

О возможности использования стандартизированных форм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в терапии тромбофилий. Молекулярные механизмы и доказательная медицина

О.А. Громова, д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель Института Фармакоинформатики, ФИЦ ИУ РАН, Институт фармакоинформатики, Центр хранения и анализа больших данных (ЦХАБД), МГУ, г. Москва

И.Ю. Торшин, к.х.н., с.н.с., ФИЦ ИУ РАН, Институт фармакоинформатики, Центр хранения и анализа больших данных (ЦХАБД), МГУ, г. Москва

А.Н. Галустян, к.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» МЗ РФ, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва

А.Н. Громов, инженер-исследователь ФИЦ ИУ РАН, Институт фармакоинформатики, Центр хранения и анализа больших данных (ЦХАБД), МГУ, г. Москва

Тромбофилия – этиологический фактор сердечнососудистых и цереброваскулярных заболеваний. Достаточная обеспеченность эйкозапентаеновой кислотой (ЭПК) и докозагексаеновой кислотой (ДГК) важна для поддержания баланса гемостаза. Рассмотрены механизмы возникновения тромбофилий (синтез тромбосана, гиперкоагуляция, воспаление эндотелия сосудов, антифосфолипидный синдром, нарушения липидного профиля и др.); представлены результаты систематического анализа молекулярных эффектов ЭПК/ДГК на тромбообразование. Приводятся данные доказательной медицины по антитромботическим эффектам ЭПК/ДГК, в т.ч. по использованию ЭПК/ДГК для преодоления аспириновой резистентности.

Ключевые слова: тромбообразование, система гемостаза, стандартизированные формы омега-3 ПНЖК, Омакор

Введение

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) – важные эндогенные факторы регуляции процессов гемостаза. Омега-3 ПНЖК проявляют противовоспалительный [1], сосудорасширяющий [2], анти-аритмический [3, 4], анти-атерогенный [5, 6] и анти-агрегантный эффекты [7]. Предметом настоящей статьи является систематический анализ физиологических и молекулярных механизмов воздействия омега-3 ПНЖК на процессы тромбообразования.

Система гемостаза представляет собой совокупность молекулярных механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови и целостности кровеносных сосудов. Гемостаз может быть подразделен на четыре основных этапа: (1) локальная вазоконстрикция для ограничения кровяного потока в месте повреждения; (2) активизация тромбоцитов и образование первоначального тромба на месте повреждения; (3) перекрестное сшивание первоначального тромба посредством фибриновых нитей (коагуляция) и (4) частичное, а затем полное растворение фибринового сгустка для восстановления нормального потока крови (фибринолиз) [8].

В целом, механизм тромбообразования может быть описан тремя фундаментальными физиологическими механизмами («триада Вирхова»). Триада Р. Вирхова, предложенная еще в 1856 г, отражает три различных физиологических механизма, которые могут приводить к возникновению тромба: (1) изменения в кровеносном русле (вазоконстрикция), (2) изменения в свертываемости крови (коагуляция, фибринолиз) и (3) изменения в стенках сосудов (атеросклероз, воспаление, нарушение структуры соединительной ткани) [9, 10].

Имеющийся объем публикаций по данному вопросу достаточно большой. Например, при запросе «(EPA OR DHA OR omega-3 OR polyunsaturated OR PUFA OR n-3 fatty acids OR eicosapentaenoic OR docosahexaenoic)» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED было найдено 69806 ссылок; при запросах по взаимосвязи омега-3 ПНЖК и процессов тромбообразования («(thrombotic OR thrombosis* OR thromboemb* OR coagulation OR aggregation OR platelet OR infarction)») – 3491 ссылки. Поэтому, в рамках проведения настоящего исследования мы осуществили компьютеризованный анализ данного массива публикаций [1] с использованием современных методов искусственного интеллекта, развиваемых в рамках топологического [10–12] и метрического подходов [13, 14] к задачам распознавания/классификации.

В последующих разделах рассмотрены взаимосвязи обеспеченностью ЭПК/ДГК и модуляцией синтеза тромбосанов, коагуляции крови, воспаления, атеросклероза, вазоконстрикции. Затем, представлены результаты клинико-эпидемиологических исследований антитромботических эффектов омега-3 ПНЖК, в т.ч. плацебо-контролируемых исследований ЭПК/ДГК и использование омега-3 ПНЖК в адьювантной терапии.

Синтез тромбосанов и активация тромбоцитов

Тромбосаны синтезируются в каскаде арахидоновой кислоты (АРК, Рис. 1), являются мощными вазоконстрикторами и инициаторами агрегации тромбоцитов. Тромбосан-синтаза тромбоцитов преобразует простагландин H₂ (производное АРК) в тромбосаны которые, в свою очередь, действуют

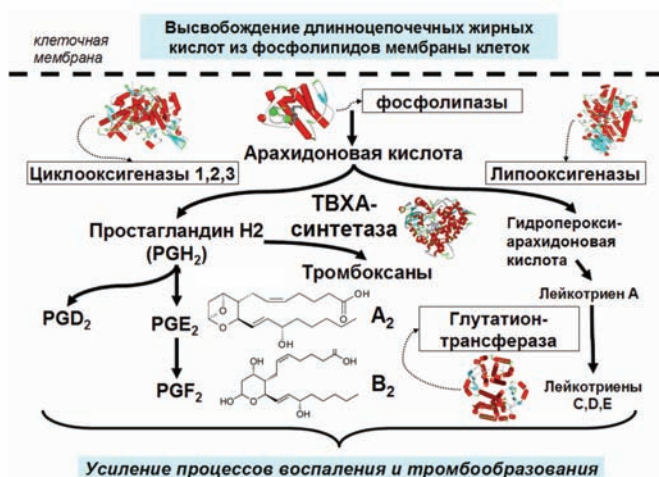


Рис. 1. Каскад биотрансформаций арахидоновой кислоты и химические структуры тромбоксанов A2 и B2

на другие тромбоциты связываясь со специальным Gq-белок-связывающим рецептором, известным как тромбоксановый рецептор (ТВХА2R) [15].

Омега-3 ПНЖК, вытесняя все протромботические продукты биотрансформации АРК (в т.ч. 15-F2-изопростан [16]) из активных центров ферментов каскада АРК, способствуют снижению синтеза тромбоксанов и уровня агрегации тромбоцитов. Омега-3 ПНЖК тормозят активность циклооксигеназы, являющейся таргетным (целевым) белком воздействия аспирина; взаимодействуя с тромбоксан синтетазой, омега-3 ПНЖК и их производные тормозят синтез тромбоксанов.

В эксперименте, приём ДГК и ЭПК на фоне снижения приёма АРК сопровождался снижением синтеза тромбоксана A2 (ТХА2) и простагландина I2 (PGI2) в тромбоцитах и в ткани аорты [17]. При этом, уровень тромбоксана B2 в сыворотке снижается на 40...50%; степень и скорость агрегации тромбоцитов уменьшается [18] и наблюдается снижение экспрессии генов тромбоцитарного фактора роста и тромбоцит-активирующего фактора [19].

Помимо ингибирования каскада АРК, ЭПК/ДГК стимулируют синтез противовоспалительных эйкозаноидов и докзаноидов [20]. Например, производное ДГК, известное как нейпропратектин D1, ингибирует агрегацию тромбоцитов при концентрациях порядка 100 нмоль/л. Ингибирование агрегации тромбоцитов нейпропратектином D1 наблюдалось при различных способах индукции: коллагеном, арахидоновой кислотой, тромбоксаном. Антиагрегантный эффект нейпропратектина D1 осуществляется как через снижение активности циклооксигеназы, так и на уровне связывания с рецепторами тромбоксана [21].

Включение ЭПК/ДГК в состав клеточных мембран снижает прокоагулянтную активность тромбоцитов. Тромбоциты, обработанные ЭПК и ДГК *in vitro*, показали снижение скорости образования тромбина, увеличение времени формирования окклюзии и резкое уменьшение накопления фибрина в условиях потока крови [22]. Проведен анализ 12 здоровых добровольцев в возрасте 53–65 лет, которые принимали последовательно 200, 400, 800 и 1600 мг/сут ДГК

(каждая доза в течение 2 недель). Прием омега-3 приводил к увеличению уровней ДГК в фосфолипидах тромбоцитов. Уже при дозах в 400 и 800 мг/сут ДГК реактивность тромбоцитов на АДФ и АРК значительно уменьшилась [23].

Важно подчеркнуть, что обработка тромбоцитов ЭПК и ДГК существенно влияет на морфологию тромбов. После инкубации тромбоцитов с ЭПК и ДГК в течение только 15 мин не отмечено существенных отличий. Однако, обработка тромбоцитов ЭПК и ДГК в течение 4 ч приводила к формированию диспергированных тромбов небольшого тромбам, по сравнению с большими тромбами, наблюдаемым в контроле (физ. р-р) [22].

Дотации ДГК (400 мг/сут, 2 недели) улучшали функцию тромбоцитов и снижали окислительный стресс у пациентов с СД2. В результате приёма ДГК отмечено уменьшение агрегации тромбоцитов, вызванной коллагеном (-46,5%, $p < 0.001$), снижение уровней тромбоксана B2 в тромбоцитах (-35%, $p < 0.001$ и уровней 11-дегидротромбоксана B2 в моче (-13,2% $p < 0.001$) [24].

Группа из 20 здоровых добровольцев была рандомизирована на получение либо 4г/сут этиловых эфиров омега-3 ПНЖК или 4г/сут плацебо (оливковое масло) в течение 4 месяцев. Приём омега-3 значимо увеличивал уровни ЭПК и ДГК в плазме. Наблюдалось значительное снижение чувствительности тромбоцитов к коллагену, снижение уровней тромбоксана TxB2 в сыворотке и в моче. Через 3 месяца окончания приёма препарата, различия между группами исчезли [25].

Приём омега-3 ПНЖК (520 мг/сут ДГК, 120 мг/сут ЭПК, 4 недели) здоровыми добровольцами ($n=40$). У здоровых людей омега-3 ПНЖК снижал агрегацию тромбоцитов, вызванную аденозиндифосфатом АДФ ($p=0.036$) и агрегацию тромбоцитов, вызванную адреналином ($p=0.002$). Приём омега-3 ПНЖК также снижал экспрессию P-селектина ($p=0.049$) на тромбоцитах [26].

Коагуляция и омега-3 ПНЖК

Омега-3 вызывают улучшение гемореологии и коагуляции на моделях атеросклероза, созданного мегадозами холекальциферола (600000 МЕ/кг) по сравнению с контролем. Прием омега-3 ПНЖК снижал вязкость плазмы крови (омега-3 – 1.6 ± 0.2 мПа·с, контроль – 1.8 ± 0.2 мПа·с) и увеличивал протромбиновое время (омега-3 – $13,9 \pm 0,6$, контроль – $10,7 \pm 0,3$ с), при этом происходило торможение образования атеросклеротических бляшек ($p < 0.05$) [27].

В экспериментах на линии спонтанно-диабетических крыс изучены эффекты перорального приёма этилового эфира ЭПК (300 мг/кг/сут) по сравнению с контролем (гомогенизированное свиное сало, 52 недели). По сравнению с контролем, приём ЭПК не только способствовал подавлению АДФ-индуцированной и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, но и оказывал положительное влияние на коагуляцию. Приём омега-3 значительно улучшал параметры коагуляции (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, активность факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII и антитромбина III) и параметры фибрино-

лиза (плазминоген, тканевой активатор плазминогена, альфа-2-ингибитор плазмина и ингибитора активатора плазминогена). Кроме этого, этиловый эфир ЭПК значительно увеличивал миграционную активность сосудистых эндотелиальных клеток и уменьшал связывание эндотелиальными клетками фактора роста эндотелия сосудов [28, 29].

Омега-3 ПНЖК эффективно тормозят избыточное тромбообразование у пациентов с различной патологией. В группе 25 добровольцев с избыточной массой тела, пациенты получали 3г/сут омега-3 ПНЖК в течение 4 недель. Прием омега-3 приводил к снижению уровней триглицеридов в плазме, уровня активации тромбоцитов, а также к снижению плазменных уровней фибриногена и фактора V. Прием омега-3 не влиял на витамин К-зависимые факторы свертывания крови [30] несмотря на то, что в эксперименте ДГК и ЭПК снижают уровни витамина К в печени [31].

В крови пациентов с ишемической болезнью сердца, наблюдается повышение уровня микрочастиц, содержащих белок каскада коагуляции, известный как «тканевой фактор» (фактор свёртывания III). Циркуляция этих микрочастиц в крови способствует увеличению вероятности про-тромботических и провоспалительных реакций. В группе перенесших инфаркт миокарда (n=46), участники были рандомизированы на получение либо 5,2 г/сут омега-3 ПНЖК (n=23) либо плацебо (оливковое масло, n=23) в течение 12 недель. Концентрация микрочастиц тканевого фактора в крови была снижена в группе принимавших омега-3 (от $431 \cdot 10^6/\text{л}$ до $226 \cdot 10^6/\text{л}$, $p < 0.05$), в то время как в группе плацебо изменений не наблюдалось [32]. Таким образом, омега-3 ПНЖК проявляют не только антиагрегантные, но и антикоагулянтные эффекты.

Производные омега-3, воспаление и эндотелий кровеносных сосудов

Хроническое воспаление поддерживается провоспалительными медиаторами, в т.ч. лейкотриенами и простагландинами, синтезируемыми в каскаде АПК. Разрешение воспаления также не происходит «само собой», просто вследствие уменьшения провоспалительных хемотаксических сигналов, а является активным процессом, регулируемым специфическими липидными медиаторами – резолвинами и нейропротектинами, образующимися из ДГК и ЭПК. Сам термин «резолвин» происходит от англ. «resolution of inflammation», т.е. «разрешение воспаления» [2, 3].

Резолвины и нейропротектины предотвращают чрезмерное воспаление, тормозят инфильтрацию лейкоцитов, способствуют удалению микробов и апоптотизирующих клеток, ускоряя физиологическое разрешение острого воспаления и обеспечивая возвращение к нормальному тканевому гомеостазу. Например, резолвин E1 (RvE1) в нанограммовых количествах, регулируя лейкоцитарную инфильтрацию, содействует удалению избытка активированных фагоцитов во время острого воспаления и увеличению поглощения макрофагами апоптотизирующих нейтрофилов [33].

Биологические эффекты резолвинов и нейропротектинов, опосредуются специфическими эйкозаноидными рецепторами (Рис. 2). Большинство эйкозаноидных рецепторов передают сигнал через G-белки. В основном, эффекты резолвинов опосредуются рецепторами CMKLR1 (хемокин-подобный рецептор 1, также обозначаемый «ChemR23»), GPR32 (G-белок-связанный рецептор 32), LTB4R (рецептор лейкотриена B4), LXA4R (рецептор липоксина или «FPR2/ALXR рецептор»).

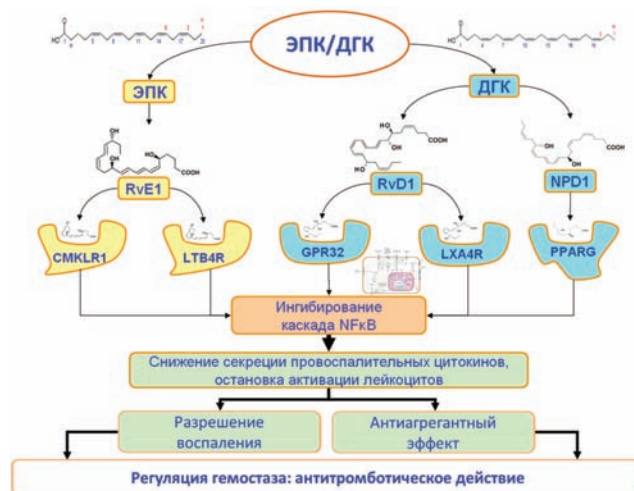


Рис. 2. Молекулярные механизмы воздействия резолвинов и нейропротектинов на процессы разрешения воспаления и тромбообразования. Показаны резолвин E1 (RvE1), резолвин D1 (RvD1), нейропротектин D1 (NPD1) и рецепторы, опосредующие эффекты резолвинов: CMKLR1, хемокин-подобный рецептор 1; LTB4R, лейкотриен B4 рецептор; GPR32, G-белок-связанный рецептор 32; LXA4R, липоксин рецептор (FPR2, ALXR); PPARG, пероксисома-пролифератор рецептор гамма

Резолвин E1 – производное эйкозапентаеновой кислоты, генерируемое в процессе физиологического разрешения воспаления. В концентрациях 10 – 100 нмоль/л, резолвин E1 регулирует экспрессию лейкоцитами молекул межклеточной адгезии, значительно (в среднем, на 20...25%) снижает взаимодействие лейкоцитов с эндотелием венул [34] и снижает риск тромбообразования. При этом, наблюдается значительное снижение числа лейкоцитов, претерпевающих адгезию к эндотелиальному слою сосудов.

Атеросклероз и омега-3 ПНЖК

Образование атеросклеротических бляшек провоцируется повышенным уровнем воспаления эндотелия сосудов и избыточными концентрациями липидов в плазме крови. Снижая воспаление, омега-3 ПНЖК способствуют профилактике атеросклероза [1-3]. Помимо уменьшения воспаления, омега-3 ПНЖК способствуют снижению уровней триглицеридов плазмы [6] и предотвращают накопление холестерина в атеросклеротических бляшках [35]. Данные эффекты опосредуются транскрипционными факторами «рецепторы пероксисомных пролифераторов» (PPAR α и PPAR γ), стимулирующими β -окисление липидов [36] и белком «связывающим

стерол-реагирующий элемент» (SREBP), изменяющим транскрипцию генов, вовлеченных в метаболизм холестерина, триглицеридов (ТГ) и жирных кислот [37]. Поэтому, весьма перспективно проведение систематического анализа молекулярных механизмов влияния омега-3 ПНЖК на торможение процесса атеросклероза.

Полногеномное исследование эффектов омега-3 ПНЖК на генную экспрессию в клетках печени показало: (1) повышение экспрессии генов, способствующих окислению и деградациии липидов; (2) снижение экспрессии генов, способствующих синтезу липидов (гамма-глутамил карбоксилаза, ряд транскрипционных факторов). Таким образом, гиполипидемическое влияние омега-3 ПНЖК связано непосредственно с изменениями экспрессии генов метаболизма жирных кислот [38].

Положительное воздействие ДГК на уровни ТГ ассоциировано с улучшением состояния печени. Например, дотации ДГК (4 г/сут ЭПК+ДГК) при неалкогольном стеатогепатите связаны с улучшением метаболизма печени. При повышении уровней ДГК в мембране эритроцитов более чем на 2%, у пациентов отмечалось значительное улучшение чувствительности к инсулину, снижение концентрации ТГ в крови натощак и постпрандиальных уровней ТГ, снижение липогенеза в печени и более быстрая переработка диетарного жира, меченного изотопом ^{13}C ($P < 0.05$) [39].

Мета-анализ 8 рандомизированных исследований ($n=2062$) подтвердил, что приём ЭПК+ДГК в дозах более 2 г/сут значительно снижает уровни ключевого регулятора метаболизма триглицеридов ароС-III в крови (-22,18 мг/л, 95% ДИ -31,61 ... -12,75, $p < 0.001$) [40]. Систематический анализ 17 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил, что дотации ЭПК+ДГК в дозах более 1 г/сут в течение 3 мес. и более стимулируют значительное снижение уровня ТГ (-12%, 95% ДИ -25% ... 7%). Более высокие дозы ЭПК+ДГК (≥ 3 г/сут) вызывают ещё более выраженное снижение ТГ [41] (Рис. 3).

Омега-3 и вазоконстрикция

ЭПК и ДГК конкурируют с АРК через взаимодействия с циклооксигеназами и липоксигеназами, что не только снижает синтез провоспалительных простаноидов но и одновременно стимулирует синтез простаноидов, способствующих вазодилатации [42].

Омега-3 изменяют тонус сосудов, увеличивая высвобождение оксида азота (NO) [43], снижая уровни вазоконстрикторных простагландинов, в т.ч. тромбксана A_2 [44]. Омега-3 ПНЖК способствует снижению артериального давления при приёме в дозах 3..4 г/сут [45], причем ПНЖК усиливает гипотензивный эффект при ограничении потребления соли у пациентов с гипертонией.

В эксперименте, омега-3 способствовали экспрессии индуцибельной синтетазы окиси азота (iNOS), снижению экспрессии гена эндотелина (ET1) и уровней эндотелина в плазме. По-видимому, эти изменения и соответствуют вазодилатации при приёме омега-3 ПНЖК. В клиническом исследовании 563 пациентов, приём ЭПК+ДГК сопровождался значительным увеличением уровней аргинина в плазме крови ($p < 0.05$) [46]. Как известно, аргинин необходим для синтеза NO.

Клинико-эпидемиологические исследования антитромботических эффектов омега-3 ПНЖК

Отношение ЭПК/АРК снижено у пациентов с легочной тромбоэмболией ($n=144$) [47]. Более низкое соотношение ЭПК/АРК связано с фатальными аритмическими событиями в стационаре у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ, $n=629$). Частота желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ) во время госпитализации была значительно выше в группе с низким соотношением ($p=0.008$). Фактически, правило «ЭПК/АРК < 0,35» было информативным предиктором возникновения ЖТ/ФЖ (чувствительность 100%, специфичность 64%). Более низкое соотношение ЭПК/АРК в сыворотке также было связано с более высокой частотой летальных аритмических событий в ранней фазе ОИМ [48].

Уровни омега-3 ПНЖК в цельной крови позволяют прогнозировать рецидив венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и смертность у пожилых пациентов с острой ВТЭ ($n=826$). По сравнению с низким содержанием омега-3 ПНЖК (2.7–4.9% от общего числа ЖК), содержание омега-3 более 4.9% соответствовало меньшему риску рецидивирующего ВТЭ и смертности (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,22–0,62). При наблюдении пациентов в течение 3-х лет высокие уровни омега-3 на начало исследования (6.6–11.6%) соответствовали достоверно более низкому риску смертности (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,47–0,96) [49].

Повышенные уровни гомоцистеина, фактора VIII, и фактора фон Виллебранда в плазме крови являются

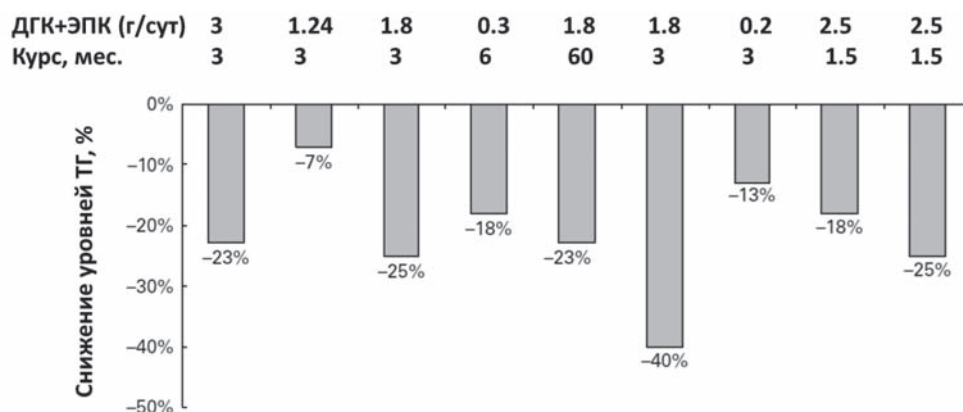


Рис. 3. Снижение уровней триглицеридов в рандомизированных исследованиях приёма ЭПК+ДГК пациентами с метаболическим синдромом. Все приведённые изменения были статистически значимыми ($P < 0.05$)

факторами риска тромбоэмболии и, в значительной мере, зависят от адекватности пищевого рациона. В проспективном исследовании «*Atherosclerosis Risk in Communities*», 14962 взрослых среднего возраста наблюдались в течение 12 лет. За этот срок было зарегистрировано 196 случаев ВТЭ. Потребление рыбы 1 или более раз в неделю было связано с 30%–45% снижением риска ВТЭ, в то время как потребление красного жареного мяса соответствовало 2-х кратному повышению риска ВТЭ [50].

Плацебо-контролируемые исследования дотаций омега-3 ПНЖК

Использование стандартизированных форм омега-3 ПНЖК перспективно в комбинированной терапии, направленной на снижение риска атеросклероза и протромботических состояний. Группа из 42 пациентов с сочетанной гиперлипидемией, уровнями триглицеридов сыворотки 2,0–15,0 ммоль/л, сывороточным холестерином > 5,3 ммоль/л после трехмесячного периода нормализации диеты получали лечение аторвастатином в дозировке 10 мг/сут в течение 10 недель. В течение последних 5 недель, пациенты были рандомизированы на две группы: получение 1680 мг/сут омега-3 или плацебо (кукурузное масло). Дополнение терапии статинами препаратом омега-3 ПНЖК вызывало дальнейшее снижение концентрации фактора FVIIa и, также, значительно снижало уровни и активность фактора FVII [51].

Тридцать здоровых добровольцев получали 3400 мг/сут ЭПК+ДГК в течение 28 дней. В результате, приём омега-3 привёл к снижению уровней тромбоцитов (на 6,3%). В то же время, терапия омега-3 приводила к снижению коллаген-опосредованной активации тромбоцитов на 50%, т.е. омега-3 способствовали не столько снижению уровней тромбоцитов, сколько снижению активации тромбоцитов посредством коллагена [52].

В рандомизированном исследовании пациентов с ОИМ (n=358) дотации омега-3 ПНЖК (Омакор, 1 капс./сут, 6 мес.) приводили к достоверному снижению индекса систолического объема левого желудочка (-5,8%, p=0.017) и неинфарктного фиброза миокарда (-5,6%, p=0.026) по сравнению с плацебо [53].

Кратковременный приём ДГК (400 мг/сут, 2 недели) улучшает функцию тромбоцитов и снижает окислительный стресс у пациентов с диабетом 2-го типа. Приём ДГК приводил к снижению агрегации тромбоцитов, вызванной коллагеном (-46,5%, p<0.001), уровнем тромбоксана В2 в тромбоцитах (-35%, p<0.001), 11-дегидротромбоксана В2 в моче (-13,2%, p<0.001) и уровней F2-изопростана (-19,6%, p<0.001), причём уровни витамина Е в плазме и в тромбоцитах возрастали (+11...20%, p<0.001) [24].

Дотации ЭПК и ДГК снижают агрегацию тромбоцитов и гемостатические маркеры. Были исследованы эффекты двух составов омега-3 ПНЖК: ЭПК:ДГК 5:1 (1000 мг ЭПК, 200 мг ДГК) и ЭПК:ДГК 1:5 (200 мг ЭПК, 1000 мг ДГК) при приёме в течение 4 недель. Оба состава снижали агрегацию тромбоцитов относительно плацебо (-12%...-15%, P=0.016) [54].

При анализе подгрупп было установлено, что у мужчин именно состав ЭПК:ДГК 5:1 уменьшал аг-

регацию тромбоцитов (на -18,4% по сравнению с плацебо, P=0.005). Напротив, у женщин именно состав ЭПК:ДГК 1:5 наиболее эффективно снижал агрегацию тромбоцитов (-18,9%, P=0.001) [54].

Важно подчеркнуть, что хотя в исследовании [54] концентрации ЭПК в плазме значительно увеличивались в равной степени у мужчин и женщин, получавших ЭПК:ДГК в соотношении 5:1, концентрации ДГК в плазме увеличивались значительно больше у женщин (148±25,1%) по сравнению с мужчинами (84,5±18,7%) в группе, получавших ЭПК:ДГК 1:5 (P=0.03) [54].

Приём омега-3 пациентами с ХСН (LVEF<35%, класс NYHA>2, n=36) приводил к дозозависимому снижению активации тромбоцитов и тканевого фактора (коагуляционный фактор-3). В дополнение к стандартной терапии пациенты получали 1 г/сут или 4 г/сут омега-3 ПНЖК в течение 12 недель. Прием дотаций омега-3 ПНЖК значительно уменьшал количество агрегатов тромбоцитов (p для тренда=0.02 по группам). Доза 4 г/сут, но не 1 г/сут омега-3 ПНЖК, значительно снижала уровень P-селектина (p=0.03), тканевого фактора (p=0.02). Доза омега-3 ПНЖК в 4 г/сут также показала умеренные противовоспалительные эффекты с достоверным снижением интерлейкина-6 (p<0.01) и [55].

Метаанализ 15 рандомизированных исследований подтвердил, что, по сравнению с плацебо, омега-3 ПНЖК значительно снижали агрегацию тромбоцитов, вызванную аденозиндифосфатом (-1,23 95% ДИ от -2,24 до -0,23, p=0.02, Рис.), в т.ч. количество баллов агрегации тромбоцитов по тесту «VerifyNow» (-6,78, 95% ДИ -12,58...-0,98, p=0.02) [56] (Рис. 4).

В опубликованных в 2018 году результатах исследования ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) с участием 15 480 пациентов был продемонстрирован эффект приема омега-3 ПНЖК (Омакор, 1 капс./сут) на снижение риска сосудистой смерти (RR=0.81 (0.67–0.99)), что связано в первую очередь с эффектом препарата на внезапную сердечную смерть (ВСС). [59]

Также в 2018 году были представлены данные исследования REDUCE IT (n=8179), демонстрирующие снижение относительного риска на 25% (p<0,001), в первичной конечной композитной точке (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, реваскуляризация коронарных артерий) на фоне приема ЭПК 4 г/сут у пациентов с достигнутым целевым уровнем ЛНП. [60]

Омега-3 ПНЖК в адьювантной терапии с ацетилсалициловой кислотой и другими антиагрегантами

ЭПК и ДГК снижают активность тромбоцитов и у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Группа из 62 пациентов, получавших стандартную антиагрегантную терапию (аспирин 75 мг/сут, клопидогрель в нагрузочной дозе 600 мг, затем по 75 мг/сут) были рандомизированы на получение дополнительной дотации этиловых эфиров омега-3 в количестве 1000 мг/сут (Омакор, n=32) или плацебо (n=30). Агрегация тромбоцитов измерялась трансмиссионной световой агре-

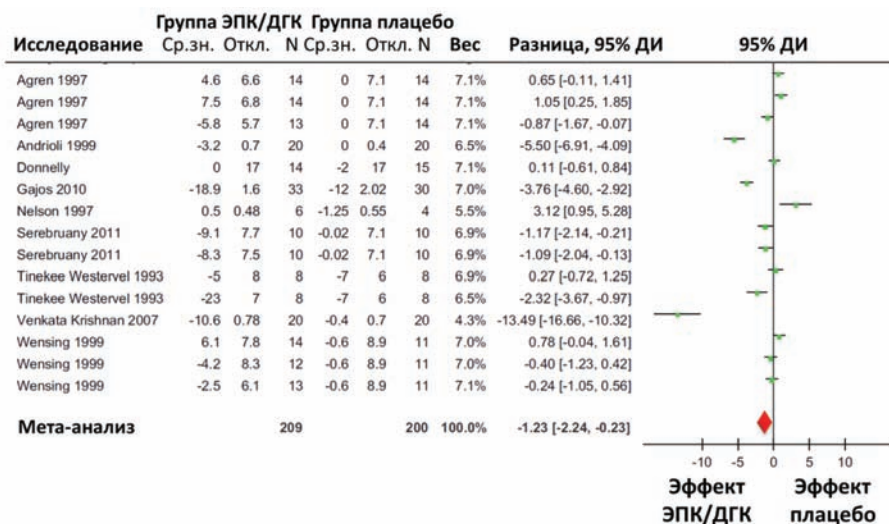


Рис. 4. Метаанализ влияния перорального приема омега-3 ПНЖК на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов

гометрией с провокацией аденозиндифосфатом (АДФ). После 1 месяца приёма омега-3 ПНЖК, максимальная агрегация тромбоцитов, вызванная 20 мкмоль/л АДФ, была на 10% ниже по сравнению с контрольной группой ($p=0.029$) [57].

Аспирин-резистентность, встречающаяся у 15–20% пациентов, связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Механизмы, обуславливающие резистентность индивидуального пациента к аспирину, не вполне ясны и, поэтому, стандартного терапевтического подхода к преодолению резистентности к аспирину пока не выработано. Антиагрегантные и антикоагулянтные эффекты омега-3 позволяют использовать ЭПК и ДГК для терапии при резистентности к аспирину.

В исследовании когорты из 485 пациентов со стабильной ИБС, все участники принимали низкие дозы аспирина (от 75 до 162 мг) в течение 1 нед. Пациенты были обследованы на аспирин-резистентность с использованием теста *VerifyNow Aspirin (pr-vo Accumetrics)* и тестов на агрегацию тромбоцитов. Аспирин-резистентность была установлена по двум из трёх критериев: (а) балл по шкале *VerifyNow* более 550, (б) агрегация тромбоцитов, вызванная 0.5 мг/мл АРК, более 20%, (в) агрегация тромбоцитов, вызванная 10 мкмоль/л АДФ, более 70%. Тридцать пациентов (6,2%) оказались аспирин-резистентными и были рандомизированы на получение либо низких доз аспирина и омега-3 ПНЖК (4 г/сут) или же аспирина в дозе 325 мг/сут. После 30 дней лечения пациенты прошли повторное обследование. Через 1 месяц, в обеих

группах наблюдалось значительное сокращение пациентов с резистентностью к аспирину. В обеих группах также снизились уровни тромбоксана В2 в плазме (на 57% в группе принимавших омега-3, на 40% в группе принимавших аспирин) [58].

Заключение

Стандартизированные лекарственные формы омега-3 ПНЖК характеризуются высоким содержанием ЭПК, ДГК или их этиловых эфиров (более 90%), не содержат про-атерогенных примесей (насыщенных жирных кислот и их эфиров) или токсических металлов (ртути, кадмия и др.). Представленные в настоящей работе результаты фундаментальных и клинических исследований ЭПК/ДГК относятся именно к стандартизированным по составу лекарственным формам омега-3 ПНЖК (таким, как препарат «Омакор»), а не к абстрактному «рыбьему жиру» (англ. «fish oil»), для которого не проводится никакой стандартизации. Систематизированные в настоящей статье молекулярные механизмы воздействия омега-3 на систему гемостаза указывают на антиагрегантное, антикоагулянтное, противовоспалительное, анти-атеросклеротическое, сосудорасширяющее и другие положительные воздействия этого микронутриента. Данные доказательной медицины указывают на целесообразность использования стандартизированных форм омега-3 в составе комплексной терапии (в частности, с аспирином) и для профилактики сердечнососудистой и цереброваскулярной патологии.

Литература

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Грустливая У.Е., Керимкулова Н.В., Гришина Т.Р., Гусев Е.И. Перспективы использования стандартизированных форм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в неврологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 1. С. 101-105.
2. [17548718] Ueshima H, Stamler J, Elliott P, Chan Q, Brown J, Carnethon MR, Daviugus ML, He K, Moag-Stahlberg A, Rodriguez BL, Steffen LM, Van Horn L, Yamell J, Zhou B. Food omega-3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long-chain) and their blood pressure: INTERMAP study. Hypertension. 2007;50(2):313-9 Epub 2007 Jun.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Грачева О.Н. Мировой опыт омега-3 ПНЖК. крупномасштабные клинические исследования омега-3 пнжк: об эффективности, доказательности и перспективах. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2011. Т. 10. № 5 (61). С. 263-272.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Юргель И.С. Систематический анализ биохимических эффектов эйкозапентаеновой и докозагексаеновой омега 3 ПНЖК на физиологию беременной и развитие плода. Трудный пациент. 2009. Т. 7. № 1-2. С. 10-16.
5. NCEP III. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143-3421.
6. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation. 2007;115(4):450-8 Epub 2006 Dec.
7. Goodnight SH Jr, Harris WS, Connor WE. The effects of dietary omega 3 fatty acids on platelet composition and function in man: a prospective, controlled study. Blood. 1981;58(5):880-885.
8. Полохов Д.М., Пантелеев М.А. Современные подходы в лабораторной диагностике тромбоцитарного гемостаза. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2016. № 2 (5). С. 270-290.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 800 с. : ил. ; 25 см. — Библиогр. в конце кн. — 3000 экз. — ISBN 978-5-9704-4527-3.
10. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017. Т. 27. № 1. С. 16-28.

11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015. T. 25. № 4. С. 577-587.
12. Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013. T. 23. № 2. С. 319-327.
13. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016. С. 1.
14. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016. T. 26. № 3. С. 483-496.
15. Abe T, Takeuchi K, Takahashi N, Tsutsumi E, Taniyama Y, Abe K. Rat kidney thromboxane receptor: molecular cloning, signal transduction, and intrarenal expression localization. *J Clin Invest*. 1995;96(2):657-664.
16. Barden A, Mas E, Henry P, Durand T, Galano JM, Roberts LJ, Croft KD, Mori TA. The effects of oxidation products of arachidonic acid and n3 fatty acids on vascular and platelet function. *Free Radic Res*. 2011;45(4):469-76 Epub 2011 Ja.
17. Nieuwenhuys CM, Feijge MA, Offermans RF, Kester AD, Hornstra G, Heemskerk JW. Modulation of rat platelet activation by vessel wall-derived prostaglandin and platelet-derived thromboxane: effects of dietary fish oil on thromboxane-prostaglandin balance. *Atherosclerosis*. 2001;154(2):355-366.
18. Ramaprasad TR, Baskaran V, Krishnakantha TP, Lokesh BR. Modulation of antioxidant enzyme activities, platelet aggregation and serum prostaglandins in rats fed spray-dried milk containing n-3 fatty acid. *Mol Cell Biochem*. 2005;277(1-2):19-26.
19. Kaminski WE, Jendraschak E, Kiefl R, von Schacky C. Dietary omega-3 fatty acids lower levels of platelet-derived growth factor mRNA in human mononuclear cells. *Blood*. 1993;81(7):1871-1879.
20. Akiba S, Murata T, Kitatani K, Sato T. Involvement of lipoxygenase pathway in docosapentaenoic acid-induced inhibition of platelet aggregation. *Biol Pharm Bull*. 2000;23(11):1293-1297.
21. Chen P, Vericel E, Lagarde M, Guichardant M. Poxytins, a class of oxygenated products from polyunsaturated fatty acids, potently inhibit blood platelet aggregation. *FASEB J*. 2011;25(1):382-8 Epub 2010 Sep.
22. Larson MK, Tormoen GW, Weaver LJ, Luepke KJ, Patel IA, Hjelmén CE, Ensz NM, McComas LS, McCarty OJ. Exogenous modification of platelet membranes with the omega-3 fatty acids EPA and DHA reduces platelet procoagulant activity and thrombus formation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013 Feb 1;304(3):C273-9. doi: 10.1152/ajpcell.00174.2012. Epub 2012 Nov 21. PubMed ID:23174566
23. [19443612] Guillot N, Caillet E, Laville M, Calzada C, Lagarde M, Vericel E. Increasing intakes of the long-chain omega-3 docosahexaenoic acid: effects on platelet functions and redox status in healthy men. *FASEB J*. 2009;23(9):2909-16 Epub 2009 M.
24. Vericel E, Colas R, Calzada C, Le QH, Feugnier N, Cugnet C, Vidal H, Laville M, Moulin P, Lagarde M. Moderate oral supplementation with docosahexaenoic acid improves platelet function and oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Thromb Haemost*. 2015 Aug;114(2):289-96. doi: 10.1160/TH14-12-1003. Epub 2015 Apr 2. PubMed ID:25832443
25. Umemura K, Toshima Y, Asai F, Nakashima M. Effect of dietary docosahexaenoic. Acid supplementation on platelet function: studies in the rat femoral artery thrombosis model. *Platelets*. 1994;5(4):214-8. doi: 10.3109/09537109409006049. PMID: 21043722.
26. McEwen BJ, Morel-Kopp MK, Chen W, Toifer GH, Ward CM. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on platelet function in healthy subjects and subjects with cardiovascular disease. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Feb;39(1):25-32. doi: 10.1055/s-0032-1333309. Epub 2013 Jan 17. PubMed ID:23329646
27. Yang YB, Li P, Liu ML. [Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on hemorheology and coagulation in atherosclerotic rats]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010;90(28):2004-2007.
28. Mori Y, Nobukata H, Harada T, Kasahara T, Tajima N. Long-term administration of highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester improves blood coagulation abnormalities and dysfunction of vascular endothelial cells in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Endocr J*. 2003;50(5):603-611.
29. Nobukata H, Ishikawa T, Obata M, Shibutani Y. Long-term administration of highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester prevents diabetes and abnormalities of blood coagulation in male WBN/Kob rats. *Metabolism*. 2000;49(7):912-919.
30. Vanschoonbeek K, Feijge MA, Paquay M, Rosing J, Saris W, Klufft C, Giesen PL, de Maat MP, Heemskerk JW. Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(9):1734-40 Epub 2004 J.
31. Nieuwenhuys CM, Feijge MA, Vermeer C, Hennissen AH, Beguin S, Heemskerk JW. Vitamin K-dependent and vitamin K-independent hypocoagulant effects of dietary fish oil in rats. *Thromb Res*. 2001;104(2):137-147.
32. Del Turco S, Basta G, Lazzarini G, Evangelista M, Rainaldi G, Tanganelli P, Christensen JH, Schmidt EB, De Caterina R. Effect of the administration of n-3 polyunsaturated fatty acids on circulating levels of microparticles in patients with a previous myocardial infarction. *Haematologica*. 2008;93(6):892-9 Epub 2008 May.
33. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature*. 2007;447(7146):869-874
34. Dona M, Fredman G, Schwab JM, Chiang N, Arita M, Goodarzi A, Cheng G, von Andrian UH, Serhan CN. Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. *Blood*. 2008;112(3):848-55 Epub 2008 M.
35. von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130(7):554-562.
36. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:317-340.
37. Worgall TS, Sturley SL, Seo T, Osborne TF, Deckelbaum RJ. Polyunsaturated fatty acids decrease expression of promoters with sterol regulatory elements by decreasing levels of mature sterol regulatory element-binding protein. *J Biol Chem*. 1998;273(40):25537-25540.
38. Vanschoonbeek K, Wouters K, van der Meijden PE, van Gorp PJ, Feijge MA, Herfs M, Schurgers LJ, Hofker MH, de Maat MP, Heemskerk JW. Anticoagulant effect of dietary fish oil in hyperlipidemia: a study of hepatic gene expression in APOE2 knock-in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(11):2023-9 Epub 2008 Au.
39. Hodson L, Bhatia L, Scorletti E, Smith DE, Jackson NC, Shojaae-Moradie F, Umpleby M, Calder PC, Byrne CD. Docosahexaenoic acid enrichment in NAFLD is associated with improvements in hepatic metabolism and hepatic insulin sensitivity: a pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Aug;71(8):973-979. doi: 10.1038/ejcn.2017.9. Epub 2017 Mar 15. PubMed ID:28294174
40. Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Mikhailidis DP, Pirro M, Banach M, Sirtori CR, Reiner Z. Effect of omega-3 supplements on plasma apolipoprotein C-III concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2018 Sep 29;1-11. doi: 10.1080/07853890.2018.1511919. PubMed ID:30102092
41. Lopez-Huertas E. The effect of EPA and DHA on metabolic syndrome patients: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2012 Jun;107 Suppl 2:S185-94. doi: 10.1017/S0007114512001572. PubMed ID:22591892
42. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol*. 2008 May;8(5):349-61. doi: 10.1038/nri2294. PMID: 18437155.
43. Mori TA, Watts GF, Burke V, Hilde E, Puddey IB, Beilin LJ. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation*. 2000;102(11):1264-1269.
44. Lorenz R, Spengler U, Fischer S, Duhm J, Weber PC. Platelet function, thromboxane formation and blood pressure control during supplementation of the Western diet with cod liver oil. *Circulation*. 1983;67(3):504-511.
45. Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJ, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(2):265-270.
46. Eid HM, Amesen H, Hjerkinn EM, Lyberg T, Ellingsen I. Effect of diet and omega-3 fatty acid intervention on asymmetric dimethylarginine. *Nutr Metab (Lond)*. 2006;3:4.
47. Oshima Y, Niki K, Hiramoto Y, Morimoto S, Takami H, Izumi M. Serum eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio is low in patients with pulmonary thromboembolism. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59(5):474-7. PubMed ID:24418883
48. Hashimoto T, Aki J, Nakao K, Ozaki Y, Kimura K, Noguchi T, Yasuda S, Suwa S, Fujimoto K, Nakama Y, Morita T, Shimizu W, Saito Y, Hirohata A, Morita Y, Inoue T, Okamura A, Uematsu M, Hirata K, Tanabe K, Shibata Y, Owa M, Tsujita K, Funayama H, Kokubu N, Kozuma K, Uemura S, Toubaru T, Saku K, Ohshima S, Nakai M, Nishimura K, Miyamoto Y, Ogawa H, Ishihara M. A lower eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio is associated with in-hospital fatal arrhythmic events in patients with acute myocardial infarction: a J-MINUET substudy. *Heart Vessels*. 2018 May;33(5):481-488. doi: 10.1007/s00380-017-1084-2. Epub 2017 Nov 16. PubMed ID:29147787
49. Reiner MF, Stivala S, Limacher A, Bonetti NR, Mean M, Egloff M, Rondoni N, Aujesky D, von Schacky C, Luscher TF, Camici GG, Beer JH. Omega-3 fatty acids predict recurrent venous thromboembolism or total mortality in elderly patients with acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2017 Jan;15(1):47-56. doi: 10.1111/jth.13553. PubMed ID:27790827
50. Steffen LM, Folsom AR, Cushman M, Jacobs DR Jr, Rosamond WD. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Circulation*. 2007;115(2):188-95 Epub 2006 De.
51. Nordoy A, Svensson B, Hansen JB. Atorvastatin and omega-3 fatty acids protect against activation of the coagulation system in patients with combined hyperlipidemia. *J Thromb Haemost*. 2003;1(4):690-697.
52. Larson MK, Shearer GC, Ashmore JH, Anderson-Daniels JM, Graslie EL, Tholen JT, Vogelaar JL, Korth AJ, Nareddy V, Sprehe M, Harris WS. Omega-3 fatty acids modulate collagen signaling in human platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011;84(3-4):93-8 Epub 2010 D.
53. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, Shah R, Abbasi S, Mandry D, Francis SA, Lumish H, Ghoshhajra BB, Hoffmann U, Appelbaum E, Feng JH, Blankstein R, Steigler M, McConnell JP, Harris W, Antman EM, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Effect of Omega-3 Acid Ethyl Esters on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction: The OMEGA-REMODEL Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2016 Aug 2;134(5):378-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019949. PubMed ID:27482002
54. Phang M, Lincz LF, Garg ML. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid supplementations reduce platelet aggregation and hemostatic markers differentially in men and women. *J Nutr*. 2013 Apr;143(4):457-63. doi: 10.3945/jn.112.171249. Epub 2013 Feb 6. PubMed ID:23390192
55. Moertl D, Berger R, Hammer A, Hutuleac R, Koppensteiner R, Kopp CW, Steiner S. Dose-dependent decrease of platelet activation and tissue factor by omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with advanced chronic heart failure. *Thromb Haemost*. 2011 Sep;106(3):457-65. doi: 10.1160/TH11-03-0169. Epub 2011 Jul 28. PubMed ID:21800004
56. Gao LG, Cao J, Mao QX, Lu XC, Zhou XL, Fan L. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2013 Feb;226(2):328-34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.056. Epub 2012 Nov 2. PubMed ID:23153623
57. Gajos G, Rostoff P, Undas A, Piwowarska W. Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) st J Am Coll Cardiol. 2010;55(16):1671-1678.
58. Lev EI, Solodky A, Harel N, Mager A, Brosh D, Assali A, Roller M, Battler A, Kleiman NS, Kornowski R. Treatment of aspirin-resistant patients with omega-3 fatty acids versus aspirin dose escalation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(2):114-121.
59. Bowman L, Mafham M, ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018 Aug 26. DOI:10.1056/NEJMoa1804989
60. Deepak L, Bhatt, REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia *N Engl J Med* 2019; 380:11-22 DOI: 10.1056/NEJMoa1812792