

Получена: 21 ноября 2018 / Принята: 10 января 2018 / Опубликовано online: 28 февраля 2019

УДК 616.12-036.886:615.243.3

## **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОМЕГА-3 ЖИРНЫХ КИСЛОТ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА АНАЛИЗ**

**Раушан Ш. Тулеуова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0964-3841>

**Андрей М. Гржибовский** <sup>1-4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

**Лаззат М. Жамалиева** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3625-3651>

**Дамира Г. Жаманкулова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6943-0664>

<sup>1</sup> Западно-Казахстанский Государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова, г. Якутск, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан;

<sup>4</sup> Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск; Российская Федерация.

### **Резюме**

**Введение:** Заболеваемость инфарктом миокарда продолжает расти, особенно среди лиц молодого и среднего возраста - частота возникновения в возрасте до 40 лет достигает 35%. У выживших сохраняется высокий риск повторной сосудистой катастрофы: 18% мужчин и 35% женщин в течение последующих 6 лет переносят второй инфаркт миокарда. Опыт стран, в том числе США, добившихся значительного снижения смертности от ССЗ, указывает на необходимость активно заниматься вопросами профилактики ССЗ, основанной на концепции кардиологических факторов риска. Реализация этой стратегии обуславливает необходимость активной коррекции факторов риска посредством изменения образа жизни пациентов в направлении оздоровления и диетотерапии, которая направлена на снижение потребления красного мяса с увеличением количества потребляемых морских продуктов, являющихся естественными источниками омега-3 ПНЖК.

**Цель:** Представленный обзор был выполнен с целью изучения профилактической роли потребления омега-3 ПНЖК внезапной сердечной смерти у пациентов после острого инфаркта миокарда с использованием моделей случайных эффектов.

**Методы:** Систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований из баз данных Web of Science, Pubmed и e-library по критериям включения (РКИ на английском и русском языках, без временных ограничений), был дополнен количественным синтезом в форме мета-анализа, для которого использовали модели случайных эффектов, как наиболее робастные и допускающие наличие гетерогенности результатов индивидуальных исследований. Рассчитывали взвешенный относительный риск (RR), коэффициент гетерогенности  $I^2$ . Количественные результаты представляли с 95% доверительными (CI) и прогностическими (PI) интервалами.

**Результаты:** Взвешенный RR составил 0,83 (95% CI:0,59; 1,18), показывающий, что относительный риск внезапной сердечной смерти в группах, принимавших омега-3 жирные кислоты, был ниже, чем в контрольной группе, но результаты не достигают уровня статистической значимости. Была выявлена значительная гетерогенность результатов индивидуальных исследований ( $Q\ test = 19,50; df=4, p<0,001$ ). Вариабельность RR индивидуальных исследований на 80% (95% CI: 51; 91) была обусловлена этой гетерогенностью согласно показателю  $I^2$ . 95% прогностический интервал для RR, куда с 95% вероятностью может попасть результат нового исследования, находится в пределах 0,26-2,61.

**Выводы:** на основании проведенного систематического обзора и мета-анализа, можно сделать вывод о том, что доказательств профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда от назначения источников омега-3 ПНЖК нет. В дальнейшем необходимо провести более крупные проспективные исследования для подтверждения или опровержения полученных результатов.

**Ключевые слова:** омега-3 ПНЖК, сердечная смерть, инфаркт миокарда, вторичная профилактика, средиземноморская диета, питание, пищевые добавки.

## Summary

## OMEGA-3 PUFA AS SECONDARY PROPHYLAXIS OF SUDDEN CARDIAC DEATH AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

**Raushan Sh. Tuleuova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0964-3841>

**Andrej M. Grjibovski** <sup>1-4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

**Lazzat M. Zhamaliyeva** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3625-3651>

**Damira G. Zhamankulova** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6943-0664>

<sup>1</sup> West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation;

<sup>3</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation.

**Introduction.** The incidence of myocardial infarction continues to grow, especially among young and middle-aged people - the incidence rate before the age of 40 reaches 35%. Survivors still have a high risk of recurrent vascular catastrophe: 18% of men and 35% of women suffer a second myocardial infarction over the next 6 years. The experience of countries, including the United States, which have achieved a significant reduction in mortality from CVD, indicates the need to actively address issues of CVD prevention based on the concept of cardiac risk factors.

The implementation of this strategy necessitates active correction of risk factors through changes in the lifestyle of patients in the direction of rehabilitation and diet therapy, which is aimed at reducing the consumption of red meat with an increase the amount of consumed seafood, which are natural sources of omega-3 PUFA.

**Objective:** The current review was performed to study the prophylaxis effect of omega-3 fatty acids intake and SCD in patients after AMI.

**Methods:** The qualitative synthesis of information in current systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials obtained from studies selected from databases Web of Science, PUBMED and e-library on inclusion criteria (RCT in English and Russian languages, without time limits) was supplemented by quantitative synthesis in the form of a meta-analysis, for which random-effects models were used, as the most robust and admitting of heterogeneity of individual research results. Weighted RR and I<sup>2</sup> were calculated. All results are presented with 95% confidence (CI) and predictive (PI) intervals.

**Results:** The weighted RR was 0,83 (95% CI:0,59; 1,18). Significant heterogeneity was detected (Q test = 19,50; df=4, p<0,001). RR variability of individual studies by 80% (95% CI: 51; 91) was due to this heterogeneity according to indicator I<sup>2</sup>. The 95% predictive interval for R was 0,26-2,61.

**Conclusions:** Based on a current systematic review and meta-analysis, it can be concluded that there is no evidence of prevention of SCD in patients after AMI from prescribing sources of omega-3 PUFA. Large well-designed trials are warranted to confirm or refute our results.

**Keywords:** *omega-3 PUFA, cardiac death, myocardial infarction, secondary prevention, Mediterranean diet, nutrition, nutritional supplements.*

## Түйіндеме

## ЖЕДЕЛ ЖҮРЕК ИНФАРКТИСІ БАР НАУҚАСТАРДА ЖЕДЕЛ ЖҮРЕК ӨЛІМІНІҢ ЕКІНШІ ПРОФИЛАКТИКАСЫ РЕТІНДЕ ОМЕГА-3 МАЙ ҚЫШҚЫЛДАРЫН ПАЙДАЛАНУ: ЖҮЙЕЛІК ШОЛУ ЖӘНЕ МЕТА АНАЛИЗ

**Раушан Ш. Тулеуова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0964-3841>

**Андрей М. Гржибовский** <sup>1-4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

**Лаззат М. Жамалиева** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3625-3651>

**Дамира Г. Жаманкулова** <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6943-0664>

<sup>1</sup> Батыс Қазақстан Марат Оспанов атындағы Мемлекеттік медицина университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> М.К. Аммосов атындағы Солтүстік-Шығыс Федералдық Университеті, Якутск қ., Ресей;

<sup>3</sup> Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

<sup>4</sup> Солтүстік Мемлекеттік Медициналық университеті, Архангельск қ., Ресей

**Кіріспе.** Миокард инфарктісінің жиілігі әсіресе жас және орта жастағы адамдар арасында өсуде - 40 жасқа толмағандар саны 35%-ға жетеді. Зардап шеккендер қайталанатын тамырлы апаттың жоғары тәуекеліне ие: ерлердің 18%-ы және 35%-ы келесі 6 жыл ішінде екінші миокард инфарктісінен зардап шегеді. Жүрек-қан тамырлары ауруларынан болатын өлім-жітімді айтарлықтай төмендетуге қол жеткізген елдердің, соның ішінде Құрама Штаттардың тәжірибесі жүрек-қан тамырларының қауіп факторлары тұжырымдамасына негізделген миокард инфарктысының алдын алу бойынша белсенді жұмыс жасау қажеттігін көрсетеді. Осы стратегияны іске асыру пациенттердің өмір салтын өзгерту және диетотерапия бағытында өзгеруімен қауіпті факторларды белсенді түрде түзетуді талап етеді, бұл тұтынылған теңіз өнімдерінің мөлшерін ұлғайта отырып, қызыл етті тұтынуды азайтуға бағытталған, ол омега-3 май қышқылдарының табиғи көздері болып табылады.

**Мақсаты:** Рандомизацияланған бақылаулы сынақтардың жүйелі түрде қайта қарауы және кездейсоқ әсерлер модельдерін қолданып, жүрек инфарктынан кейін пациенттерде омега-3 май қышқылдарының қабылдауының ҚЖӨ алдын алуға зерттеуге арналған.

**Зерттеу әдістері.** Іріктеу критерийлері бойынша Web of Science, PUBMED және e-library дерекқорларынан іріктелген зерттеулерден алынған мәліметтерді сапалы түрде синтездеу мета-анализ түрінде сандық синтезмен толықтырылды, кездейсоқ эффектілердің үлгілері пайдаланылды, бұл ең сенімді және жекелеген зерттеу нәтижелерінің әртүрлілігін мойындайтын жүйелік шолу мен мета-анализ.

**Нәтижелері.** Салмақталған RR 0,83 (95% CI: 0,59; 1,18) болды. Жекелеген зерттеулердің нәтижелері бойынша маңызды гетерогенділік анықталды (Q тесті = 19,50; df = 4, p <0,001). Жеке зерттеулердің RR ауыспалығы 80% (95% CI: 51; 91) индикаторы бойынша осы біртектіліктен туындады. R үшін 95% болжалды интервал 0,26-2,61 болды.

**Қорытынды:** Жүйелі шолу мен мета-талдау негізінде, омега-3 МҚ көздерінен жедел миокард инфарктісі болған науқастарда кенеттен жүрек өлімінің алдын-алу туралы ешқандай дәлел жоқ. Болашақта алынған нәтижелерді растау немесе жоққа шығару үшін үлкен проспективті зерттеулер жүргізу қажет.

**Түйінді сөздер:** омега-3 PUFA, кардиологиялық өлім, миокард инфарктісі, қайталама профилактика, Жерорта диетасы, тамақтану.

#### Библиографическая ссылка:

Тулеева Р.Ш., Гржибовский А.М., Жамалиева Л.М., Жаманкулова Д.Г. Оценка эффективности Омега-3 жирных кислот для вторичной профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с инфарктом миокарда: систематический обзор и мета анализ // Наука и Здравоохранение. 2019. 1 (Т.21). С. 7-20.

Tuleuova R.Sh., Grijbovski A.M., Zhamaliyeva L.M., Zhamankulova D.G. Omega-3 PUFA as secondary prophylaxis of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 1, pp. 7-20.

Тулеева Р.Ш., Гржибовский А.М., Жамалиева Л.М., Жаманкулова Д.Г. Жедел жүрек инфарктісі бар науқастарда жедел жүрек өлімінің екінші профилактикасы ретінде Омега-3 май қышқылдарын пайдалану: жүйелік шолу және мета анализ // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 1 (Т.21). Б. 7-20.

#### Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) по-прежнему составляет высокую долю смертности, как во всем мире, так и в Казахстане. По официальным данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан, показатель смертности возрос с 200,2 на 100 тыс. населения до 517,7 за 2004-2017 год [2]. Основным фактором, усугубляющим прогноз больных, перенесших ОИМ, является повышенный риск коронарных событий. Вторичная профилактика приводит к достоверному снижению всех осложнений ОИМ, в том числе внезапной сердечной смерти (ВСС) [49, 55]. За последнее десятилетие достигнуты существенные результаты в плане профилактики ВСС благодаря использованию имплантируемых кардиовертеров - дефибрилляторов (ИКД), статинов и других медикаментов и реабилитационных программ [49]. Они позволяют снизить риск смерти от всех причин более чем на 30% у пациентов в постинфарктном периоде. Однако применение ИКД в повседневной клинической практике ограничено в связи с его низкой доступностью, а применение лекарственных препаратов часто имеет нежелательные реакции, обусловленные механизмом их действия.

Существует ряд факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний - повышенные концентрации холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), высокое артериальное давление, повышение активации тромбоцитов, повышенные воспалительные маркеры, инсулинорезистентность и повышенный окислительный стресс [9]. Внезапная смерть обуславливает большую долю неблагоприятных исходов ССЗ, составляет значительную часть общей и сердечно-сосудистой смертности, а решение вопросов ее первичной профилактики в широкой популяции чрезвычайно важно. В настоящий момент существуют противоречия в результатах крупных исследований и мета-анализов, посвященных оценке влияния ПНЖК на частоту развития ВСС [3].

Большое количество эпидемиологических данных свидетельствуют о том, что потребление жирной рыбы защищает от сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [5]. По-видимому, существует обратная зависимость доза-реакция, при которой наибольшее потребление жирной рыбы связано с наименьшим риском смертности от сердечно-сосудистых

заболеваний, включая инфаркт миокарда [34, 39]. Основными составляющими жирной рыбы, ответственными за обеспечение кардиозащиты, являются длинноцепочечные омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (в зарубежной литературе  $\omega$ -3 или  $n$ -3 fats), (ПНЖК), преимущественно эйкозопентаеновая кислота (ЭПК) (EPA, или 20:5), докозгексаеновая кислота (ДНА, 22:6) (ДГК) и докозпентаеновая кислота (DPA, 22:5) (ДПК), которые встречаются в составе жирных сортов рыбы. Альфа-линоленовая кислота (ALA или  $\alpha$ -linolenic, 18:3), короткоцепочечная полиненасыщенная жирная кислота, которая содержится в маслах растительного происхождения и может частично трансформироваться в длинноцепочечную ПНЖК в организме человека. Наиболее физиологически активные ЭПК и ДГК могут синтезироваться в организме человека из АЛК, однако уровень конверсии АЛК в ЭПК и ДГК у взрослых низок [21], что требует обогащения питания этими органическими соединениями. Все перечисленные омега-3 ПНЖК также содержатся в добавках, обычно называемых «рыбьим жиром», и доступны в виде концентрированных фармацевтических препаратов [39].

Длинноцепочечные омега-3 ПНЖК снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний благодаря их благотворному воздействию на липиды и липопротеины, частоту сердечных сокращений, артериальное давление, сосудистую функцию, агрегацию тромбоцитов и воспаление [14, 21, 40], также механизм воздействия омега-3 ПНЖК была показана в метаанализе 11 проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ): вмешательство привело к снижению риска сердечно-сосудистой смерти, ВСС, смертности от всех причин и нефатальных сердечно-сосудистых событий, где критериями оценки наступления исхода было снижение исходного уровня триглицеридов и холестерина [38].

На большей территории Казахстана рыба и другие источники омега 3ПНЖК не относятся к часто употребляемым и доступным продуктам питания. Для того чтобы рекомендовать пациентам с ССЗ в профилактических целях увеличить потребление рыбы, или перейти на средиземноморскую диету, необходимы надежные доказательства эффективности, поскольку на сегодняшний день нет единого научного руководства по идеальному потреблению омега-3 ПНЖК. Опубликованные систематические обзоры не дают однозначного ответа по этому вопросу. И до сих пор не было проведено мета-анализа по влиянию омега-ПНЖК на частоту ВСС у больных у больных после инфаркта миокарда, поскольку предшествующие работы оценивали несколько исходов одновременно у пациентов, находящихся в группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Представленный систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований был выполнен с целью изучения профилактической роли потребления омега-3 ПНЖК внезапной сердечной смерти у пациентов после ОИМ с использованием моделей случайных эффектов.

**Стратегия поиска.** Поиск литературы производился в базах данных Pubmed, Web of Science и e-Library, без

временных ограничений, по ключевым словам: «омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты», «сердечная смерть», «инфаркт миокарда», «средиземноморская диета», «питание», «пищевые добавки», включительно с MESH терминами: "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh], "Death, Sudden, Cardiac"[Mesh], "Death, Sudden"[Mesh], "Myocardial Infarction"[Mesh], "Diet, Mediterranean"[Mesh], "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh], "Dietary Supplements"[Mesh]. Использовались фильтры: «тип публикации» для выбора только рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), и «язык» для выбора статей, опубликованных на английском и русском языках.

*Критериями включения* первичных исследований в систематический обзор с последующим мета-анализом были: РКИ с доступом к полным текстам; все участники были взрослыми людьми (18 лет и старше, мужчины и / или женщины), имеющие в анамнезе острый инфаркт миокарда, которым диагноз инфаркта миокарда был установлен по стандартным критериям, действующим на момент начала исследований; испытания, в которых сравнивались вмешательства в виде добавки к рациону питания: жирной рыбы (включая скумбрию, лосось, сельдь, форель, тунец, осетр, анчоус, килька, мойва, сардины, меч-рыба, пиларда, бризлинг, мендаден, колотушка, белая клюва, краб и угри); рыбий жир, изготовленный из любого из вышеуказанных видов или смеси рыб или масла печени трески; льняное масло (лен), кукурузное масло. Для источников ALA продукт должен содержать омега-3 жиров не менее 10% от общего содержания жира. Добавки из очищенных эйкозопентаеновой, докозгексаеновой или альфа-линоленовых кислот или концентрированных из рыб или водорослей могут быть в форме масла или капсул или в качестве пищевых продуктов (за исключением энтерального и парентерального введения и клизмы). Длительность вмешательства должна была быть не менее 4 месяцев. Оценивался только первичный исход - внезапная сердечная смерть.

*Исключены* беременные или больные (с острым раком, страдающие от сердечных заболеваний (кроме острого инфаркта миокарда) или почечной трансплантации, с ВИЧ или СПИДом, при гемодиализе, с гломерулонефритом IgA или с любой другой почечной проблемой).

*Исключены* исследования, в которых использовались множественные факторы образа жизни (такие как снижение веса, курение) или дифференциальные диетические вмешательства, не связанные с жирными кислотами.

Основываясь на стратегии поиска и критериях включения, 2 исследователя (первый и третий авторы) независимо друг от друга провели отбор статей для обзора.

Таблица извлеченных данных включала следующие показатели: имя исследователя и год публикации, характеристики исследования (детали рандомизации и ослепления), характеристики участников (количество в каждой группе), вмешательство (название, доза, длительность экспозиции и наблюдения), оцениваемый исход, размер эффекта, доверительные интервалы.

Статьи, соответствующие критериям включения, были проанализированы на качество по следующим категориям: наличие рандомизации, сокрытия, ослепления, различий в группах участников, вмешательствах и результатах.

Качественный синтез информации, полученные из исследований, отобранных по критериям включения, был дополнен количественным синтезом в форме мета-анализа, для которого использовали модели случайных эффектов (random-effects models), как наиболее робастные и допускающие наличие гетерогенности результатов индивидуальных исследований. В качестве меры эффекта рассчитывали взвешенный относительный риск (Risk ratio, RR). Для взвешенных мер эффекта рассчитывали 95% доверительные (confidence intervals, CI) и 95% прогностические (predictive intervals, PI) интервалы. Вес каждого индивидуального исследования, включенного в мета-анализ, рассчитывали по методу Mantel-Haenszel. Графически основные результаты представляли в виде «лесного» графика (forest plot).

Для оценки гетерогенности результатов оценивали с помощью Q-критерия, а магнитуду гетерогенности – по величине I<sup>2</sup>. Для последней также рассчитывали 95% CI.

Эффект малых исследований (small study effect) и потенциал селективных публикаций (publication bias) оценивали с помощью контурных воронкообразных графиков и критерия Эггера (Egger's test). Основной мета-анализ с построением модели случайных эффектов, а также «лесной график» повторили с расчетом взвешенной разности рисков (Risk difference, RD) в качестве совокупной меры эффекта для оценки

разности абсолютных рисков сердечной смерти в изучаемой совокупности.

Мета-анализ проводили с использованием пакета статистических программ Stata (StataCorp., TX, USA). Дополнительная информация по пакету Stata и по мета-анализу может быть получена в соответствующей литературе [1,19].

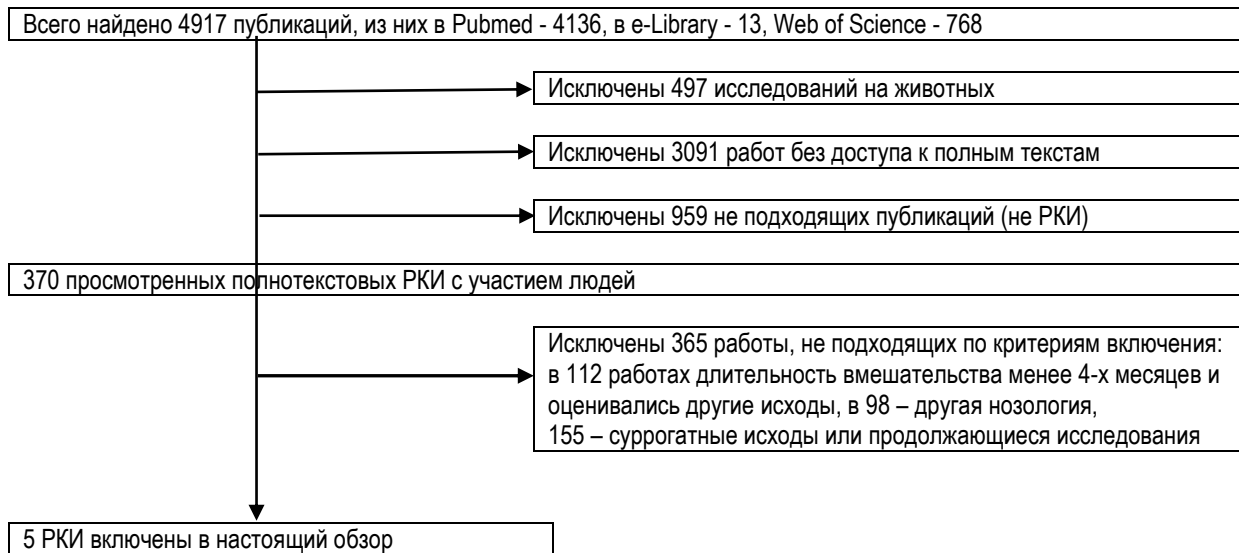
**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Отбор релевантных исследований**

Процесс отбора релевантных исследований показан на схеме 1. Всего поиск по ключевым словам и включенным фильтрам выдал 4917 публикаций, из которых мы исключили 497 исследований на животных, 3091 работ без доступа к полным текстам, 959 полнотекстовых, но не подходящих по критериям отбора статей: 113 систематических обзоров, 16 исследований случай-контроль, 212 неконтролируемых клинических исследований, 42 обсервационных исследований, 206 - сообщения из клинической практики, письма, комментарии и книги.

Из оставшихся 370 РКИ были исключены работы, которые: не оценивали эффект от омега-3 ПНЖК на ВСС и смертельный инфаркт миокарда, с длительностью вмешательства менее 4 месяцев (n=112); оценивали воздействие омега 3 ПНЖК у пациентов с другими заболеваниями (почечная недостаточность, рак толстого кишечника, рак легких и др.), без ОИМ (n=98); изучались суррогатные исходы (уровень холестерина, АД и т.д.) и продолжающиеся исследования (n=155). В итоге 5 РКИ были включены в качественный и количественный анализ изучаемого фактора [31, 37, 43, 48, 61].

**Схема 1. Блок-схема отбора включенных в обзор исследований.**



**Общая характеристика включенных в обзор исследований.**

Общие характеристики включенных в обзор 5 РКИ суммированы в таблице 1. Исследования проведены в таких экономически развитых странах как: Италия (n=1), Нидерланды (n=1), Германия (n=2) и одно мультицентровое, включавшее пациентов из 8 европейских стран (Австрия, Швейцария, Германия,

Чехия, Великобритания, Нидерланды, Польша, Бельгия) период проведения исследований с 2001 по 2010 годы. Продолжительность экспозиции омегой 3 ПНЖК (пищевые добавки или обогащенные продукты) составила от 12 до 60 месяцев.

Всего 20810 пациентов с ОИМ участвовало в исследованиях, размер выборки в которых варьировал от 300 до 11323 человек.

**Таблица 1. Общие характеристики исследований, вошедших в обзор.**

Автор и год исследования	Характеристики исследования	Характеристики участников	Вмешательство/сравнение	Исход	RR (95% CI)
Nilsen DW, 2001	Рандомизация путем пронумерования историй болезней и случайного распределения с двойным ослеплением	300 пациентов (n=150 основная с омега и n=150 контрольная с плацебо) Длительность 15 месяцев	4 г высококонцентрированных омега-3 жирных кислот vs плацебо	Внезапная сердечная смерть	RR 1.02 (0.38-2.71)
Rauch B, 2010	Мультицентровое двойное слепое исследование, рандомизация случайным образом пронумерованных коробок с основным или контрольным вмешательствами.	3804 участника (n=1919 основная и n=1885 контрольная группы). Длительность 12 месяцев	Омега 3 vs плацебо	Внезапная сердечная смерть	RR 0.95 (0.56-1.60)
Marchioli R, 2002	Рандомизация не описана.	11 323 участников в 3 группах: 1 группа с омега-3 ПНЖК (n=3775), вторая – витамин E+омега 3 ПНЖК (n=3774), третья контрольная группа плацебо (n=3774), Длительность 60 месяцев	n-3 ПНЖК, витамин E+омега 3 или плацебо (контроль)	Внезапная сердечная смерть	RR 0.47 (0.219-0.995)
Zock P. L., 2006	Рандомизация с двойным ослеплением с использованием телефонных номеров пациентов	546 участников, (n=276 основная с омега и n=276 контрольная с плацебо) Длительность 12 месяцев	Омега-3 ПНЖК или плацебо (контроль)	Внезапная сердечная смерть	HR 0,91 (0.66-1.26)
Kromhaut Daan, 2010	Рандомизация с двойным ослеплением с использованием пронумерованных карточек	4837 участников, (n=2404 основная с омега и n=2433 контрольная с плацебо) Длительность 40 месяцев	Маргарин с добавлением EPA+DHA или плацебо (контроль)	Внезапная сердечная смерть	HR 0,98 (0,72-1,33)

**Методологическое качество исследований**

Из 5 РКИ описанных в данном обзоре, в четырех исследованиях рандомизация была достаточно хорошо описана, все были двойными слепыми плацебо контролируемые исследованиями, (Таблица 1). Все исследования были зарегистрированы и имели протоколы исследования.

**Относительный и абсолютный риск ВСС при приеме омега 3 ПНЖК**

Взвешенный RR составил 0,83 (95% CI:0,59; 1,18), показывающий, что относительный риск внезапной сердечной смерти в группах, принимавших омега-3 жирные кислоты, был ниже, чем в контрольной группе, но результаты не достигают уровня статистической значимости. Была выявлена значительная гетерогенность результатов индивидуальных исследований (Q test = 19,50; df=4, p<0,001). Вариабельность RR индивидуальных исследований на

80% (95% CI: 51; 91) была обусловлена этой гетерогенностью согласно показателю I<sup>2</sup>. 95% прогностический интервал для RR, куда с 95% вероятностью может попасть результат нового исследования, находился в пределах 0,26-2,61. RR с 95% CI для индивидуальных исследований, включенных в мета-анализ, вес каждого из них, а также взвешенные меры эффекта с 95% CI и PI представлены на Рис. 1.

Контурный воронкообразный график предполагает низкую вероятность того, что из исследований с использованием небольших выборок только статистически значимые результаты были опубликованы. В соответствии с вышесказанным находится и результат применения критерия Эггера (p=0,210), на основании которого можно принять нулевую гипотезу об отсутствии эффекта малых исследований. График проверки эффекта малых исследований представлен на Рис. 2.

Рисунок 1. Результаты мета-анализа с расчетом взвешенного относительного Риска в качестве совокупной меры эффекта.

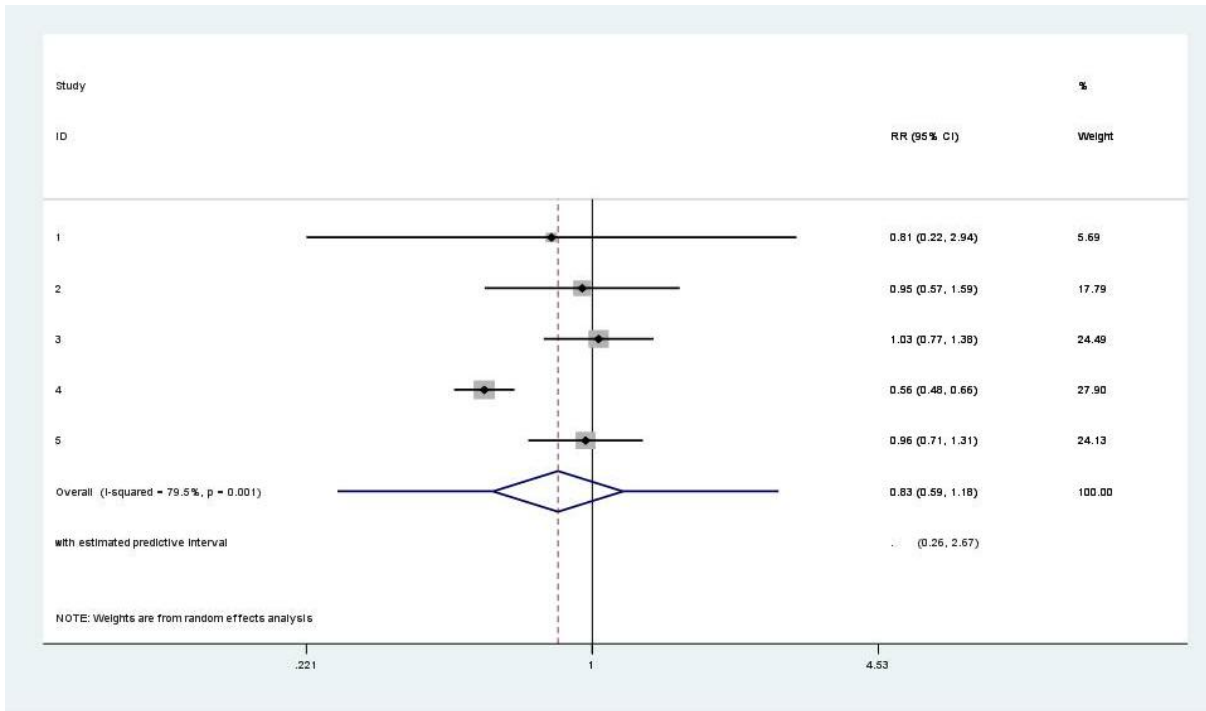


Figure 1. The results of the meta-analysis with the calculation of the weighted relative risk as an aggregate measure of effect.

Рисунок 2. Воронкообразная диаграмма для мета-анализа со взвешенным относительным риском в качестве совокупной меры эффекта.

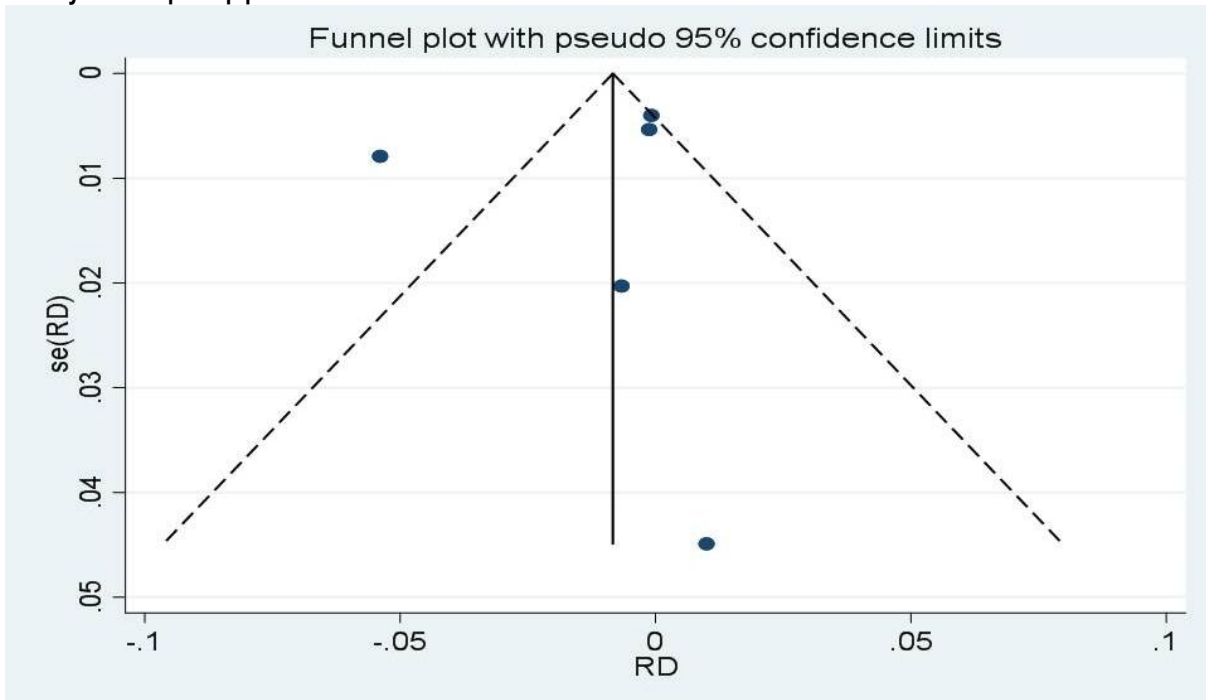


Figure 2. A funnel plot for meta-analysis with weighted relative risk as a cumulative measure of effect.

Похожие результаты показал и мета-анализ с использованием взвешенной RD в качестве совокупной меры эффекта. Взвешенная RD составила -0,01 (95% CI: -0,04; 0,01), то есть применение омега-3 жирных кислот

снижает абсолютный риск внезапной сердечной смерти в среднем на 1%, однако результаты не достигают уровня статистической значимости. Была выявлена значительная гетерогенность результатов

индивидуальных исследований ( $Q$  test = 58,64;  $df=4$ ,  $p<0,001$ ). Вариабельность RR индивидуальных исследований на 93% (95% CI: 87; 96) была обусловлена этой гетерогенностью согласно показателю  $I^2$ . 95% Прогностический интервал для R, куда с 95%

вероятностью может попасть результат нового исследования, находился в пределах  $-0,11$ ;  $0,07$ . RD с 95% CI для индивидуальных исследований, включенных в мета-анализ, вес каждого из них, а также взвешенные меры эффекта с 95% CI и PI представлены на Рис. 3.

Рисунок 3. Лесная диаграмма для мета-анализа с взвешенной разностью рисков в качестве совокупной меры эффекта.

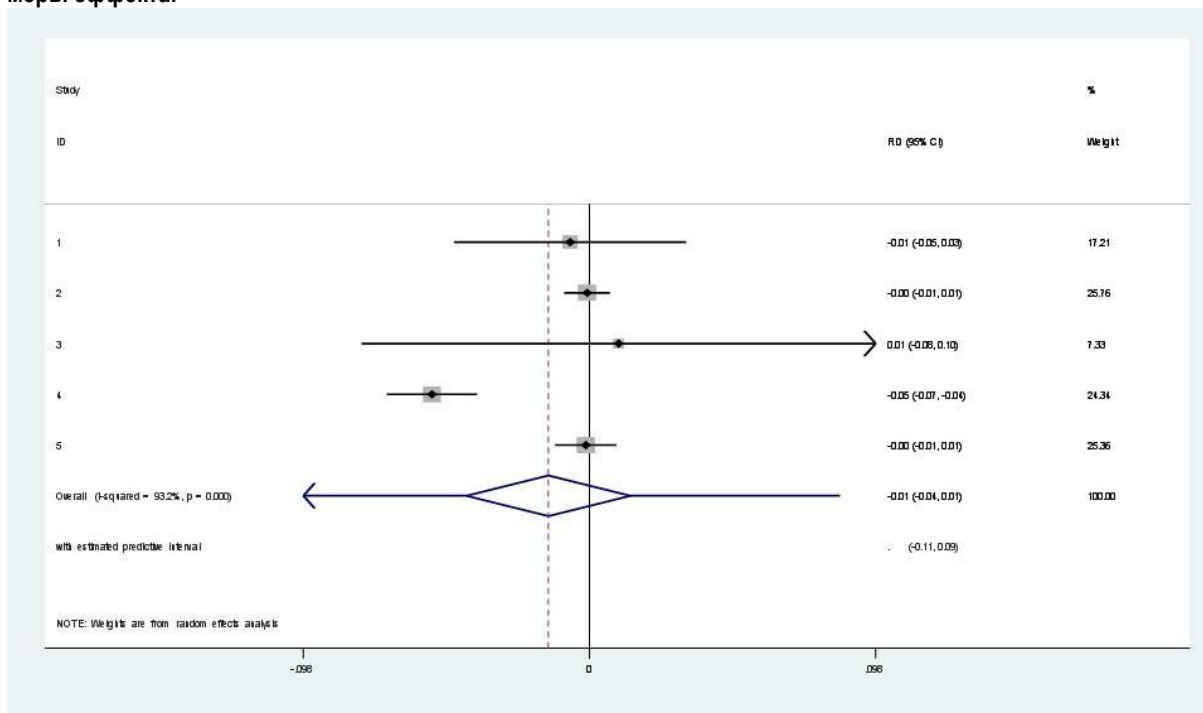


Figure 3. Forest diagram for a meta-analysis with a weighted risk difference as a cumulative measure of effect.

### Обсуждение результатов

#### Краткое обобщение результатов обзора

Этот систематический обзор влияния омега-3 ПНЖК на развитие ВСС у пациентов с ОИМ дал 5 РКИ для включения, которые соответствовали критериям включения касательно интересующей популяции, дизайну исследований, вмешательству и исходу. Проведенный количественный анализ не показал статистически значимую связь между назначением источников омега-3 ПНЖК и профилактикой внезапной сердечной смерти после перенесенного острого инфаркта миокарда у взрослых пациентов.

#### Оценка систематических ошибок

Ограничения нашего систематического обзора включают ограниченное число испытаний с проявлением такого жесткого исхода как внезапная смерть, в некоторых исследованиях не описывались методы рандомизации или ослепление. Однако мы включили испытания без временных ограничений, чтобы увеличить выборку и была проведена оценка качества испытаний.

#### Сравнение с предыдущими обзорами

Результаты данного обзора показывают отсутствие эффекта от приема источников омега-3 ПНЖК для профилактики ВСС после перенесенного ОИМ. Проведенные ранее систематические обзоры

рандомизированных контролируемых исследований по данному вмешательству пришли к различным выводам. В более ранней версии обзора проведенного Ноорег и соавторами (по данным исследований, за последние 6 месяцев, общее количество участников > 36000), показано, что омега 3 не оказывает существенного эффекта на заболеваемость и все исходы от сердечно-сосудистых заболеваний [24]. После этой публикации, опубликованы несколько систематических обзоров, которые утверждали об отсутствии эффекта омега 3 жирных кислот на все исходы от сердечно-сосудистых заболеваний [6, 13, 15, 26, 28, 32, 38, 51, 53]. Эффект приема омега-3 ПНЖК при сердечно-сосудистых заболеваниях до сих пор остается спорным, поскольку проведены исследования, получившие конкретные результаты или обстоятельства, при которых предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний было очевидным: после операции на сердце [21], для предотвращения внезапной сердечной смерти [20, 29, 59], для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной сердечной смерти, (хотя без влияния на смертность от всех причин) [56, 60], а также для снижения риска инсульта у женщин [33], хотя в данном систематическом обзоре кардиопротекторные свойства источников омега-3 ПНЖК не наблюдались. Некоторые обзоры и мета-анализы



продemonстрировали снижение нежелательных явлений как с растительной АПК, так и с добавлением морских источников ЭПК и ДГК при сердечно-сосудистых [14, 21, 30, 47, 23, 32] и цереброваскулярных заболеваниях [16], и морская омега-3 ПНЖК могут быть эффективны в профилактике мерцательной аритмии после операции на сердце [42, 54], хотя этот вывод остается спорным [17]. Другие обзоры продемонстрировали смешанные результаты [57, 58] или отсутствие преимуществ [52] после приема омега-3 ПНЖК на основе морских и / или растительных препаратов. Было показано, что в популяциях с заболеваниями периферических артерий добавки с ЭПК и ДГК значительно снижают показатели жесткости артерий в нескольких когортах, включая здоровых людей и людей с избыточным весом, а также людей с сердечно-сосудистыми факторами риска, диабетом 2 типа или гипертонией [51]. Тем не менее, адекватные долгосрочные данные о серьезных побочных эффектах в популяциях периферических артериальных заболеваний отсутствуют.

Систематический обзор, проведенный Abdelhamid AS и соавторами, предполагавший эффективность приема повышенных доз омега-3 ПНЖК в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, пришли к выводу, что повышение общепринятой дозы не оказывает положительного эффекта [4]. Авторы других систематических обзоров пришли к выводу, что добавление омега-3 ПНЖК в рацион питания в общепринятых дозах (1г/сутки) приводит к умеренному снижению сердечной смерти после инфаркта миокарда [7, 22, 18, 27, 35, 50].

Потенциальные пороговые эффекты приема омега-3 ПНЖК на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (максимальная доза, выше которой дальнейшая польза не достигается) не могут быть определены из РКИ, поэтому проведенный систематический обзор и мета-анализ обсервационных исследований обнаружил переменные доказательства возможных пороговых эффектов. В частности, потребление ЭПК и ДГК более 0,6 г/день не показал положительного эффекта для снижения риска ишемического инсульта по сравнению с более низкими дозами [8]. Сравнительные различия в эффектах или ассоциациях повышенного потребления омега-3 ПНЖК в разных популяциях на основе риска сердечно-сосудистых заболеваний, вопрос, представляющий особый интерес, не могут быть адекватно рассмотрены, поскольку в здоровых популяциях (с нормальным риском сердечно-сосудистых заболеваний) проводилось мало РКИ и мало наблюдательных исследований проводились в группах риска или ССЗ. Рандомизированное клиническое исследование, в котором оценивали эффект омега-3 ПНЖК по сравнению с плацебо в первичной профилактике ССЗ не показало положительного эффекта, и авторы пришли к выводу, что пищевые добавки в обычной дозировке омега-3 ПНЖК (1г/ день) по сравнению с плацебо не снижает риски ССЗ [25]. Интересно, что в текущих рекомендациях Национального института здравоохранения и здравоохранения (NICE) по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний сделан вывод о том, что данные не подтверждают

использование добавок жирных кислот омега-3 для людей, которые проходят курс первичной или вторичной профилактики, а также для людей с хроническим заболеванием почек, диабетом 1 типа или диабетом 2 типа [42].

Исследования в этом направлении продолжаются. Проводятся несколько крупных текущих испытаний для оценки приема длинноцепочечных омега-3 во вторичной профилактике сердечной смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

#### **Интерпретация результатов**

Выявлена значительная гетерогенность результатов индивидуальных исследований и слабый клинический эффект омега-3 ПНЖК (снижение абсолютного риска ВСС на 1%),

Вошедшие в обзор исследования были качественными, плацебо контролируемые двойными слепыми рандомизированными, которые учитывали влияние приема источников ПНЖК на пациентов, перенесших ОИМ.

#### **Ограничение данного обзора**

В данном обзоре мы оценивали исследования, проведенные в развитых странах с высоким уровнем экономики, однако известно, что концепция рационального питания которая известнее в развитых странах чем в развивающихся, включает в себя ограничение источников насыщенных жирных кислот в пользу увеличения потребления источников полиненасыщенных жирных кислот. Дальнейшие высококачественные клинические исследования, по всей видимости, должны быть проведены в развивающихся странах с оценкой исходного уровня омега-3 индекса, оценкой пищевых привычек, добавлением в рацион жирных сортов рыбы, таким образом, оценить эффективность потребления источников омега-3 ПНЖК среди популяций, с исходно низким уровнем биомаркеров насыщенности организма жирными кислотами с прослеживанием клинически значимых исходов.

**Выводы:** на основании проведенного систематического обзора и мета-анализа, можно сделать вывод о том, что доказательств профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда от назначения источников омега-3 ПНЖК нет. В дальнейшем необходимо провести более крупные проспективные исследования для подтверждения или опровержения полученных результатов.

*Вклад авторов.*

*Тулеуова Р.Ш.* - дизайн, проведение поиска, написание статьи

*Гржибовский А.М.* – редактирование статьи, мета-анализ

*Жамалиева Л.М.* - дизайн, редактирование статьи, заключение.

*Жаманкулова Д.Г.* – написание статьи

*Конфликт интересов.* Авторы статьи не имеют конфликта интересов.

*Финансирование.* Нет.

Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

**Литература:**

1. Гржибовский А.М., Унгурияну Т.Н., Программное обеспечение для статистической обработки данных Stata: введение // Экология человека 2014. 1:60-63
2. Жолдин Б.К., Ешниязов Н.Б., Медовщиков В.В., Курманалина Г.Л. Модифицируемые факторы риска и их влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний // Батыс Казахстан медицина журналы. 2017. 1.53-4
3. Суркова Е.А., Дупляков Д.В., Практическая ценность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике внезапной сердечной смерти // Кардиология, 2013. 91-96
4. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., Biswas P., Thorpe G.C., Moore H.J., Deane K.H., Abdulghafoor F.K., Summerbell C.D., Worthington H.V., Song F.J., Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018. 29-37 p.
5. AbuMweis S., Jew S., Tayyem R., Agraib L. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid containing supplements modulate risk factors for cardiovascular disease: A meta-analysis of randomised placebo-control human clinical trials // J. Hum. Nutr. Diet. 2018;31:67–84
6. Anderson L.J., Taylor R.S. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: An overview of Cochrane systematic reviews // International Journal of Cardiology, 2014. 348-361 p.
7. Aung T., Halsey J., Kromhout D., Gerstein H. C., Marchioli R., Tavazzi L., Geleijnse J. M., Rauch B., Ness A., Galan P., Chew E. Y., Bosch J., Collins R., Lewington S., Armitage J., Clarke R., Omega-3 Treatment Trialists C. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals // Jama Cardiology, 2018. 225-233 p.
8. Balk E.M., Adam G.P., Langberg V., Halladay C., Chung M., Lin L., Robertson S., Yip A., Steele D., Smith B.T., Lau J., et al. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: An Updated Systematic Review. Agency for Healthcare Research and Quality; Rockville, MD, USA: 2016. Evidence Report/Technology Assessment No. 223 AHRQ Publication No. 16-E002-EF.
9. British Nutrition Foundation. Task Force Report: Cardiovascular Disease: Diet, Nutrition and Emerging Risk Factors. Blackwell; Oxford, UK: 2005.
10. Brunner E.J., Jones P. J. S., Friel S., Bartley M. Fish, human health // International Journal of Epidemiology. 2009. 93-100 p.
11. 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(4):298–304. 9
12. Calder P.C. N-3 fatty acids and cardiovascular disease: Evidence explained and mechanisms explored. Clin. Sci. 2004;107:1–11. doi: 10.1042/CS20040119
13. Campbell A., Price J., Hiatt W. R. Omega-3 fatty acids for intermittent claudicating // Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013. 413-425 p.
14. Cao H., Wang X., Huang H., Ying S.Z., Gu Y.W., Wang T., Huang C.X. Omega-3 fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after cardioversion: a meta-analysis of randomized controlled trials // Intern Med. 2012;51(18):2503–2508. 41
15. Chowdhury R., Stevens S., Gorman D., Pan A., Warnakula S., Chowdhury S., Ward H., Johnson L., Crowe F., Hu F.B., Franco O.H. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis // British Medical Journal, 2012. 345 p.
16. Davi G.L., Stamler J., Orenca A., Morris D., Shekelle R.B. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 1997;336:1046–1053. doi: 10.1056/NEJM199704103361502.
17. Delgado-Lista J., Perez-Martinez P., Lopez-Miranda J., Perez-Jimenez F. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review // Br J Nutr. 2012;107(Suppl 2):S201–S213. 14
18. Dennis E.A., Norris P.C. Eicosanoid storm in infection and inflammation (vol 15, pg 511, 2015) // Nature Reviews Immunology, 2015. 11-15
19. Field A.P., Gillett R. How to do a meta-analysis // British Journal of Mathematical & Statistical Psychology, 2010. 665-694 p.
20. Guasch-Ferre M., Babio N., Martinez-Gonzalez M. A., Corella D., Ros E., Martin-Pelaez S., Estruch R., Aros F., Gomez-Gracia E., Fiol M., Santos-Lozano J. M., Serra-Majem L., et al. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease // American Journal of Clinical Nutrition, 2015. 1563-1573 p.
21. He Z.Y., Yang L., Tian J.H., Yang K.H., Wu J.L., Yao Y.L. Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids for the Prevention of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis // Canadian Journal of Cardiology, 2013. 196-203 p.
22. Hoffer A. Modern nutrition in health and disease // Journal of Orthomolecular Psychiatry, 1975. 244-244 p.
23. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A., Summerbell C.D., Ness A.R., Moore H.J., Worthington H.V., Durrington P.N., Higgins J.P., Capps N.E., Riemersma R.A., Ebrahim S.B., Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review // BMJ. 2006;332(7544):752–760. 19
24. Hooper L., Griffiths E., Abrahams B. British Dietetic Association. Dietetic guidelines: diet in secondary prevention of cardiovascular disease (first update, June 2003) // Journal of Human Nutrition and Dietetics, 2004. 337-349.
25. JoAnn E. Manson et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer // New England Journal of Medicine. 2019.380:23-32
26. Khoueiry G., Rafeh N. A., Sullivan E., Saiful F., Jaffery Z., Kenigsberg D. N., Krishnan S. C., Khanal S., Bekheit S., Kowalski M. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias? A meta-analysis of randomized trials // Heart & Lung, 2013. 251-256 p.
27. Kippler M., Larsson S. C., Berglund M., Glynn A., Wolk A., Akesson A. Associations of dietary polychlorinated biphenyls and long-chain omega-3 fatty acids with stroke risk // Environment International. , 2016. 706-711 p.
28. Kotwal S., Jun M., Sullivan D., Perkovic V., Neal B. Omega 3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes

Systematic Review and Meta-Analysis // *Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2012. 808-818 p.

29. *Kris-Etherton P.M., Fleming J.A.* Emerging Nutrition Science on Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Nutritionists' Perspectives // *Advances in Nutrition*, 2015. 326S-337S p.

30. *Kromhout D., de Goede J.* Update on cardiometabolic health effects of omega-3 fatty acids // *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(1):85-90. 43

31. *Kromhout D., Giltay E.* n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction // *N Engl J Med* 2010; 363:2015-2026

32. *Kwak S.M., Myung S.K., Lee Y.J., Seo H.G.*, Korean Meta-Anal Study G. 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 // *Archives of Internal Medicine*, 2012. 686-694 p.

33. *Larsson S.C., Wolk A.* Fish, long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and incidence of atrial fibrillation: A pooled analysis of two prospective studies // *Clinical Nutrition*, 2017. 537-541 p.

34. *Leon H., Shibata M.C., Sivakumaran S., Dorgan M., Chatterley T., Tsuyuki R.T.* Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review // *BMJ.* 2008;337:a2931. 12

35. *Maki K.C., Palacios O.M., Bell M., Toth P.P.* Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: An updated meta-analysis and review of research gaps // *Journal of Clinical Lipidology*, 2017. 1152-1160 p.

36. *Manuelli M., Della Guardia L., Cena H.* Enriching diet with n-3 PUFAs to help prevent cardiovascular diseases in healthy adults: Results from clinical trials // *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1552

37. *Marchioli R., Barzi F., Bomba E., Chieffo C., Di Gregorio D., Di Mascio R., Franzosi M. G., Geraci E., Levantesi G., Maggioni A. P., Mantini L., Marfisi R. M., Mastrogiuseppe G., Mininni N., Nicolosi G. L., Santini M., Schweiger C., Tavazzi L., Tognoni G., Tucci C., Valagussa F., Investigators G. I.-P.* 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. 1897-1903 p.

38. *Mariani J., Doval H. C., Nul D., Varini S., Grancelli H., Ferrante D., Tognoni G., Macchia A.* N-3 Polyunsaturated Fatty Acids to Prevent Atrial Fibrillation: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Journal of the American Heart Association*, 2013. 212-223 p.

39. *Marik P.E., Varon J.* Omega-3 Dietary Supplements and the Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review // *Clinical Cardiology*, 2009. 365-372 p.

40. *Mente A., de Koning L., Shannon H.S., Anand S.S.* A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease // *Arch Intern Med.* 2009;169(7):659-669. 13

41. *Mozaffarian D., Rimm E.B.* Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits // *JAMA.* 2006;296(15):1885-1899. 10

42. National Institute for Health and Care Excellence . National Institute for Health and Care Excellence; [(accessed on 27 July 2017)]. Cardiovascular Disease: Risk Assessment and Reduction, Including Lipid Modification, 2014. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG181>.

43. *Nielsen D.W.T., Albrektsen G., Landmark K., Moen S., Aarsland T., Woie L.* 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 // *American Journal of Clinical Nutrition*, 2001. 50-56 p.

44. *Norell S.E., Ahlbom A., Feychting M., Pedersen N.L.* Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *Br. Med. J.* 1986;293:426. doi: 10.1136/bmj.293.6544.426.

45. *Nosaka K., Miyoshi T., Iwamoto M., Kajiya M., Okawa K., Tsukuda S., Yokohama F., Sogo M., et al.* Early initiation of eicosapentaenoic acid and statin treatment is associated with better clinical outcomes than statin alone in patients with acute coronary syndromes: 1-year outcomes of a randomized controlled study // *International Journal of Cardiology*, 2017. 173-179 p.

46. *Pan A., Chen M., Chowdhury R., Wu J.H., Sun Q., Campos H., Mozaffarian D., Hu F.B.* alpha-Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *Am J Clin Nutr.* 2012;96(6):1262-1273. 39

47. *Pase M.P., Grima N.A., Sarris J.* Do long-chain n-3 fatty acids reduce arterial stiffness? A meta-analysis of randomised controlled trials // *Br J Nutr.* 2011;106(7):974-980. 44

48. *Rauch B., Davos C.H., Doherty P., Saure D., Metzendorf M.I., Salzwedel A., Voller H., Jensen K., Schmid J.P., Univ H., Heinrich-Heine U.* The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS) // *European Journal of Preventive Cardiology*, 2016. 1914-1939 p.

49. *Rauch B., Schiele R., Schneider S., Diller F., Victor N., Gohlke H., Gottwik M., Steinbeck G., Del Castillo U., Sack R., Worth H., Katus H., Spitzer W., Sabin G., Senges J., Grp O.S.* 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. 2152-2159 p.

50. *Richter C.K., Bowen K.J., Mozaffarian D., Kris-Etherton P.M., Skulas-Ray A.C.* Total Long-Chain n-3 Fatty Acid Intake and Food Sources in the United States Compared to Recommended Intakes: NHANES 2003-2008 // *Lipids*, 2017. 917-927 p.

51. *Rizos E.C., Ntzani E.E., Bika E., Kostapanos M. S., Elisaf M.S.* Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events A Systematic Review and Meta-analysis // *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2012. 1024-1033 p.

52. Schiano V., Laurenzano E., Brevetti G., De Maio J.I., Lanero S., Scopacasa F., Chiariello M. Omega-3 polyunsaturated fatty acid in peripheral arterial disease: effect on lipid pattern, disease severity, inflammation profile, and endothelial function // *Clin Nutr.* 2008;27(2):241–247. 24

53. Sethi A., Bajaj A., Khosla S., Arora R.R. Statin Use Mitigate the Benefit of Omega-3 Fatty Acids Supplementation A Meta-Regression of Randomized Trials // *American Journal of Therapeutics*, 2016. e737-e748 p.

54. Sprengers R.W., Janssen K.J., Moll F.L., Verhaar M.C., van der Graaf Y. SMART Study Group. Prediction rule for cardiovascular events and mortality in peripheral arterial disease patients: data from the prospective Second Manifestations of ARterial disease (SMART) cohort study // *J Vasc Surg.* 2009;50(6):1369–1376.22

55. Taylor R.S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: review and metaanalysis of randomized controlled trials // *American Journal of Medicine.* 2005. 1293-1304 p.

56. Trikalinos T.A., Moorthy D., Chung M., Yu W.W., Lee J., Lichtenstein A.H., Lau J. Concordance of randomized and nonrandomized studies was unrelated to translational patterns of two nutrient-disease associations // *Journal of Clinical Epidemiology*, 2012. 16-29 p.

57. West S.G., Krick A.L., Klein L.C., Zhao G., Wojtowicz T.F., Mc Guinness M., Bagshaw D.M., Wagner P, Ceballos R.M., Holub B.J., Kris-Etherton P.M. Effects of diets high in walnuts and flax oil on hemodynamic responses to stress and vascular endothelial function // *J Am Coll Nutr.* 2010;29(6):595–603. 23

58. Woodcock B.E., Smith E., Lambert W.H., Jones W.M., Galloway J.H., Greaves M., Preston F.E. Beneficial effect of fish oil on blood viscosity in peripheral vascular disease // *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6417):592–594 25

59. Zhao Y.T., Chen Q., Sun Y.X., Li X.B., Zhang P., Xu Y., Guo J.H. Prevention of sudden cardiac death with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Annals of Medicine*, 2009. 301-310 p.

60. Zheng T.F., Zhao J., Wang Y.S., Liu W.N., Wang Z.H., Shang Y.Y., Zhang W., Zhang Y., Zhong M. The limited effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiovascular risk in patients with impaired glucose metabolism: A meta-analysis // *Clinical Biochemistry.* 2014. 369-377 p.

61. Zock P.L., Camm A.J., Bocker D., 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-Journal of the American Medical Association.* 2006. 2613-2619 p.

#### References:

1. Grijbovski A.M., Ungur'yanu T.N. Programmnoe obespechenie dlya statisticheskoi obrabotki danniykh Stata: vvedenie [Software for statistical data processing Stata: an introduction]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology] 2014. 1:60-63 [In Russian]

2. Zholdin B.K., Yeshniazov N.B., Medovchshikov V.V., Kurmanalina G.L. Modificiruemye factory riska i ikh vliyaniie na razvitie serdechno-sosudistykh zabolevaniy

[Modified risk factors and their influence on the development of cardiovascular diseases]. *Batys Kazakhstan Medicina Journaly* [Medical journal of west Kazakhstan]. 2017. 1. pp.53-4 [In Russian]

3. Surkova E.A., Duplyakov D.V. Prakticheskaja cennost' omega-3 polinenasyshennykh zhirnykh kislot v profilaktike vnezapnoj serdechnoj smerti [Practical value of Omega-3 Polyunsaturated Fatty acids for Prevention of Sudden cardiac death]. *Cardiologiya* [Cardiology] 2013. pp.91-96 [In Russian]

4. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., Biswas P., Thorpe G.C., Moore H.J., Deane K.H. Abdulghafoor F.K., Summerbell C. D., Worthington H. V., Song F. J., Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018. 29-37 p.

5. Abu Mweis S., Jew S., Tayyem R., Agraib L. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid containing supplements modulate risk factors for cardiovascular disease: A meta-analysis of randomised placebo-control human clinical trials. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2018;31:67–84

6. Anderson L.J., Taylor R.S. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: An overview of Cochrane systematic reviews. *International Journal of Cardiology*, 2014. 348-361 p.

7. Aung T., Halsey J., Kromhout D., Gerstein H. C., Marchioli R., Tavazzi L., Geleijnse J. M., Rauch B., Ness A., Galan P., Chew E. Y., Bosch J., Collins R., Lewington S., Armitage J., Clarke R., Omega-3 Treatment Trialists C. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *Jama Cardiology*, 2018. 225-233 p.

8. Balk E.M., Adam G.P., Langberg V., Halladay C., Chung M., Lin L., Robertson S., Yip A., Steele D., Smith B.T., Lau J., et al. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: An Updated Systematic Review. Agency for Healthcare Research and Quality; Rockville, MD, USA: 2016. Evidence Report/Technology Assessment No. 223 AHRQ Publication No. 16-E002-EF.

9. British Nutrition Foundation. Task Force Report: Cardiovascular Disease: Diet, Nutrition and Emerging Risk Factors. Blackwell; Oxford, UK: 2005.

10. Brunner E.J., Jones P.J.S., Friel S., Bartley M. Fish, human health. *International Journal of Epidemiology.* 2009. 93-100 p.

11. Bucher HC, 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(4):298–304. 9

12. Calder P.C. N-3 fatty acids and cardiovascular disease: Evidence explained and mechanisms explored. *Clin. Sci.* 2004;107:1–11. doi: 10.1042/CS20040119

13. Campbell A., Price J., Hiatt W. R. Omega-3 fatty acids for intermittent claudicating. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013. 413-425 p.

14. Cao H, Wang X, Huang H, Ying SZ, Gu YW, Wang T, Huang CX. Omega-3 fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after cardioversion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med.* 2012;51(18):2503–2508. 41

15. Chowdhury R., Stevens S., Gorman D., Pan A., Warnakula S., Chowdhury S., Ward H., Johnson L., Crowe F., Hu F.B., Franco O.H. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 2012. 345 p.
16. Daviglius M., Stamler J., Orenca A., Morris D., Shekelle R.B. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1997;336:1046–1053. doi: 10.1056/NEJM199704103361502.
17. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br J Nutr.* 2012;107(Suppl 2):S201–S213. 14
18. Dennis E.A., Norris P.C. Eicosanoid storm in infection and inflammation (vol 15, pg 511, 2015). *Nature Reviews Immunology*, 2015. 11-15
19. Field A.P., Gillett R. How to do a meta-analysis. *British Journal of Mathematical & Statistical Psychology*, 2010. 665-694 p.
20. Guasch-Ferre M., Babio N., Martinez-Gonzalez M. A., Corella D., Ros E., Martin-Pelaez S., Estruch R., Aros F., Gomez-Gracia E., Fiol M., Santos-Lozano J. M., Serra-Majem L., et al. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2015. 1563-1573 p.
21. He Z.Y., Yang L., Tian J.H., Yang K.H., Wu J.L., Yao Y.L. Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids for the Prevention of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*, 2013. 196-203 p.
22. Hoffer A. Modern nutrition in health and disease. *Journal of Orthomolecular Psychiatry*, 1975. 244-244 p.
23. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A., Summerbell C.D., Ness A.R., Moore H.J., Worthington H.V., Durrington P.N., Higgins J.P., Capps N.E., Riemersma R.A., Ebrahim S.B., Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ.* 2006;332(7544):752–760. 19
24. Hooper L., Griffiths E., Abrahams B. British Dietetic A. Dietetic guidelines: diet in secondary prevention of cardiovascular disease (first update, June 2003). *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 2004. 337-349.
25. JoAnn E.Manson et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2019.380:23-32
26. Khoueiry G., Rafeh N. A., Sullivan E., Saiful F., Jaffery Z., Kenigsberg D. N., Krishnan S. C., Khanal S., Bekheit S., Kowalski M. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias? A meta-analysis of randomized trials. *Heart & Lung*, 2013. 251-256 p.
27. Kippler M., Larsson S. C., Berglund M., Glynn A., Wolk A., Akesson A. Associations of dietary polychlorinated biphenyls and long-chain omega-3 fatty acids with stroke risk. *Environment International.* , 2016. 706-711 p.
28. Kotwal S., Jun M., Sullivan D., Perkovic V., Neal B. Omega 3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2012. 808-818 p.
29. Kris-Eiherton P.M., Fleming J.A. Emerging Nutrition Science on Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Nutritionists' Perspectives. *Advances in Nutrition*, 2015. 326S-337S p.
30. Kromhout D, de Goede J. Update on cardiometabolic health effects of omega-3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(1):85–90. 43
31. Kromhout D., Giltay E. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2010; 363:2015-2026
32. Kwak S.M., Myung S.K., Lee Y.J., Seo H.G., Korean Meta-Anal Study G. 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. *Archives of Internal Medicine*, 2012. 686-694 p.
33. Larsson S.C., Wolk A. Fish, long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and incidence of atrial fibrillation: A pooled analysis of two prospective studies. *Clinical Nutrition*, 2017. 537-541 p.
34. Leon H., Shibata M.C., Sivakumaran S., Dorgan M., Chatterley T., Tsuyuki R.T. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ.* 2008;337:a2931. 12
35. Maki K.C., Palacios O.M., Bell M., Toth P.P. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: An updated meta-analysis and review of research gaps. *Journal of Clinical Lipidology*, 2017. 1152-1160 p.
36. Manuelli M., Della Guardia L., Cena H. Enriching diet with n-3 PUFAs to help prevent cardiovascular diseases in healthy adults: Results from clinical trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1552
37. Marchioli R., Barzi F., Bomba E., Chieffo C., Di Gregorio D., Di Mascio R., Franzosi M. G., Geraci E., Levantesi G., Maggioni A. P., Mantini L., Marfisi R. M., Mastrogiuseppe G., Mininni N., Nicolosi G.L., Santini M., Schweiger C., Tavazzi L., Tognoni G., Tucci C., Valagussa F., Investigators G. I.-P. 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. 1897-1903 p.
38. Mariani J., Doval H. C., Nul D., Varini S., Grancelli H., Ferrante D., Tognoni G., Macchia A. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids to Prevent Atrial Fibrillation: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*, 2013. 212-223 p.
39. Marik P. E., Varon J. Omega-3 Dietary Supplements and the Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Clinical Cardiology*, 2009. 365-372 p.
40. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(7):659–669. 13
41. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006;296(15):1885–1899. 10
42. National Institute for Health and Care Excellence . National Institute for Health and Care Excellence;

[(accessed on 27 July 2017)]. Cardiovascular Disease: Risk Assessment and Reduction, Including Lipid Modification, 2014. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG181>.

43. Nilsen D.W.T., Albrektsen G., Landmark K., Moen S., Aarsland T., Woie L. 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. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2001. 50-56 p.

44. Norell S.E., Ahlbom A., Feychting M., Pedersen N.L. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *Br. Med. J.* 1986;293:426. doi: 10.1136/bmj.293.6544.426.

45. Nosaka K., Miyoshi T., Iwamoto M., Kajiya M., Okawa K., Tsukuda S., Yokohama F., Sogo M., Nishibe T., Matsuo N., Hirohata S., Ito H., Doi M. Early initiation of eicosapentaenoic acid and statin treatment is associated with better clinical outcomes than statin alone in patients with acute coronary syndromes: 1-year outcomes of a randomized controlled study. *International Journal of Cardiology*, 2017. 173-179 p.

46. Pan A., Chen M., Chowdhury R., Wu J.H., Sun Q., Campos H., Mozaffarian D., Hu F.B. Alpha-Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(6):1262–1273. 39

47. Pase M.P., Grima N.A., Sarris J. Do long-chain n-3 fatty acids reduce arterial stiffness? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2011;106(7):974–980. 44

48. Rauch B., Davos C.H., Doherty P., Saure D., Metzendorf M. I., Salzwedel A., Voller H., Jensen K., Schmid J.P., Univ H., Heinrich-Heine U. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *European Journal of Preventive Cardiology*, 2016. 1914-1939 p.

49. Rauch B., Schiele R., Schneider S., Diller F., Victor N., Gohlke H., Gottwik M., Steinbeck G., Del Castillo U., Sack R., Worth H., Katus H., Spitzer W., Sabin G., Senges J., Grp O. S. 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. 2152-2159 p.

50. Richter C.K., Bowen K.J., Mozaffarian D., Kris-Etherton P.M., Skulas-Ray A.C. Total Long-Chain n-3 Fatty Acid Intake and Food Sources in the United States Compared to Recommended Intakes: NHANES 2003-2008. *Lipids*, 2017. 917-927 p.

51. Rizos E.C., Ntzani E.E., Bika E., Kostapanos M.S., Elisaf M.S. Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease

Events A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2012. 1024-1033 p.

52. Schiano V., Laurenzano E., Brevetti G., De Maio J.I., Lanero S., Scopacasa F., Chiariello M. Omega-3 polyunsaturated fatty acid in peripheral arterial disease: effect on lipid pattern, disease severity, inflammation profile, and endothelial function. *Clin Nutr.* 2008;27(2):241–247. 24

53. Sethi A., Bajaj A., Khosla S., Arora R. R. Statin Use Mitigate the Benefit of Omega-3 Fatty Acids Supplementation A Meta-Regression of Randomized Trials. *American Journal of Therapeutics*, 2016. e737-e748 p.

54. Sprengers R.W., Janssen K.J., Moll F.L., Verhaar M.C., van der Graaf Y. SMART Study Group. Prediction rule for cardiovascular events and mortality in peripheral arterial disease patients: data from the prospective Second Manifestations of ARterial disease (SMART) cohort study. *J Vasc Surg.* 2009;50(6):1369–1376.22

55. Taylor R.S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: review and metaanalysis of randomized controlled trials. *American Journal of Medicine.* 2005. 1293-1304 p.

56. Trikalinos T.A., Moorthy D., Chung M., Yu W.W., Lee J., Lichtenstein A.H., Lau J. Concordance of randomized and nonrandomized studies was unrelated to translational patterns of two nutrient-disease associations. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2012. 16-29 p.

57. West S.G., Krick A.L., Klein L.C., Zhao G, Wojtowicz T.F., McGuinness M., Bagshaw D.M., Wagner P., Ceballos R.M., Holub B.J., Kris-Etherton P.M. Effects of diets high in walnuts and flax oil on hemodynamic responses to stress and vascular endothelial function. *J Am Coll Nutr.* 2010;29(6):595–603. 23

58. Woodcock B.E., Smith E., Lambert W.H., Jones W.M., Galloway J.H., Greaves M., Preston F.E. Beneficial effect of fish oil on blood viscosity in peripheral vascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6417):592–594 25

59. Zhao Y.T., Chen Q., Sun Y.X., Li X.B., Zhang P., Xu Y., Guo J.H. Prevention of sudden cardiac death with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Medicine*, 2009. 301-310 p.

60. Zheng T. F., Zhao J., Wang Y. S., Liu W. N., Wang Z. H., Shang Y. Y., Zhang W., Zhang Y., Zhong M. The limited effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiovascular risk in patients with impaired glucose metabolism: A meta-analysis. *Clinical Biochemistry.* 2014. 369-377 p.

61. Zock P.L., Camm A.J., Bocker D., 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-Journal of the American Medical Association.* 2006. 2613-2619 p.

#### Контактная информация:

**Тулеуова Раушан Шакирбековна** - докторант 3 года обучения по специальности «6D110100» - Медицина, Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 030000, г. Актобе, ул. Снайперская, 14.

**Телефон:** 87028866288,

**e-mail:** raushan\_t88@mail.ru