого применялась та же самая доза ω -3 ПНЖК, эффективность применения рыбьего жира при СН нельзя было объяснить профилактикой ВСЗС.

Остается невыясненным механизм, за счет которого применение ω -3 ПНЖК оказалось эффективным при лечении СН. Помимо хорошо известных эффектов рыбьего жира, как ЭПК, так и ДГК проявляют свойства подтипа α активаторов пролиферации пероксисом (PPAR α), которые обнаружены в сердце, и подтипа γ активаторов пролиферации пероксисом (PPAR γ) [43]. Хотя ЖК традиционно рассматриваются как энергетический субстрат сердца, они также действуют как эндогенные лиганды PPAR и регулируют экспрессию генов, кодирующих ключевые

белки, которые влияют на поступление и метаболизм ЖК [44]. Результаты исследования, выполненного W. Stanley и соавт. [45], свидетельствовали о том, что употребление пищи с высоким содержанием жиров приводит к увеличению концентрации свободных ЖК в крови, которое обусловливает повышение активности PPAR α в сердце и стимуляцию экспрессии ключевых белков в митохондриях, участвующих в окислении ЖК. По данным M. Duda и соавт. [46], в ходе экспериментального исследования употребление ω -3 ПНЖК в виде рыбьего жира (более 1,6 г ЭПК и ДГК) приводило к статистически значимому увеличению в крови у крыс уровня адипокина с кардиопротективными свойствами — адипонектина. Следует отметить, что применение ω -3 ПНЖК по сравнению с контролем приводило к уменьшению выраженности гипертрофии ЛЖ, а также к предупреждению увеличения конечного систолического и диастолического объемов, обусловленных перегрузкой ЛЖ давлением за счет перевязки брюшного отдела аорты. Позднее были получены данные о том, что активация лиганда PPAR γ за счет действия ЭПК и/или ДГК приводила к увеличению экспрессии адипонектина и подавлению активности воспалительных цитокинов [47–49]; эти эффекты могут приводить к улучшению структуры и функции сердца у больных с СН [50, 51]. Таким образом, существенное влияние на ремоделирование сердца могло лежать в основе клинической эффективности применения рыбьего жира при СН.

В ходе выполнения небольшого предварительного РКИ, продолжавшегося в течение 18 нед и включавшего 14 больных с СН, соответствующей III–IV функциональному классу NYHA, применяли ЭПК и ДГК по 5,1 г/сут или плацебо. Терапия ω -3 ПНЖК приводила к выраженному снижению концентрации воспалительных цитокинов в крови (в частности, фактора некроза опухолей- α и интерлейкина-1), а также к увеличению процентного содержания жира в организме больных с тяжелой СН, что позволяет предполагать наличие у рыбьего жира противовоспалительного действия и способности уменьшать выраженность кахексии у больных с выраженной СН [52]. Полученные данные, по-видимому, могут свидетельствовать о возможности выработки нового подхода к лечению больных с выраженной СН. Кроме того, результаты этого исследования поднимают вопрос о дозах ω -3 ПНЖК, применение которых позволяет достичь максимального клинического эффекта при лечении больных с СН. Результаты исследования GISSI-HF [7] и японского эпидемиологического исследования [42] в одинаковой степени указывают на то, что при лечении больных с СН может требоваться применение терапевтических доз ω -3 ПНЖК. Кроме того, результаты экспериментальных исследований на животных, в которых отмечалось положительное влияние применения ω -3 ПНЖК на выживаемость, также позволяют предположить необходимость в применении более высоких доз. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, в ходе которых была бы не только установлена оптимальная доза ω -3 ПНЖК, обеспечивающая профилактическое действие при разных стадиях СН, но и уточнены соответствующие механизмы действия ω -3 ПНЖК. Однако уже в настоящее время можно согласиться с мнением G. Fonarow [53] о том, что пищевые добавки, содержащие ω -3 ПНЖК, можно включить в список «препаратов-кандидатов», для которых доказана возможность увеличения продолжительности жизни больных с СН.

Эффективность применения ω -3 ПНЖК при гиперлипидемии

Администрация США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрила применение ω -3 ПНЖК в форме этилового эфира (Lovaza) в дозе 4 мг/сут для лечения больных с очень высоким уровнем ТГ (более 5,65 ммоль/л) [54–56]. Установлено, что применение ω -3 ПНЖК приводит к снижению концентрации ТГ в крови [19, 57, 58]. Наиболее вероятным механизмом такого гиполлипидемического действия считается активация рецепторов PPAR. Хотя ЖК традиционно рассматриваются как энергетический субстрат, они также действуют как эндогенные лиганды PPAR и регулируют экспрессию генов, кодирующих ключевые белки, которые влияют на поступление и метаболизм ЖК, а также на образование липопротеинов очень низкой плотности, которые переносят ТГ в печень [59, 60]. Хотя точные механизмы, за счет которых применение рыбьего жира приводит к улучшению состава липидов крови, остаются недостаточно понятными, известно, что ω -3 ПНЖК вызывают снижение синтеза ТГ в печени и активизируют β -окисление ЖК. Дозы ЭПК и ДГК, эффективные для снижения уровня ТГ, достигают 3–4 г/сут. Применение ω -3 ПНЖК в таких дозах обеспечивает снижение уровня ТГ на 30–40% [58], а у больных с очень высоким уровнем ТГ (более 5,65 ммоль/л) — на 45% одновременно со снижением концентрации ХС липопротеинов всех типов, кроме липопротеинов высокой плотности, на 14% и увеличением уровня ХС липопротеинов высокой плотности на 9% [61]. Добавление ω -3 ПНЖК в такой дозе к терапии статинами у больных с концентрацией ТГ в крови в диапазоне от 2,26 до 5,65 ммоль/л вызывает снижение уровня ТГ примерно на 30% [62]. Как правило, применение рыбьего жира не приводит к статистически значимому снижению концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), особенно у больных с повышенной концентрацией ТГ: в таких случаях нередко отмечается повышение уровня ХС ЛПНП в крови на 5–50% (в зависимости от тяжести гипертриглицеридемии и исходной концентрации ХС ЛПНП) [61]. Следует отметить, что в ходе выполнения исследования JELIS применение умеренных доз ЭПК сопровождалось снижением концентрации ХС ЛПНП в крови на 10%, т.е. более выраженным снижением, чем при использовании низких доз статинов [6]. Как бы там ни было, даже в тех случаях, когда за счет применения ω -3 ПНЖК повышается концентрация ХС ЛПНП (как это может отмечаться при использовании фибратов и иногда никотиновой кислоты), размер частиц ЛПНП, обогащенных ω -3 ПНЖК, увеличивается, и они становятся более рыхлыми (тип А), что, возможно, обуславливает их менее выраженное атерогенное действие по сравнению с малыми плотными частицами ЛПНП (тип В) [63]. Хотя стоимость стандартизованного препарата ω -3 ПНЖК (Lovaza, 4 г) обычно выше, чем стоимость обычных пищевых добавок, безопасность и эффективность его использования подтверждена экспертами FDA, а кроме того, в данном препарате достигается самая высокая концентрация ЭПК и ДГК.

Оптимальные дозы и соотношение ЭПК и ДГК

Достаточно трудно установить оптимальные дозы ЭПК и ДГК. Как ЭПК, так и ДГК содержатся в большинстве рыб, особенно жирных сортов, обычно в соотноше-

нии 2:1 [2, 64]. В то же время в рыбьем жире такое соотношение обычно составляет 2:3 или менее [2]. Хотя употребление с пищей ДГК в чистом виде может приводить к небольшому повышению уровня ЭПК [65], обратной закономерности не наблюдается [66]. Кроме того, содержание ДГК в миокарде выше, чем ЭПК [67]. Как уже отмечалось, применение ДГК (как изолированное, так и в сочетании с ЭПК) может оказывать более выраженное антиаритмическое действие и влияние на риск ВСЗС по сравнению с изолированным применением ЭПК. Хотя антиаритмическое действие, по-видимому, проявляется при использовании менее высоких доз, отмечена обратная связь между ОР ВСЗС и исходной концентрацией ω -3 ПНЖК в крови [2, 68]. Отмечена также обратная связь между эффективностью профилактики ИБС и уровнем ЭПК в тканях и еще в большей степени — с уровнем ДГК в тканях [14]. Кроме того, при использовании высоких доз ДГК по сравнению с высокими дозами ЭПК в большей степени может достигать положительное влияние на некоторые косвенные показатели ССЗ (артериальное давление; степень расслабления сосудов, зависящего от эндотелия; нарушенное расслабление сосудов; концентрация липопротеинов в крови) [69].

Безопасность и частота развития побочных эффектов при приеме ω -3 ПНЖК

К наиболее частым побочным эффектам при использовании пищевых добавок, содержащих ω -3 ПНЖК, относят тошноту, ощущение дискомфорта в животе и отрыжку с привкусом рыбы. Удлинение времени кровотечения, которое отмечали у эскимосов Гренландии, а также у здоровых добровольцев, употребляющих очень большие количества ω -3 ПНЖК (например, более 20 г/сут), обычно находится на верхней границе нормы [2, 9]. Тем не менее такие наблюдения становятся основанием для опасений по поводу того, что применение более высоких доз ω -3 ПНЖК может сопровождаться увеличением риска развития геморрагических осложнений. Однако, по данным, представленным в достаточно полном обзоре [70], применение ω -3 ПНЖК в дозе менее 7 г/сут в виде сочетания ДГК и ЭПК не увеличивает риск развития клинически значимых кровотечений даже при одновременном приеме антиагрегантов или варфарина.

Основные опасения по поводу употребления ω -3 ПНЖК связаны не с действием собственно ЭПК и ДГК, а с потреблением в пищу больших количеств жирных сортов рыбы, которые могут содержать загрязняющие вещества, а точнее, ртуть. По этой причине FDA рекомендует детям, а также беременным или кормящим женщинам специально воздерживаться от употребления тех сортов рыб, в которых вероятность высокого содержания ртути наибольшая — меч-рыба, кафельник, королевская морель и акула [71]. Тем не менее результаты исследования, включавшего 12 000 англичанок в период беременности и после родоразрешения, свидетельствовали о том, что у детей, матери которых употребляли рыбу в количествах, превышающих рекомендуемые FDA, показатели познавательных функций и поведенческого развития были выше, чем у детей, матери которых в период беременности употребляли меньшие количества рыбы [72]. Результаты крупного мета-анализа, выполненного D. Mozaffarian и E. Rimm [73], свидетельствовали о благоприятном соотношении риска и пользы от употребления больших коли-

честв рыбы, которое достигает 1:400. Следует отметить, что в наиболее часто употребляемых пищевых источниках ω -3 ПНЖК, т.е. лососе, сардине, форели, устрицах и сельди, содержание ртути низкое [2]. Поскольку ртуть растворима в воде и связывается с белками, она содержится в мышцах рыб, но не в рыбьем жире. Следовательно, содержание ртути в пищевых добавках, содержащих рыбий жир, должно быть незначительным [74].

Рекомендации по применению ω -3 ПНЖК

Согласно современным рекомендациям Американской ассоциации кардиологов по рациональной диетотерапии, у больных ИБС считается обоснованным применение ЭПК и ДГК в дозе примерно 1000 мг/сут [8]. Выбор такой дозы во многом основан на результатах исследования GISSI-Prevenzione, которые свидетельствовали об эффективности применения ω -3 ПНЖК по 850 мг/сут. В отсутствие ИБС в соответствии с рекомендациями считается оправданным употребление 2 порций рыбных блюд в неделю. Имеются данные о том, что потребление такого количества рыбы примерно соответствует применению 500 мг/сут ЭПК в сочетании с ДГК, которое по результатам нескольких проспективных когортных исследований, выполненных в США, сопровождалось наименьшим риском развития ИБС [75]. В рекомендациях нескольких крупных организаций, включая Национальную образовательную программу по холестерину США [76], Всемирную организацию здравоохранения [77], Европейское общество кардиологов [78], Научный консультативный комитет Соединенного Королевства [79] и Американскую ассоциацию диabetологов [80], указывается на целесообразность увеличения потребления рыбы. По мнению авторов, результаты исследования GISSI-HF должны стать основанием для расширения показаний к применению ω -3 ПНЖК у больных с СН (например, в виде сочетанного приема ЭПК и ДГК по 800—1000 мг/сут) [7, 53]. У больных с гипертриглицеридемией применение умеренных или высоких доз ω -3 ПНЖК одобрено FDA (Lovaza по 4 г/сут) [54—56, 63]. Причем такая терапия может сочетаться с применением любых других гиполипидемических средств (статины, фибратами, никотиновой кислотой и др.). Необходимо выполнение дополнительных исследований для определения оптимальных доз ω -3 ПНЖК в различных популяциях, особенно у больных с СН, а также для оценки эффективности применения различных доз для первичной и вторичной профилактики ФП и уточнения механизмов действия. Кроме того, в ходе выполнения будущих исследований необходимо оценить преимущества достижения определенных концентраций ω -3 ПНЖК в крови с целью определения необходимости подбора доз, а также влияния достижения таких концентраций на эффективность профилактики ССЗ [81]. Наконец, выполнение исследований необходимо для определения оптимального соотношения ЭПК и ДГК в различных популяциях, а также, как это оценивается в ходе выполнения исследования OMEGA [21], для уточнения роли применения ω -3 ПНЖК у больных, перенесших ИМ и применяющих современную терапию, и у других больных с относительно низким риском развития ИБС.

Заключение

В течение последних 30 лет были получены достаточно убедительные данные об эффективности применения

ω-3 ПНЖК с целью первичной профилактики ССЗ, а также для профилактики осложнений у больных с ИБС,

включая больных, перенесших ИМ, для профилактики ВСЗС, а также у больных с СН, атеросклерозом и ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lavie C.J., Milani R.V.* Fish oils. In: Messerli FH, editor. Cardiovascular Drug Therapy. Philadelphia: Saunders, 1996;1608—1613.
2. *Lee J.H., O'Keefe J.H., Lavie C.J., et al.* Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc* 2008;83:324—332.
3. *Kromhout D., Bosschieter E.B., de Lezenne Coulander C.* The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985;312:1205—1209.
4. *Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J., et al.* Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:23—28.
5. 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 [errata in *Lancet* 2001;357:642 and *Lancet* 2007;369:106]. *Lancet* 1999;354:447—455.
6. *Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., et al.* Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis [published correction appears in *Lancet* 2007;370:220]. *Lancet* 2007;369:1090—1098.
7. 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. *Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J., et al.* for the American Heart Association Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease [published correction appears in *Circulation* 2003;107:512]. *Circulation* 2002;106:2747—2757.
9. *Sinclair H.M.* The diet of Canadian Indians and Eskimos. *Proc Nutr Soc* 1953;12:69—82.
10. *Bang H.O., Dyerberg J.* Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med Scand* 1972;192:85—94.
11. *Bang H.O., Dyerberg J.* Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. *Adv Nutr Res* 1980;3:1—22.
12. *Dyerberg J., Bang H.O., Hjorne N.* Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975;28:958—966.
13. *William H.* Omega-3 fatty acids: the "Japanese" factor? *J Am Coll Cardiol* 2008;52:425—427.
14. *Harris W.S., Poston W.C., Haddock C.K.* Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis* 2007;193:1—10.
15. *Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F., et al.* Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: Diet And Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989;2:757—761.
16. *Macchia A., Levantesi G., Franzosi M.G., et al.* Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail* 2005;7:904—909.
17. *Marchioli R., Barzi F., Bomba E., et al., for the 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.
18. *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.
19. *von Schacky C., Harris W.S.* Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc Res* 2007;73:310—315.
20. *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.
21. *Senges S., for the OMEGA Study Group.* Randomized trial of omega-3 fatty acids on top of modern therapy after acute myocardial infarction: the OMEGA trial. Oral presentation at: Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology; March 2009; Orlando, FL.
22. *Plourde M., Cunnane S.C.* Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:619—634.
23. *Wang C., Harris W.S., Chung M., et al.* n-3 fatty acid from fish or fish-oil supplements, but not [alpha]-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84:5—17.
24. *Campos H., Baylin A., Willett W.C.* α-linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:339—345.
25. *Sekikawa A., Ueshima H., Kadowaki T., et al.* Less subclinical atherosclerosis in Japanese men in Japan than in white men in the United States in the post-World War II birth cohort. *Am J Epidemiol* 2007;165:617—624.
26. *Sekikawa A., Curb J.D., Ueshima H., et al.* Marine-derived n-3 fatty acids and atherosclerosis in Japanese, Japanese-American, and white men: a cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:417—424.
27. *Anand R.G., Alkadri M., Lavie C.J., Milani R.V.* The role of fish oil in arrhythmia prevention. *J Cardiopulm Rehabil* 2008;28:92—98.
28. *Reiffel J.A., McDonald A.* Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006;98:501—601.
29. *Christensen J.H., Gustenhoff P., Korup E., et al.* Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomized controlled trial. *Br Med J* 1996;312:677—678.
30. *O'Keefe J.H. Jr, Abuissa H., Sastre A., et al.* Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol* 2006;97:1127—1130.
31. *Geelen A., Brouwer I.A., Schouten E.G., et al.* Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr* 2005;81:416—420.
32. *Mozaffarian D., Prineas R.J., Stein P.K., Siscovick D.S.* Dietary fish and n-3 fatty acid intake and cardiac electrocardiographic parameters in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:478—484.
33. *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.
34. *Leaf A., Albert C.M., Josephson M., et al.* Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005;112:2762—2768.
35. *Brouwer I.A., Zock P.L., Camm A.J., et al.* Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA* 2006;295:2613—2619.
36. *Mozaffarian D., Psaty B.M., Rimm E.B., et al.* Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368—373.
37. *Brouwer I.A., Heeringa J., Geleijnse J.M., et al.* Intake of very long-chain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam Study. *Am Heart J* 2006;151:857—862.
38. *Calo L., Bianconi L., Colicicchi F., et al.* N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1723—1728.
39. *Crystal E., Garfinkle M.S., Conolly S.S., et al.* Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD003611.
40. *Mozaffarian D., Bryson C.L., Lemaitre R.N., et al.* Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2015—2021.
41. *Yamagishi K., Nettleton J.A., Folsom A.R.* Plasma fatty acid composition and incident heart failure in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2008;156:967—974.
42. *Yamagishi K., Iso H., Date C., et al.* Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:988—996.
43. *Kliwer S.A., Sundseth S.S., Jones S.A., et al.* Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferators-activated receptors alpha and gamma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:4318—4323.
44. *Xu H.E., Lambert M.H., Montana V.G., et al.* Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferators-activated receptors. *Mol Cell* 1999;3:397—403.

45. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005;85:1093–1129.
46. Duda M.K., O'Shea K.M., Lei B., et al. Dietary supplementation with omega-3 PUFA increases adiponectin and attenuates ventricular remodeling and dysfunction with pressure overload. *Cardiovasc Res* 2007;76:303–310.
47. Neschen S., Morino K., Rossbacher J.C., et al. Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-dependent mechanism in mice. *Diabetes* 2006;55:924–928.
48. Berg A.H., Scherer P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939–949.
49. Itoh M., Suganami T., Satoh N., et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1918–1925.
50. Shibata R., Sato K., Pimentel D.R., et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through. *Nat Med* 2005;11:1096–1103.
51. Ouchi N., Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007;380:24–30.
52. Mehra M.R., Lavie C.J., Ventura H.O., Milani R.V. Fish oils produce anti-inflammatory effects and improved body weight in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:834–838.
53. Fonarow G.C. Statins and n-3 fatty acid supplementation in heart failure. *Lancet* 2008;372:1195–1196.
54. Bays H. Clinical overview of Omacor: a concentrated formulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Cardiol* 2006;98:71i–76i.
55. Bays H. Rationale for prescription omega-3-acid ethylester therapy for hypertriglyceridemia: a primer for clinicians. *Drugs Today (Barc)* 2008;44:205–246.
56. Bays H., Tighe A.P., Sadovsky R., Davidson M.H. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:391–409.
57. Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747–57.
58. Harris W.S. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65 Suppl:1645S–54S.
59. Berger J., Moller D.E. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002;53:409–435.
60. Huang B., Wu P., Bowker-Kinley M.M., Harris R.A. Regulation of pyruvate dehydrogenase kinase expression by peroxisome proliferators activated receptor-alpha ligands, glucocorticoids, and insulin. *Diabetes* 2002;51:276–283.
61. Harris W.S., Ginsberg H.N., Arunakul N., et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385–391.
62. Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., et al., for the COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/day to simvastatin 40 mg/day in hypertriglyceridemic patients: an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354–1367.
63. Harris W.S., Jacobson T.A. Omega-3 fatty acids. In: Ballantyne CM, editor. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, PA: Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2009;326–338.
64. USDA Agricultural Research Service. Nutrient Data Laboratory. Available at: <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>. Accessed January 23, 2008.
65. Conquer J.A., Holub B.J. Dietary docosahexaenoic acid as a source of eicosapentaenoic acid in vegetarians and omnivores. *Lipids* 1997;32:341–345.
66. Park Y., Harris W.S. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2003;44:455–463.
67. Din J.N., Harding S.A., Valerio C.J., et al. Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man. *Atherosclerosis* 2008;197:290–296.
68. Albert C.M., Campos H., Stampfer M.J., et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002;346:1113–1118.
69. Mori T.A., Woodman R.J. The independent effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiovascular risk factors in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:95–104.
70. Harris W.S. Expert opinion: omega-3 fatty acids and bleeding—cause for concern? *Am J Cardiol* 2007;99:44C–46C.
71. U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Backgrounder for the 2004 FDA/EPA Consumer Advisory: What you Need to Know About Mercury in Fish and Shellfish. Available at: <http://www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/mercury/backgrounder.html>. Accessed January 24, 2008.
72. Hibbeln J.R., Davis J.M., Steer C., et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood. ALSPCA study: an observational cohort study. *Lancet* 2007;369:578–585.
73. Mozaffarian D., Rimm E.B. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits [errata in JAMA 2007;297:5901]. *JAMA* 2006;296:1885–99.
74. Foran S.E., Flood J.G., Lewandrowski K.B. Measurement of mercury levels in concentrated over-the-counter fish oil preparations: is fish oil healthier than fish? *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1603–1605.
75. Harris W.S., Kris-Etherton P.M., Harris K.A. Intakes of long-chain omega-3 fatty acid associated with reduced risk for death from coronary heart disease in healthy adults. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:503–509.
76. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
77. World Health Organization. Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases: Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Technical report No. 916. Geneva: World Health Organization, 2003.
78. DeBacker G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–1610.
79. UK Scientific Advisory Committee on Nutrition. Advice on Fish Consumption Benefits and Risks. London: The Stationery Office, 2004.
80. Franz M.J., Bantle J.P., Beebe C.A., et al. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:Suppl 1:S36–46.
81. Harris W.S. The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1997S–2002S.