

Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике нарушений сердечного ритма

Валерий Иванович Подзолков, Аида Ильгизовна Тарзиманова*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Одним из трендов современной кардиологии является применение препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) в профилактике нарушений сердечного ритма и предотвращении внезапной сердечной смерти. В экспериментальных исследованиях установлено, что ω -3 ПНЖК обладают разнообразными плеiotропными эффектами: снижают образование кислородных радикалов, уменьшают реперфузионные осложнения, снижают уровень тромбоксана и агрегацию тромбоцитов, улучшают эндотелиальную функцию. Доказана способность ω -3 ПНЖК оказывать противовоспалительное действие, которое включает в себя ингибирование хемотаксиса лейкоцитов, экспрессии молекул адгезии, образование эйкозаноидов и биологически активных веществ, обладающих мощными противовоспалительными свойствами. Одним из наиболее значимых эффектов ω -3 ПНЖК можно считать их антиатерогенное действие. Антиаритмические свойства ω -3 ПНЖК связаны с воздействием на ионные каналы кардиомиоцитов, они способны активировать «медленные» кальциевые каналы, повышать активность $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы и уменьшать работу натриевых каналов. В экспериментах на животных было показано, что в условиях ишемии или адренергической стимуляции ω -3 ПНЖК стабилизируют мембрану кардиомиоцитов, способны увеличивать длительность эффективного рефрактерного периода и предупреждать развитие различных нарушений сердечного ритма. Проведенные клинические исследования доказывают, что назначение ω -3 ПНЖК в дополнение к стандартному лечению способствует снижению риска развития новых случаев фибрилляции предсердий, желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, фибрилляция предсердий, аритмии, внезапная сердечная смерть, профилактика.

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике нарушений сердечного ритма. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):498-502. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-01

The Value of Omega-3 Fatty Acids in the Prevention of Heart Rhythm Disorders

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

One of the trends in modern cardiology is the use of omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFA) in the prevention of heart rhythm disorders and the prevention of sudden cardiac death. In experimental studies, it was found that ω -3 PUFAs have a variety of pleiotropic effects: they reduce the formation of oxygen radicals, reduce reperfusion complications, reduce the level of thromboxane and platelet aggregation, and improve endothelial function. The ability of ω -3 PUFA to have an anti-inflammatory effect, which includes the inhibition of leukocyte chemotaxis, the expression of adhesion molecules, the formation of eicosanoids and biologically active substances with powerful anti-inflammatory properties. One of the most significant effects of ω -3 PUFA can be considered their anti-atherogenic effect. Antiarrhythmic properties of ω -3 PUFA are associated with the effect on the ion channels of cardiomyocytes, they are able to activate "slow" calcium channels, increase the activity of $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase and reduce the work of sodium channels. In animal experiments, it has been shown that in conditions of ischemia or adrenergic stimulation, ω -3 PUFA stabilizes the cardiomyocyte membrane, can increase the duration of the effective refractory period, and prevent the development of various heart rhythm disorders. Clinical studies have shown that the administration of ω -3 PUFA in addition to standard treatment reduces the risk of new cases of atrial fibrillation, ventricular arrhythmias and sudden cardiac death.

Keywords: omega-3 fatty acids, atrial fibrillation, arrhythmias, sudden cardiac death, prevention.

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. The Value of Omega-3 Fatty Acids in the Prevention of Heart Rhythm Disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):498-502. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-01

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tarzimanova@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века» наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом. Возникновение ФП значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего, ишемического инсульта [1, 2].

На сегодняшний день можно с уверенностью говорить, что ФП является одним из триггеров сердечно-сосудистого континуума, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений

из-за воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний до развития синдрома ХСН и смертельного исхода [3].

Несмотря на достижения в применении хирургических катетерных вмешательств при ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается медикаментозным. Существуют две основные стратегии в лечении больных с ФП: контроль ритма и контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС). К преимуществам тактики контроля ЧЖС при ФП относятся хорошая переносимость препаратов и отсутствие побочных эффектов, недостатком считают сохранение симптомов аритмии. Восстановление и удержание синусового ритма у пациентов с ФП позволяет уменьшить симптомы аритмии. Однако эффективность лечения при назначении боль-

Received/Поступила: 15.05.2020

Accepted/Принята в печать: 21.05.2020

шинства антиаритмических препаратов остается очень низкой, а риск развития побочных эффектов достаточно высоким. На протяжении последних лет проводятся все новые и новые попытки создания универсального антиаритмического препарата с высоким уровнем противорецидивной эффективности и безопасности. Накопленные данные пока не позволяют говорить о радикальном изменении тактики ведения больных с ФП.

Некоторые группы лекарственных препаратов, не обладающих непосредственными антиаритмическими свойствами, могут уменьшать появление новых случаев ФП или снижать частоту ее рецидивирования [4]. Данное направление лечения получило название «upstream» или «дополнительная терапия», в дословном переводе – «не лежащая в рамках привычной антиаритмической терапии». К этой группе препаратов относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины, антагонисты альдостерона и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК). Все эти лекарственные средства могут воздействовать на патогенетические механизмы ФП, поэтому «upstream терапия» может называться патогенетической. Одним из современных и перспективных направлений в первичной профилактике ФП является использование ω -3 ПНЖК. В современном мире появилось большое количество продуктов ω -3 ПНЖК, но при назначении с целью лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходимо использовать лекарственные препараты с наличием доказательной базы.

В последние годы активно обсуждается роль воспаления в патогенезе развития ФП. В многочисленных исследованиях было отмечено увеличение плазменных концентраций гомоцистеина, С-реактивного белка и воспалительных цитокинов у пациентов с впервые выявленной и пароксизмальной формой ФП [5,6].

Препараты ω -3 ПНЖК и фибрилляция предсердий

Профилактический эффект ω -3 ПНЖК при ФП связывают с улучшением функции эндотелия, противовоспалительным и антиоксидантным действием. ω -3 ПНЖК являются универсальными компонентами клеточной стенки кардиомиоцитов, оказывая на них стабилизирующее действие, снижают флюоресцентную анизотропию мембран и окислительный стресс, подавляют вызванное растяжением укорочение рефрактерного периода сердца [7-9].

На животных моделях с ФП назначение ω -3 ПНЖК способствовало уменьшению электрического и структурного ремоделирования предсердий. В экспериментальных работах на собаках применение ω -3 ПНЖК приводило к уменьшению индукции ФП при электрокардиостимуляции [9].

В исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study у 2174 мужчин в возрасте от 42 до 60 лет более высокий уровень ω -3 ПНЖК в сыворотке крови ассоциировался со снижением риска развития ФП [10].

Одним из наиболее перспективных направлений при назначении ω -3 ПНЖК в первичной профилактике ФП можно считать их протективный эффект в послеоперационном периоде аорто-коронарного шунтирования у больных ИБС. В исследовании L. Calo и соавт. было показано, что назначение ω -3 ПНЖК за 5 дней до проведения аортокоронарного шунтирования в дополнение к стандартному лечению способствует снижению риска развития новых случаев ФП на 58% [11].

В исследовании G. Skuladottir и соавт. было включено 125 пациентов, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда [12]. Всем больным определяли плазменные концентрации ПНЖК перед операцией и на третий день после вмешательства. Авторы показали, что у пациентов с исходной низкой концентрацией ПНЖК в плазменных фосфолипидах риск развития послеоперационной аритмии статистически значимо выше, чем у больных с нормальным значением данного показателя. Исследователи сделали вывод, что назначение ω -3 ПНЖК больным с дефицитом жирных кислот в плазменных фосфолипидах может предотвратить возникновение ФП.

Назначение ω -3 ПНЖК во вторичной профилактике ФП является предметом дискуссии и имеет ряд сторонников и их оппонентов [13-14]. В исследовании S. Nodari и соавт. прием ω -3 ПНЖК приводил к снижению частоты развития ФП после проведения электрической кардиоверсии. В группе больных, принимавших ω -3 ПНЖК на протяжении 6 мес после электрической кардиоверсии, пароксизмы ФП были отмечены только в 13% случаев, в то время как аналогичный показатель в контрольной группе составил 40% [14].

Таким образом, применение ω -3 ПНЖК является многообещающим направлением первичной профилактики ФП, так как они обладают противовоспалительным, антиоксидантным и прямым электрофизиологическим действием.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти

До настоящего времени сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной смерти во всем мире, при этом более 25% пациентов умирают внезапно [15]. Число случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) составляет 1,4 на 100000 населения в год, риск ее возникновения выше у мужчин [16,17].

Основные причины развития ВСС имеют отличия в разных возрастных группах. В молодом возрасте преобладает патология ионных каналов, кардиомиопатии, миокардиты и интоксикации, а в более старшем возрасте

ВСС возникает у пациентов с ИБС, клапанными пороками и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [18-20]. Установлено, что в подавляющем большинстве случаев механизмами развития ВСС являются желудочковые тахикардии – желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков с последующим развитием асистолии [21].

Одним из трендов современной кардиологии является применение препаратов ω -3 ПНЖК в профилактике желудочковых тахикардий и предотвращении ВСС. В экспериментальных исследованиях установлено, что ω -3 ПНЖК обладают разнообразными плеiotропными эффектами: снижают образование кислородных радикалов, уменьшают реперфузионные осложнения, понижают уровень тромбоксана и агрегацию тромбоцитов, улучшают эндотелиальную функцию [22-26]. Доказана способность ω -3 ПНЖК оказывать противовоспалительное действие, которое включает в себя ингибирование хемотаксиса лейкоцитов, экспрессию молекул адгезии, образование эйкозаноидов и биологически активных веществ, обладающих мощными противовоспалительными свойствами [27-30]. Одним из наиболее значимых эффектов ω -3 ПНЖК можно считать их антиатерогенное действие, данные препараты рекомендованы Европейским обществом кардиологов для лечения гипертриглицеридемии [31].

Антиаритмические свойства ω -3 ПНЖК связаны с воздействием на ионные каналы кардиомиоцитов, они способны активировать «медленные» кальциевые каналы, повышать активность $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы и уменьшать работу натриевых каналов [23,24,32]. В экспериментах на животных было показано, что в условиях ишемии или адренергической стимуляции ω -3 ПНЖК стабилизируют мембрану кардиомиоцитов, способны увеличивать длительность эффективного рефрактерного периода и предупреждать развитие различных нарушений сердечного ритма [33]. Включение ω -3 ПНЖК в мембрану кардиомиоцитов уменьшает электрическую возбудимость клеток и оказывает на них стабилизирующее действие. В ряде работ показано, что ω -3 ПНЖК улучшают показатели вариабельности сердечного ритма, оказывая модифицирующее влияние на основные и второстепенные факторы риска ВСС [34].

Впервые внимание исследователей к антиаритмическим свойствам ω -3 ПНЖК привлек феномен эскимосов – коренных жителей Гренландии. Несмотря на высокое потребление животных жиров и незначительное количество растительных продуктов в рационе питания, уровень смертности от сердечно-сосудистых событий в популяции жителей Гренландии был достоверно ниже, чем в Дании. В 1970 г. датские ученые доказали, что снижение риска сердечно-сосудистой смерти было связано с высоким потреблением рыбы, мяса тюленей и китов, в котором более высокий уровень ω -3 ПНЖК [35].

Аналогичные данные были получены японскими исследователями, установивших позитивное влияние большого потребления рыбы и морепродуктов на снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [36].

В 1989 г. были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования DART, в котором проводилась оценка эффективности диеты, содержащей обязательное потребление в рационе питания рыбы не менее 2 р/нед [37]. В исследовании приняло участие 2033 пациента с перенесенным ранее инфарктом миокарда. Авторы сделали вывод, что потребление в рационе жирной рыбы снижало сердечно-сосудистую летальность на 29%, преимущественно, за счет уменьшения случаев желудочковых тахикардий [37].

Одним из наиболее хорошо изученных лекарственных средств, содержащее высокую концентрацию этиловых эфиров ω -3 ПНЖК (46% этилового эфира эйкозопентаеновой кислоты и 38% этилового эфира докозагексаеновой кислоты) является препарат Омакор (Abbott Laboratories, США). Другие препараты ω -3 ПНЖК представляют собой не лекарственные средства, а пищевые добавки, не имеющие доказательной базы их эффективности и безопасности применения. Убедительная доказательная база в отношении Омакора была получена во многих рандомизированных клинических исследованиях [38-41], одной из наиболее крупных работ, изучавших влияние ω -3 ПНЖК на прогноз пациентов с ИБС с перенесенным инфарктом миокарда, было исследование GISSI-Prevenzione [38]. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 11324 человек, из которых 5666 больных в дополнение к стандартной терапии в связи с ИБС получали Омакор в дозе 1 г/сут.

При длительном наблюдении за пациентами было показано, что назначение ω -3 ПНЖК привело к статистически значимому снижению риска смерти от любых причин на 20%, риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 30%, нефатального инфаркта миокарда и инсульта на 20% и риска внезапной смерти на 45% (рис. 1). Снижение риска ВСС достигло статистической значимости уже через 4 мес после начала лечения (на 53%; $p=0,048$) [38]. В исследовании GISSI-Prevenzione было доказано, что назначение препарата Омакор больным ИБС с перенесенным инфарктом миокарда позволяет уменьшить риск развития фатальных аритмий и ВСС.

В многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование GISSI-HF были включены 7046 пациентов с ХСН II-IV функционального класса [39], из которых 566 больных имели имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Для вторичной профилактики жизнеугрожающих аритмий пациентам дополнительно назначали препараты ω -3 ПНЖК, продолжительность наблюдения составила в среднем 3,9 лет.

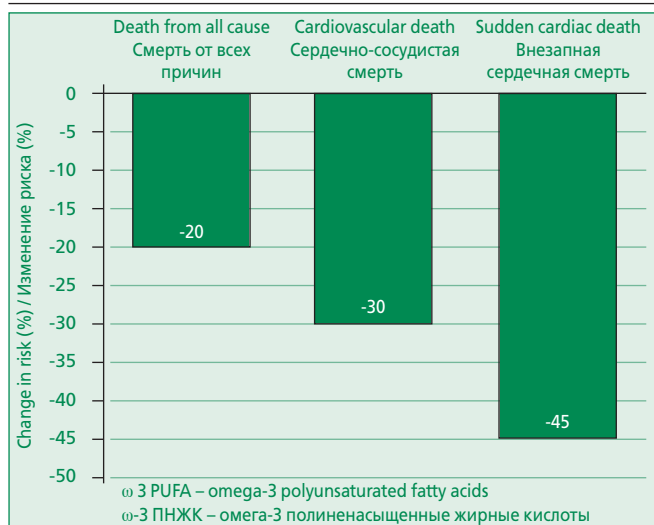


Figure 1. Reducing the risk of total, cardiovascular and sudden cardiac death with the taking of ω -3 PUFAs (adapted from [38])

Рисунок 1. Снижение риска общей, сердечно-сосудистой и внезапной сердечной смерти при назначении ω -3 ПНЖК (адаптировано из [38])

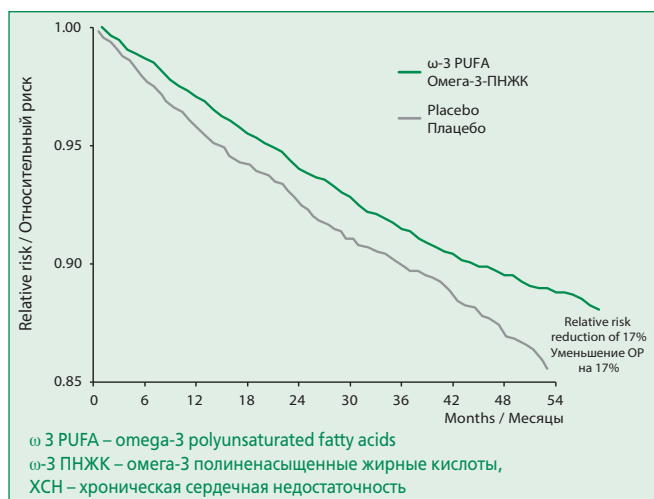


Figure 2. Reducing the risk of ventricular arrhythmias in patients with heart failure taking ω -3 PUFAs (adapted from [39])

Рисунок 2. Снижение риска развития желудочковых аритмий у пациентов с ХСН при назначении ω -3 ПНЖК (адаптировано из [39])

Назначение Омакора у пациентов с ХСН привело к статистически значимому снижению общей смертности на 9%, уменьшению риска госпитализаций по причине сердечно-сосудистых событий на 8%, снижению риска развития желудочковых нарушений ритма на 17% (рис. 2). В подгруппе пациентов с ИКД частота развития аритмий, потребовавших кардиоверсий ИКД, снизилась на 20% [39].

При проведении субанализа исследования GISSI-HF у больных, получавших препараты ω -3 ПНЖК, было выявлено статистически значимое увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 8,1%

через 1 год, на 11,1% – через 2 года и на 11,5% – через 3 года лечения [39].

В ретроспективном исследовании GPRD была оценена эффективность ω -3 ПНЖК во вторичной профилактике у пациентов с инфарктом миокарда [40]. Назначение Омакора больным в течение первых 90 дней после инфаркта миокарда позволило уменьшить риск смерти на 21,8%. Наибольшее снижение риска смерти – до 32% наблюдалось у тех пациентов, которым лечение препаратами ω -3 ПНЖК было начато в первые 14 дней [40].

Недавно завершилось двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование REDUCE-IT с участием 8179 пациентов, доказавшее позитивное влияние препарата ω -3 ПНЖК (икосапент этила) в улучшении прогноза пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или сахарным диабетом [41]. Критериями включения пациентов в исследование были установленные в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания или сахарный диабет 2 типа в сочетании со следующими факторами риска: уровень триглицеридов >2,3 ммоль/л и менее 5,6 ммоль/л, достигнутый целевой уровень липопротеидов низкой плотности >1,03 ммоль/л и <2,6 ммоль/л.

Конечными точками в исследовании REDUCE-IT были: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, реваскуляризация, нестабильная стенокардия. Медиана длительности наблюдения составила 4,9 лет.

В группе пациентов, принимавших ω -3 ПНЖК, в сравнении с плацебо наблюдалось снижение относительного риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 25% ($p < 0,001$). Частота первичной конечной точки в группе ω -3 ПНЖК составила 17,2%, в группе плацебо – 22,0% (отношение шансов 0,75; 95% доверительный интервал 0,68-0,83; $p = 0,001$). Было выявлено статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности в группе больных, принимавших ω -3 ПНЖК [41].

Также необходимо отметить, что применение препарата Омакор обоснованно с фармакоэкономической точки зрения. Назначение этого препарата для профилактики аритмий после аорто-коронарного шунтирования приводит к снижению расходов на лечение – в зависимости от выбранной базы – на 6-50% [42].

Заключение

Таким образом, проведенные клинические исследования убедительно доказывают наличие у препарата Омакор антиаритмогенных свойств, что позволяет рекомендовать его применение в составе комплексной терапии для профилактики нарушений сердечного ритма и ВСС пациентам высокой категории риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Эбботт Лэбораториз, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Abbott Laboratories, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Friberg L. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012;33:1500-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehr488.
2. January C.T., Wann L.S., Calkins H., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2019;16(8):e66-e93. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
3. Shukla A. Avoiding permanent atrial fibrillation: treatment approaches to prevent disease progression. *Vascular Health and Risk Management.* 2014;10:1-12. DOI:10.2147/VHRM.S49334.
4. Aviles R.J. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108(24):3006-10. DOI:10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F.
5. Asselbergs F.W. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2005;98(1):73-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2003.12.028.
6. Savelieva I. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace.* 2011;13(3):308-28. DOI:10.1093/europace/eur002.
7. Savelieva I. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5:30-41. DOI:10.1038/npcardio1038.
8. Savelieva I. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2010;381:1-13. DOI:10.1007/s00210-009-0468-y.
9. Sarrazin J.F., Comeau G., Daleau P., et al. Reduced incidence of vagally induced atrial fibrillation and expression levels of connexins by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(15):1505-12. DOI:10.1016/j.jacc.2007.05.046.
10. Virtanen J., Murus J., Voutilainen S., Tuomainen T. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation.* 2009;120:2315-21. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.852657.
11. Calo L. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1723-8. DOI:10.1016/j.jacc.2005.02.079.
12. Skuladottir G.V., Heidarsdottir R., Amar D.O., et al. Plasma n-3 and n-6 fatty acids and the incidence of atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:995-1003. DOI:10.1111/j.1365-2362.2011.02497.x.
13. Kumar S., Sutherland F., Lee J.M., et al. Effects of high dose intravenous fish oil on human atrial electrophysiology: implications for possible anti- and pro-arrhythmic mechanisms in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2754-60. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.03.053.
14. Nodari S., Triggiani M., Campia U., et al. n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study. *Circulation.* 2011;124(10):1100-6. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.022194.
15. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C. 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J.* 2015;36(41):2757-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehv445.
16. Niemeijer M.N., van den Berg M.E., Leening M.J., et al. Declining incidence of sudden cardiac death from 1990 - 2010 in a general middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. *Heart Rhythm.* 2015;12:123-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.09.054.
17. Eckart R.E., Shry E.A., Burke A.P., et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1254-61. DOI:10.1016/j.jacc.2011.01.049.
18. Vassalini M., Verzeletti A., Restori M., De Ferrari F. An autopsy study of sudden cardiac death in persons aged 1-40 years in Brescia (Italy). *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(6):446-53. DOI:10.2459/JCM.0000000000000234.
19. Mazzanti A., O'Rourke S., Ng K., et al. The usual suspects in sudden cardiac death of the young: a focus on inherited arrhythmogenic diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12:499-519. DOI:10.1586/14779072.2014.894884.
20. Wellens H.J., Schwartz P.J., Lindemans F.W., et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J.* 2014;35:1642-51. DOI:10.1093/eurheartj/ehu176.
21. Pedersen C.T., Kay G.N., Kalman J., et al. EHRA/HRS/APHS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace.* 2014;16:1257-83. DOI:10.1093/europace/euu194.
22. De Caterina R. n-3 Fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2011;364:2439-50. DOI:10.1056/NEJMr1008153.
23. Leaf A., Xiao Y., Kang J., Billman G. Membrane effects of the n-3 fish oil fatty acids, which prevent fatal ventricular arrhythmias. *J Membr Biol.* 2005;206:129-39. DOI:10.1007/s00232-005-0789-9.
24. Oh D., Talukdar S., Bae, E. et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell.* 2010;142(5):687-98. DOI:10.1016/j.cell.2010.07.041.
25. Calder P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):645-62. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x.
26. Cawood A., Ding R., Napper F., et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):252-9. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.022.
27. Leaf A., Kang J.X., Xiao Y.F., Billman G.E. Clinical prevention of sudden cardiac death by omega-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by omega-3 fish oils. *Circulation.* 2003;107:2646-52. DOI:10.1161/01.CIR.0000069566.78305.33.
28. Leaf A., Xiao Y.F., Kang J.X., Billman G.E. Prevention of sudden cardiac death by omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Ther.* 2003;98:355-77. DOI:10.1016/s0163-7258(03)00039-1.
29. Segal-Isaacs C.J., Wylie-Rosett J. The cardiovascular effects of fish oils and omega-3 fatty acids. *Heart Dis.* 1999;1:149-54.
30. Von Schacky C. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7:131-6. DOI:10.1097/00075197-200403000-00005.
31. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
32. Li G., Sun H., Zhang X. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultrarapid delayed rectifier K⁺ currents and Na⁺ current in human atrial myocytes. *Cardiovasc Res.* 2009;81:286-93. DOI:10.1093/cvr/cvn322.
33. Ninio D., Murphy K., Howe P., Saint D. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1189-94. DOI:10.1111/j.1540-8167.2005.50007.x.
34. London B., Albert C., Anderson M.E., et al. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation.* 2007;116:e320-35. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.712984.
35. Bang H.O., Dyerbert J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. In: Draper H, ed. *Advances in Nutrition Research.* New York, NY: Plenum Press; 1980:1-22.
36. Kagawa Y., Nishizawa M., Suzuki M., et al. Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular diseases. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1982;28:441-53. DOI:10.3177/jnsv.28.441.
37. 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;2:757-61. DOI:10.1016/s0140-6736(89)90828-3.
38. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico. *Lancet.* 1999;354:447-55.
39. GISSI-HF investigators. Effect of ω-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1223-130. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
40. Poole C., Halcox J., Jenkins-Jones S., et al. Omega-3 fatty acids and mortality outcome in patients with and without type 2 diabetes after myocardial infarction: A retrospective, matched-cohort study. *Clin. Ther.* 2013;35(1):40-51. DOI:10.1016/j.clinthera.2012.11.008.
41. Bhatt D., Steg P., Miller M. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1812792.
42. Plavinskii S.L., Barinova A.N. Use of Highly Concentrated Polyunsaturated Fatty Acids for Prevention of Complications After Myocardial Infarction. Cost-Utility Analysis. *Kardiologia.* 2018;58(2):75-88 (In Russ.) [Плавинский С. Л., Баринова А. Н. Использование препарата высококонцентрированных этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот в профилактике осложнений после перенесенного инфаркта миокарда. Анализ стоимости-полезность. Кардиология. 2018;58(2):75-88]. DOI:10.18087/cardio.2018.2.10089.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, Director of the Therapeutic Clinic, University Clinical Hospital №4, Sechenov University

Aida I. Tarzimanova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, директор клиники факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

Тарзимова Аида Ильгизовна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет