



Гринько Д.В., Кучко А.М., Ефремова И.Н.✉, Федосеева И.И.
Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Минск, Беларусь

Новые аспекты профиля эффективности и безопасности лекарственных препаратов, содержащих омега-3 кислоты этиловые эфиры

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Гринько Д.В. – концепция, структура, план написания статьи, редактирование статьи; Кучко А.М. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных; Ефремова И.Н. – анализ, обобщение и систематизация данных, редактирование статьи; Федосеева И.И. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных.

Подана: 01.12.2023
Принята: 09.01.2024
Контакты: rcpl@rceth.by

Резюме

При применении лекарственных препаратов, содержащих омега-3 кислот этиловые эфиры, по показанию «профилактика рецидивов сердечно-сосудистых заболеваний» у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, соотношение польза – риск в настоящее время оценивается как неблагоприятное. Совокупность результатов клинических исследований и метаанализов не подтверждает терапевтическую эффективность омега-3 кислоты этиловых эфиров во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда, в том числе у пациентов из группы высокого риска. Для вышеуказанных лекарственных препаратов сохраняется показание к применению – лечение гипертриглицеридемии, когда изменения питания и образа жизни недостаточно для снижения уровня триглицеридов крови. Установлена как минимум возможная причинно-следственная взаимосвязь между применением омега-3 кислоты этиловых эфиров и развитием фибрилляции предсердий, данная нежелательная реакция оценивается как частая.

Ключевые слова: омега-3 кислот этиловые эфиры, терапевтическая неэффективность, фибрилляция предсердий, фармаконадзор



Grinko D., Kuchko A., Yefremava I., Fedaseyeva I.
Center for Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Belarus

New Aspects of the Efficacy and Safety Profile of Medicines Containing Omega-3-Acids Ethyl Esters

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Grinko D. – concept, structure, plan for writing an article, editing an article; Kuchko A. – collection, analysis, generalization and systematization of data; Yefremava I. – analysis, generalization and systematization of data, editing an article; Fedaseyeva I. – collection, analysis, generalization and systematization of data.

Submitted: 01.12.2023

Accepted: 09.01.2024

Contacts: rcpl@rceth.by

Abstract

Using the medicinal product (s) containing omega-3-acids ethyl esters, according to the indication "prevention of recurrence of cardiovascular diseases" in patients who have suffered a myocardial infarction, the benefit-risk ratio is currently assessed as unfavorable. The totality of the results of clinical studies and meta-analyses does not confirm the therapeutic efficacy of omega-3-acid ethyl esters in the secondary prevention of cardiovascular diseases after myocardial infarction, including in high-risk patients. For the above-mentioned drugs, the indication for use remains – the treatment of hypertriglyceridemia, when changes in diet and lifestyle are not enough to reduce blood triglyceride levels. At least a possible causal relationship has been established between the use of omega-3-acid ethyl esters and the development of atrial fibrillation, this adverse reaction is assessed as frequent.

Keywords: omega-3-acids ethyl esters, therapeutic inefficiency, atrial fibrillation, pharmacovigilance

Омега-3 жирные кислоты – это полиненасыщенные жирные кислоты, характеризующиеся наличием двойной углерод-углеродной связи в омега-3-позиции. Они широко распространены в природе, являются важными компонентами липидного обмена человека и животных. Специфическое значение полиненасыщенных жирных кислот для организма заключается в том, что они обеспечивают организм энергией, выступают как компоненты фосфолипидов, образующих структуры клеточных мембран, а также являются предшественниками эйкозаноидов (арахидоновой кислоты) [1].

Существует несколько различных кислот омега-3, но большинство научных исследований сосредоточено на трех: эйкозапентаеновой кислоте (ЭПК), докозагексаеновой кислоте (ДГК) и альфа-линоленовой кислоте (АЛК). Они являются незаменимыми жирными кислотами, и получить их можно только с пищей, так как организм человека может образовывать двойные связи углерод – углерод только после девятого атома углерода от метильного конца жирной кислоты [2].

Если АЛК поступает в организм, то она может преобразовываться в ЭПК, которая затем превращается в ДГК [3]. Преобразование происходит в основном в печени,

и его частота составляет менее 15% [4]. Поэтому потребление ЭПК и ДГК непосредственно из продуктов питания и/или пищевых добавок – единственный практический способ повысить уровень этих жирных кислот в организме. Способность вырабатывать длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты из АЛК может ухудшаться с возрастом [1, 2].

Источником для промышленного выпуска омега-3 в основном являются рыбий жир, где ЭПК и ДГК содержатся в форме триглицеридов, а также масло криля, где ЭПК и ДГК содержатся в форме фосфолипидов. При производстве большое внимание уделяется предотвращению окисления омега-3. Для снижения стоимости БАД к пище и лекарственных препаратов, содержащих омега-3, их реэстерификацию не проводят и оставляют ЭПК и ДГК в форме этиловых эфиров. Убедительные доказательства каких-либо преимуществ либо недостатков вышеуказанных форм омега-3 по сравнению с природными отсутствуют.

Мировой рынок продукции, содержащей омега-3 кислоты, является весьма разнообразным по ее видам (продукты питания, лекарственные препараты, биологически активные добавки к пище, корма для домашних животных и др.) и месту продаж (супермаркеты/гипермаркеты, аптеки, интернет-магазины, магазины розничной торговли и др.). В 2019 году объем рынка омега-3 достиг 4,1 млрд долларов, а к 2025 году, по прогнозам экспертов, эта цифра удвоится [5]. Финансовые затраты отражают всемирную популярность продуктов, содержащих омега-3.

Этиловые эфиры омега-3 кислот, входящие в состав лекарственных препаратов для приема внутрь, представляют собой смесь ЭПК и ДГК, которые являются этиловыми эфирами омега-3 жирных кислот. Терапевтический эффект объясняется их производителями возможным участием в балансе эйкозаноидов, липидном обмене, функционировании клеточных мембран. Они ингибируют синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, что снижает концентрацию триглицеридов [6]. С одной стороны, такие препараты используются для снижения повышенного уровня триглицеридов в крови, когда одной диеты недостаточно для снижения их уровня. С другой стороны, действующие вещества входят в состав различных препаратов для парентерального питания, когда пероральное или энтеральное питание невозможно, недостаточно или противопоказано.

В соответствии с международными требованиями и национальным законодательством определены подходы к формированию доказательной базы в отношении эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Следует отметить, что эффективность лекарственного препарата как совокупность характеристик препарата, обеспечивающих достижение профилактического, диагностического или лечебного эффекта либо восстановление, коррекцию или изменение физиологических функций организма человека, а также подтверждение отсутствия риска, связанного с возможностью причинения вреда и (или) нанесения ущерба здоровью человека, устанавливаются в рамках проведения доклинических и клинических исследований [7]. Далее на пострегистрационном этапе продолжаются наблюдение, изучение и оценка соотношения польза – риск лекарственных препаратов в рамках деятельности по фармаконадзору с целью подтверждения положительного баланса вышеуказанного показателя при применении препаратов на протяжении всего последующего жизненного цикла.



Лекарственные препараты, содержащие омега-3 жирные кислоты, с 2000 года были одобрены в большинстве государств – членов Европейского союза для вторичной профилактики после инфаркта миокарда в составе комбинированной терапии (в дозе 1 г в сутки) и лечения гипертриглицеридемии. Данные по эффективности, которые были представлены на момент получения регистрационного удостоверения, демонстрировали определенные преимущества омега-3 жирных кислот в снижении риска серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, хотя польза оценивалась как умеренная. Обзор доказательной базы, полученной на пострегистрационном этапе, был сфокусирован на применении лекарственных препаратов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Дополнительные данные, которые стали доступны за период пострегистрационного применения, не подтвердили положительного действия омега-3 жирных кислот по данному показанию [8].

В данном информационном материале приводятся результаты научных обзоров клинических исследований препаратов, содержащих омега-3 жирные кислоты, и метаанализов, выполненных Европейским агентством по лекарственным средствам, которые послужили основанием для принятия регуляторного решения о внесении изменений в общую характеристику вышеуказанных лекарственных препаратов [8].

Первоначальное одобрение в Европейском союзе оригинального лекарственного препарата Омакор было основано на открытом исследовании GISSI-P 1999 года. Омега-3 жирные кислоты оказали небольшой эффект по сравнению с группой витамина Е, который не расценивается как доказанный с точки зрения эффективности и безопасности для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Наблюдалось относительное снижение риска на 10% по одной из копервичных конечных точек (кумулятивная смертность от всех причин + несмертельный инфаркт миокарда + несмертельный инсульт) с низкой точностью (относительный риск составил 0,90; 95% ДИ 0,82–0,99; $p=0,048$). При этом вторая копервичная конечная точка (кумулятивная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний + несмертельный инфаркт миокарда + несмертельный инсульт) не показала значимый результат (относительный риск составил 0,89; 95% ДИ 0,80–1,01; $p=0,053$). Однако исследование имело некоторые методологические ограничения, которые могли повлиять на результат. Дополнительно следует отметить, что менее 5% включенных в данное исследование пациентов получали гиполипидемическую базовую терапию в течение всего периода исследования, что, в свою очередь, ставит под сомнение результаты в контексте актуальных рекомендаций по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Использование статинов увеличилось во время исследования и составило 28–29% через 6 месяцев и 44–46% через 42 месяца. Бета-блокаторы, показанные большинству пациентов после инфаркта миокарда, в GISSI-P применялись только у 37–44%. Таким образом, самое большее около трети из 11 324 рандомизированных пациентов получали соответствующие базовые препараты в любое время в течение первого года и не более 5% – в течение всего первого года, поэтому результаты данного исследования следует интерпретировать с осторожностью. Несмотря на то что была выдвинута гипотеза о том, что результаты исследования GISSI-P в части снижения риска внезапной смерти были обусловлены предполагаемым потенциальным антиаритмическим эффектом омега-3 жирных кислот, в более поздних рандомизированных контролируемых клинических исследованиях эти эффекты не были подтверждены.

В хорошо спланированном двойном слепом исследовании OMEGA, проведенном в 2010 году после первоначального одобрения Омакора, целями являлись изучение частоты внезапной сердечной смерти и проверка одного из постулатов, выдвинутых из результатов исследования GISSI-P, а именно антиаритмического механизма действия омега-3 для утвержденных показаний вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний совместно с использованием стандартного лечения. Невзирая на то, что частота внезапной сердечной смерти, возможно, была слишком низкой, чтобы сделать однозначные выводы, отношение шансов для показателя MACE (смерть, тромбоз стента, повторная реваскуляризация, госпитализация по поводу острого коронарного синдрома) и общей смертности было выше 1,21 и 1,25 соответственно, при этом более низкий ДИ, близкий к 1, не подтверждал эффективность по утвержденному показанию.

В других проспективных рандомизированных исследованиях (GISSI-HF, ORIGIN и SU.FOL.OM3), проведенных в период с 2003 по 2012 год, а также в метаанализах (например, Aung et al., 2018) результаты исследования GISSI-P также не удалось воспроизвести. Хотя дозы препаратов и группы пациентов в этих исследованиях не полностью отражали утвержденные показания (для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда), во все исследования были включены пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и, таким образом, эти исследования актуальны в контексте применения омега-3 по вышеназванному показанию. Поэтому эти результаты считаются подтверждающими отсутствие эффективности для вторичной профилактики после инфаркта миокарда, как и в исследовании OMEGA. Если бы существовал соответствующий положительный антиаритмический эффект этиловых эфиров омега-3 кислот, как было заявлено, он также должен был быть актуальным для групп пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском, включенных в эти исследования.

Комитетом по лекарственным средствам для использования человеком Европейского агентства по лекарственным средствам (CHMP EMA) также были рассмотрены результаты трех когортных исследований, включавших субъектов, перенесших инфаркт миокарда, которые представлялись как сопоставимые с результатами исследования GISSI-P. Из них два исследования (Greene S.J. et al., 2016; Macchia A. et al., 2013) включали большое количество субъектов, в последнем снижение риска смертности от всех причин составило 37% (относительный риск составил 0,63; ДИ 0,56–0,72). Однако следует отметить, что вышеприведенные исследования несли в себе риск систематической ошибки отбора, что подтверждалось при оценке представленных исходных данных. Например, в ретроспективном когортном исследовании (Polle C.D. et al., 2013) в анализ был включен только 1% пациентов после инфаркта миокарда, которые прошли скрининг. Учитывая наличие подобных ограничений, считалось, что результаты когортных исследований не перевешивали результаты упомянутых выше рандомизированных исследований.

В исследовании REDUCE-IT лечение икозапент-этилом (этил-эйкозапентаеновой кислотой) в дозе 4 г/день коррелировало с увеличением числа госпитализаций по поводу фибрилляции или трепетания предсердий. Исследования на пациентах с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором (прибор, предназначенный для устранения угрожающих жизни аритмий и предотвращения остановки сердца) показали противоречивые результаты в отношении антиаритмической эффективности (Leaf et al., 2005; Brouwer et al., 2006; Raitt et al., 2005; Weisman et al., 2017).



Принимая во внимание все доступные данные, CHMP EMA посчитал, что доказательства, подтверждающие разрешение на использование омега-3 во вторичной профилактике после инфаркта миокарда, имеют некоторые методологические ограничения и являются слабыми. Эффективность по этому показанию не была продемонстрирована, в том числе и в последующих более надежно спланированных исследованиях. Исследования по изучению влияния лекарственных препаратов на основе этиловых эфиров омега-3 кислот на предсердные и желудочковые аритмии не продемонстрировали клинически значимой антиаритмической эффективности.

На основании совокупности данных, полученных после первоначального одобрения, а также ограничений исследования GISSI-P CHMP EMA в конце 2018 года было сделано заключение о том, что эффективность при вторичной профилактике рецидивов сердечно-сосудистых заболеваний или инсульта после инфаркта миокарда в дозе 1 г/день не установлена, хотя профиль безопасности этиловых эфиров омега-3 кислот не изменился. CHMP EMA пришел к выводу, что баланс пользы и риска по данному показанию больше не является благоприятным. Поэтому действующие европейские руководящие документы больше не рекомендовали прием препаратов омега-3 по данному показанию [8]. Как следствие, CHMP EMA счел, что указание «вторичная профилактика после инфаркта миокарда» в дозе 1 г/день должно быть удалено с последующими дополнительными изменениями в информации о препарате. При этом показание к применению «для снижения уровня триглицеридов в крови» для данных лекарственных препаратов в общей характеристике лекарственных препаратов сохранилось.

Позже в марте 2019 г. по запросу держателей регистрационных удостоверений, участвовавших в процедуре, была проведена повторная экспертная оценка CHMP EMA данных по эффективности препаратов омега-3 жирных кислот и пересмотр соотношения польза – риск по показанию вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Держатели регистрационных удостоверений повторно представили описание результатов различных рандомизированных клинических исследований с целью обоснования положительного эффекта омега-3 жирных кислот при вторичной профилактике после инфаркта миокарда. По мнению держателей регистрационных удостоверений, наиболее значимыми считались исследования GISSI-P и OMEGA. Однако в CHMP EMA по-прежнему придерживались позиции, что результаты исследования GISSI-P неубедительны, поскольку имел место ряд ограничений. Проведенный держателями регистрационных удостоверений апостериорный анализ результатов исследования GISSI-P лишь показал, что сопутствующее лечение антиагрегантами, бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и статинами не влияло на терапевтический эффект Омакора. Основная проблема исследования GISSI-P заключалась в том, что стандарты лечения инфаркта миокарда претерпели существенные изменения с тех пор, как были получены результаты данного исследования, в частности, в рекомендации по лечению были включены терапия статинами, терапия бета-блокаторами и инвазивное лечение (чрескожное коронарное вмешательство). Что касалось исследования OMEGA, CHMP EMA посчитал, что, хотя исследование расценивалось как недостаточное, это не делало его результаты полностью недействительными. Исследование OMEGA имело несколько сильных сторон по сравнению с исследованием GISSI-P: например, плацебо-контролируемый двойной слепой дизайн, введение исследуемого

препарата в течение нескольких дней после инфаркта миокарда, оптимальная базовая терапия и конечные точки. В исследовании OMEGA в двух группах было включено около 2000 пациентов, было зарегистрировано более 300 событий MACE, большее количество которых наблюдалось в группе омега-3, чем в группе плацебо, отношение шансов составило 1,25 (0,96–1,52). Общая смертность также была численно выше в группе, принимавшей омега-3 жирные кислоты, отношение шансов составило 1,25 (0,90–1,72). Несмотря на отсутствие статистической мощности для конкретной конечной точки «внезапная сердечная смерть», из этого исследования можно сделать статистически подтвержденный вывод об отсутствии существенной пользы, о чем свидетельствовали узкие доверительные интервалы. Судя по результатам, имела место только 2,5%-ная вероятность того, что относительное снижение риска MACE превысило бы 4%. В итоге повторного рассмотрения большинство экспертов посчитали, что уровень доказательств по результатам исследования GISSI-P вместе с результатами OMEGA не обосновывал надлежащим образом целесообразность использования омега-3 жирных кислот для вторичной профилактики после инфаркта миокарда в дополнение к стандартной терапии. CHMP EMA подтвердил, что рандомизированные клинические исследования, проведенные в других группах риска сердечно-сосудистых заболеваний, имели большое значение для подтверждения эффективности (GISSI-HF, даже при недостаточности доказательств) или отсутствия эффективности (ORIGIN и SU.FOL.OM3) омега-3 жирных кислот при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Опубликованные результаты рандомизированных клинических исследований (ASCEND, Bowman et al., 2018; VITAL, Manson et al., 2019; REDUCE-IT, Bhatt et al., 2019) не предоставили достаточных доказательств эффективности приема омега-3 (1 г в день) по названному показанию. Исследования ASCEND и VITAL не выявили влияния омега-3 жирных кислот на первичные или вторичные сердечно-сосудистые показатели, и как таковые они были расценены как исследования с отрицательным результатом. Результаты исследования REDUCE-IT имели ограниченное значение, поскольку суточная доза была намного выше, чем доза, принимаемая по изучаемому показанию (4 г против 1 г), при этом активным веществом был икозапент-этил (высокоочищенный этиловый эфир ЭПК) вместо смеси ЭПК и ДГК. Более того, популяция, включенная в исследование REDUCE-IT, не была сопоставима с популяцией исследования GISSI-P и рассматриваемым показанием (пациенты с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе), поскольку, помимо установленных сердечно-сосудистых заболеваний или диабета и других факторов риска, пациенты в исследовании REDUCE-IT также имели гипертриглицеридемию (>60% пациентов имели уровни триглицеридов (ТГ) ≥ 200 мг/дл).

Несмотря на включение в когортные ретроспективные исследования (Poole et al., 2013; Greene et al., 2016; Macchia et al., 2013) достаточно большого количества субъектов с диагнозом острого инфаркта миокарда и использование показателя смертности от всех причин в качестве основной конечной точки при применении омега-3 жирных кислот в дозе 1 г в день, их следует интерпретировать с осторожностью, учитывая известные ограничения ретроспективных когортных исследований: систематическую ошибку отбора субъектов исследования, назначение омега-3 жирных кислот определенным пациентам (не нуждающимся в немедленном лечении). Исходное сравнение групп по степени риска было неполным или в некоторых случаях не было выполнено, поэтому эти исследования могли носить лишь вспомогательный характер.



CHMP EMA посчитал, что достоверность метаанализов весьма ограничена, их результаты можно интерпретировать только как ориентировочные, но не окончательные в отношении потенциальной эффективности или отсутствия эффективности омега-3 жирных кислот, поскольку исследования, включенные в различные метаанализы, неоднородны в отношении исследуемой популяции (например, пациенты с наличием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе или без них), у них различный дизайн (открытое или двойное слепое), разные источники получения омега-3 жирных кислот (добавки к пище или лекарственные препараты), доза и состав омега-3 жирных кислот.

Учитывая довольно низкий уровень и степень доказательности имеющихся данных, в настоящее время европейские руководства не рекомендуют применение лекарственных препаратов на основе омега-3 жирных кислот с целью профилактики сердечно-сосудистых событий как у пациентов после инфаркта миокарда, так и у пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Такого мнения придерживаются Европейское общество кардиологов и Европейское общество атеросклероза.

Однако некоторые эксперты научно-консультативной группы все же видели место омега-3-содержащих лекарственных препаратов в терапии, касающейся вторичной профилактики после инфаркта миокарда, в том числе потому, что, согласно мнению экспертов, во всей совокупности данных отсутствовали признаки нанесения вреда здоровью, хотя непосредственно полезный эффект омега-3 поставлен под сомнение. Одновременно представители пациентов также считали, что наличие подобных продуктов на рынке имеет смысл и не препятствует праву пациентов в отношении возможности выбора, учитывая долгую историю использования рыбьего жира во вспомогательной медицине и в качестве добавок к пище.

Полученные данные не распространялись на применение лекарственных препаратов этиловых эфиров омега-3 кислот с целью лечения гипертриглицеридемии (для снижения уровня триглицеридов в крови), когда изменение питания, образа жизни и другие нефармакологические меры для снижения уровня триглицеридов крови являются недостаточными. Гипертриглицеридемия является фактором риска развития ишемической болезни сердца. Пациенты, принимающие данные лекарственные препараты, также часто страдают другими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания и диабет.

В 2023 году Комитет по оценке рисков Европейского агентства по лекарственным средствам (PRAC EMA) в ходе процедуры оценки периодических обновляемых отчетов по безопасности лекарственных препаратов оценил данные нескольких систематических обзоров и метаанализов крупных рандомизированных контролируемых исследований, в которых в общей сложности приняли участие более 80 000 пациентов в основном с сердечно-сосудистыми заболеваниями или сердечно-сосудистыми факторами риска, в которых изучалось влияние омега-3 жирных кислот на сердечно-сосудистые исходы по сравнению с плацебо. Результаты исследований показали дозозависимый повышенный риск развития фибрилляции предсердий у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или сердечно-сосудистыми факторами риска, получавших препараты омега-3 жирных кислот, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [9]. Наблюдаемый риск был более высоким при их применении в дозе 4 г/день [10]. В метаанализе Lombardi et al. (2021) было

установлено, что прием омега-3 жирных кислот по сравнению с плацебо ассоциировался с повышенным риском развития фибрилляции предсердий (относительный риск 1,37; 95% ДИ 1,22–1,54; $p < 0,001$) [11]. Систематический обзор и метаанализ, проведенные Gencer et al. (2021), также показали, что применение омега-3 жирных кислот связано с повышенным риском фибрилляции предсердий (отношение рисков 1,25; 95% ДИ 1,07–1,46; $p = 0,013$) [12]. Необходимо отметить, что отношение рисков было выше в исследованиях, в которых применялось более 1 г/день омега-3 жирных кислот (отношение рисков 1,49; 95% ДИ 1,04–2,15; $p = 0,042$), чем в тех, где применяли ≤ 1 г/день (отношение рисков 1,12; 95% ДИ 1,03–1,22; $p = 0,024$, $p < 0,001$). Аналогично предыдущим исследованиям в метаанализе Yan et al. (2022) было выявлено, что клиническое применение омега-3 жирных кислот ассоциировалось с повышенным риском фибрилляции предсердий (относительный риск 1,32; 95% ДИ 1,11–1,58; $p = 0,002$) [13].

Принимая во внимание все имеющиеся результаты клинических исследований, литературные данные, спонтанные сообщения, PRAC EMA расценил причинно-следственную взаимосвязь между применением лекарственных препаратов, содержащих этиловые эфиры омега-3 кислот, и развитием фибрилляции предсердий как минимум как возможную. PRAC EMA принял решение рекомендовать держателям регистрационных удостоверений вышеуказанных лекарственных препаратов изменить общую характеристику (ОХЛП) и инструкцию по медицинскому применению лекарственных препаратов (листок-вкладыш, ЛВ), чтобы информировать специалистов и пациентов о риске фибрилляции предсердий, а также о частоте встречаемости данной нежелательной реакции при применении лекарственных препаратов, содержащих этиловые эфиры омега-3 жирных кислот [8]. Держатели регистрационных удостоверений на территории Европейского союза (компании BASF и SPA) не в полной мере согласились с заключением и рекомендациями PRAC EMA и представили в письменной и устной форме дополнительную информацию в отношении оценки фибрилляции предсердий как частой нежелательной реакции, рекомендациями PRAC EMA о необходимости разработки непосредственного обращения к специалистам системы здравоохранения и изменения сроков представления периодических обновляемых отчетов по безопасности с 3 лет на ежегодную подачу отчета. Координационная группа по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (CMDh), рассмотрев рекомендации PRAC EMA, а также информацию, представленную держателями регистрационных удостоверений BASF и SPA, повторно согласилась с рекомендациями PRAC EMA и ранее представленными основаниями для них. Оценка соотношения польза – риск лекарственных препаратов, содержащих этиловые эфиры омега-3 кислот, остается без изменений при условии актуализации ОХЛП и ИМП.

Важно, чтобы пациенты, которые применяют лекарственные препараты, содержащие этиловые эфиры омега-3 жирных кислот, понимали потенциальные риски. Специалисты системы здравоохранения должны рекомендовать пациентам обращаться за медицинской помощью, если у них возникли симптомы фибрилляции предсердий, такие как головокружение, астения, сердцебиение или одышка. Рекомендуемые изменения в общую характеристику лекарственных препаратов содержат следующее:



- раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении». В результате анализа систематических обзоров и метаанализов рандомизированных контролируемых клинических исследований было выявлено дозозависимое повышение риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или сердечно-сосудистыми факторами риска, принимавших омега-3 кислоты этиловые эфиры, по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо. Наблюдаемый риск фибрилляции предсердий был более высоким при применении в дозе 4 г/день (см. раздел 4.8). Если фибрилляция предсердий развивается, лечение следует прекратить и более не возобновлять;
- раздел 4.8 «Нежелательные реакции», раздел «Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы» необходимо дополнить: частота развития – частая – фибрилляция предсердий.

Рекомендуемые изменения в инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш) содержали следующее:

- раздел 2 «О чем следует знать перед применением [торговое наименование]». Сообщите врачу, если: у вас проблемы с сердцем; у вас появляется головокружение, астения (чувство слабости), учащенное сердцебиение или одышка, поскольку это могут быть симптомы нерегулярного и часто очень быстрого сердечного ритма (фибрилляция предсердий);
- раздел 4 «Возможные нежелательные реакции». Частые нежелательные реакции (могут возникнуть у 1 из 10 человек): нерегулярный, учащенный ритм сердца.

Таким образом, совокупность данных не подтверждает терапевтическую эффективность омега-3 жирных кислот при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда, в том числе у пациентов из группы высокого риска. Министерством здравоохранения Республики Беларусь было принято решение (приказ Министерства здравоохранения «Об административных процедурах государственной регистрации, клинических исследований лекарственных средств» от 22.12.2023 № 1905) обязать держателей регистрационных удостоверений актуализировать общую характеристику лекарственных препаратов и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш): исключить показание «вспомогательная терапия для вторичной профилактики после инфаркта миокарда в дополнение к другой стандартной терапии» в связи с установленным изменением в оценке соотношения польза – риск в неблагоприятную сторону по данному показанию и дополнить новой информацией о риске фибрилляции предсердий (частая нежелательная реакция). В Республике Беларусь в настоящее время имеют регистрационные удостоверения следующие лекарственные препараты, содержащие омега-3 кислоты этиловые эфиры: Омакор, капсулы 1000 мг во флаконах № 28 в упаковке № 1, держатель регистрационного удостоверения Abbott Laboratories GmbH, Германия (номер 10075/13/14/17/18), и Омекорд-МИК, капсулы в контурной ячейковой упаковке № 10×3, № 10×6, держатель регистрационного удостоверения УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь (номер 17/05/1997). Для вышеуказанных лекарственных препаратов сохраняется показание к применению – лечение гипертриглицеридемии, когда изменения питания и образа жизни недостаточно для снижения уровня триглицеридов крови.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Taganovich A.D., Devina E.A., Oleckij E.I. *Pharmaceutical biochemistry: a textbook*. Minsk: Novoe znanie. 2019; 663 p. (in Russian)
2. Jones P.J.H., Rideout T. Lipids, sterols, and their metabolites. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
3. *Wikipedia. Omega-3 fatty acid* [Electronic resource]. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Omega-3_fatty_acid (accessed 07.12.2023).
4. Harris W.S. Omega-3 fatty acids. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare. 2010:577–86.
5. *Analysis of market size and share of omega-3 products – growth trends and forecasts (2023–2028)* [Electronic resource]. Available at: <https://www.mordorintelligence.com/ru/industry-reports/omega-3-product-market> (accessed 07.12.2023).
6. *Scientific conclusions. Omega-3 EMEA/H/A-31/1464*. [Electronic resource]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/omega-3-acid-ethyl-esters-annex-ii_en.pdf (accessed 07.12.2023).
7. *The National Internet Portal of the Republic of Belarus* [Electronic resource]. The National Center for Legal Information of the Republic of Belarus. Minsk, 2024. Available at: <http://www.pravo.by/> (accessed 04.01.2024).
8. *Omega-3 fatty acid medicines no longer considered effective in preventing heart disease* 14.12.2018 EMA/19056/2019/Rev.1. [Electronic resource]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/omega-3-fatty-acid-medicines-omega-3-fatty-acid-medicines-no-longer-considered-effective-preventing-heart-disease_en.pdf (accessed 07.12.2023).
9. *Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25–28 September 2023 News 29/09/2023*. [Electronic resource]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-september-2023> (accessed 07.12.2023).
10. *Omega-3-Fettsäure-haltige Arzneimittel: Dosisabhängig erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei Patienten mit etablierten kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren*. [Electronic resource]. Available at: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-omega-3-fettsaeure.pdf?__blob=publicationFile#~:text=Systematische%20Übersichten%20und%20Metaanalysen%20randomisierter,Arzneimitteln%20behandelt%20wurden%20im%20Vergleich (accessed 07.12.2023).
11. Lombardi M., Carbone S., Del Buono M.G. Omega-3 fatty acids supplementation and risk of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother*. 2021. [Electronic resource]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8302253/> (accessed 26.12.2023).
12. Gencer B., Djousse L., Al-Ramady O.T. Effect of Long-Term Marine ω -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2021. [Electronic resource]. Available at: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed (accessed 26.12.2023).
13. Yan J., Liu M., Yang D. The most important safety risk of fish oil from the latest meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022. [Electronic resource]. Available at: https://academic.oup.com/eurjpc/article/29/Supplement_1/zwac056.186/6583906?login=false (accessed 26.12.2023).