|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | PT-OMG (C101300) |
| **МНН:** | Омега-3 кислот этиловые эфиры 90 |
| **Торговое название** | нет |
| **Лекарственная форма:** | Капсулы |
| **Показание:** | Лечение гипертриглицеридемии различных видов, вторичная профилактика после перенесенного инфаркта миокарда |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CC101300372 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | ХХ октября 2024 г. |
| **Дата окончания сбора данных:** | 06 сентября 2024 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» (ГК «Р-Фарм»)  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д.111, к.1.  Тел.: +7 (967) 532-86-43.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# 

# СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ТАБЛИЦ 3

СПИСОК РИСУНКОВ 4

ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6

ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8

РЕЗЮМЕ 9

ВВЕДЕНИЕ 12

1.1. Химическое название 12

1.2. Международное непатентованное название 12

1.3. Торговое название 12

1.4. Активные ингредиенты 12

1.5. Фармакологическая группа 12

1.6. Код по АТХ 12

1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12

1.7.1. Общие сведения о заболевании 12

1.7.2. Существующие варианты терапии 14

1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 16

1.8. Ожидаемые показания к применению 18

1.8. Список литературы 19

2.ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 20

2.1. Описание свойств исследуемого препарата 20

2.1.1. Химическая формула 20

2.1.2. Структурная формула 21

2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 21

2.2. Лекарственная форма 21

2.2.1. Название лекарственной формы 21

2.2.2. Описание лекарственной формы 21

2.2.3. Состав лекарственной формы 21

2.2.4. Форма выпуска 27

2.3. Правила хранения и обращения 27

2.3.1. Условия хранения и транспортировки 27

2.3.2. Срок годности 27

2.3.3. Правила по обращению с препаратом 28

2.3.4. Список литературы 28

3.РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 29

Введение и резюме 29

3.1. Доклиническая фармакология 31

3.1.1. Механизм действия 31

3.1.2. Первичная фармакодинамика 31

3.1.2.1. Первичная фармакодинамика in vivo 31

3.1.2.2. Первичная фармакодинамика in vitro 33

3.1.3. Вторичная фармакодинамика 34

3.1.4. Фармакологическая безопасность 35

3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 36

3.2. Доклиническая фармакокинетика 36

3.2.1. Всасывание 36

3.2.2. Распределение 37

3.2.4. Метаболизм 37

3.2.5. Выведение 37

3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 38

3.3. Токсикологические исследования 38

3.3.1. Токсичность при однократном введении 38

3.3.2. Токсичность при многократном введении 39

3.3.3. Генотоксичность 42

3.3.4. Канцерогенность 42

3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 42

3.3.6. Токсикокинетика 43

3.4. Список литературы 44

4.ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 48

Введение и резюме 48

4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 50

4.1.1. Фармакокинетика 50

4.1.2. Фармакодинамика 54

4.2. Безопасность и эффективность 55

4.2.1. Клиническая эффективность 55

4.2.2. Клиническая безопасность 63

4.2.2.1. Пациенты после инфаркта миокарда 63

4.2.2.2. Пациенты с гипертриглицеридемией 64

4.2.3. Пострегистрационное применение 65

4.3. Список литературы 65

5.ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 66

5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 66

5.2. Обсуждение данных клинических исследований 68

5.3. Инструкции для исследователя 72

5.3.1. Показания к применению 72

5.3.2. Противопоказания 72

5.3.3. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 73

5.3.4. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 74

5.3.5. Способ применения и дозы 74

5.3.6. Побочное действие 75

5.3.7. Передозировка 75

5.3.8. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 75

ПРИЛОЖЕНИЯ 80

# СПИСОК ТАБЛИЦ

[Таблица 2‑1. Состав готовой лекарственной формы препарата омега-3 кислот этиловые эфиры 90. 21](#_Toc178331780)

[Таблица 2‑2. Сопоставление составов препарата PT-OMG (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Омакор (Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия). 22](#_Toc178331781)

[Таблица 3‑1. Токсикокинетические данные исследований токсичности повторных доз у крыс и собак. 43](#_Toc178331782)

[Таблица 4‑1. Первичные конечные точки и выбранные дополнительные конечные точки исследования GISSI Prevenzione. 56](#_Toc178331783)

[Таблица 4‑2. Первичные конечные точки и выбранные дополнительные конечные точки исследования GISSI Prevenzione. 58](#_Toc178331784)

[Таблица 4‑3. Воздействие препарата этиловые эфиры омега-3 на липидный профиль. 60](#_Toc178331785)

[Таблица 4‑4. Общие данные медианных процентных изменений на фоне лечения по сравнению с исходным уровнем липидных параметров. 61](#_Toc178331786)

[Таблица 4‑5. Интегрированный анализ данных исследований по изменению уровня ТГ при приеме препарата этиловые эфиры омега-3 кислот 90 или плацебо в дозе 4 г. 62](#_Toc178331787)

# СПИСОК РИСУНКОВ

[Рисунок 1‑1. Алгоритм лечения триглицеридемии. 15](#_Toc178331813)

[Рисунок 2‑1. Структурная формула этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты. 21](#_Toc178331814)

[Рисунок 2‑2. Структурная формула этилового эфира докозагексаеновой кислоты. 21](#_Toc178331815)

[Рисунок 4‑1. Комбинированная конечная точка 2 - смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт (среднее значение и 95 % ДИ). 59](#_Toc178331816)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от хх октября 2024 г. Брошюры исследователя по препарату PT-OMG (МНН: омега-3 кислот этиловые эфиры 90), капсулы, 1000 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: Strides Pharma Science Limited, Индия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Омакор (МНН: омега-3 кислот этиловые эфиры 90), капсулы, 1000 мг (владелец РУ: Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия; производитель: Патеон Софтджелс Б.В., Нидерланды).

**Заявляемые показания:**

Гипертриглицеридемия:

* эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности;
* эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статинами), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приёмом статинов.

Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  Филон Ольга Владимировна  Директор по науке и исследованиям Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| ATX | Анатомо-терапевтическо-химическая классификация |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| Cmax | Максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| CYP | Цитохром |
| ER | Коэффициент экспозиции/коэффициент воздействия |
| FDA | Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| HD | High dose, высокая доза |
| IND | Investigational New Drug |
| MD | Mid-dose, средняя доза |
| n-3 ПНЖК | Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| NOEL | No observed effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых эффектов |
| T1/2 | Период полувыведения |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| TSC | Tuberosis sclerosis (complex), туберозный склероз |
| АпоВ | **Аполипопротеин B** |
| АпоЕ | Аполипопротеин E |
| АПФ | Ангиотензинпревращающий фермент |
| ГМГ-КоА | 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А |
| ГТГ | Гипертриглицеридемия |
| ДГК | Докозагексаеновая кислота |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДЛП | Дислипидемии |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ИМ | Инфаркт миокарда |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| КИ | Клиническое исследование |
| ЛПВП | Липопротеины высокой плотности |
| ЛПЛ | Липопротеинлипаза |
| ЛПНП | Липопротеины низкой плотности |
| ЛПОНП | Липопротеины очень низкой плотности |
| МНО | **Международное нормализованное отношение** |
| НИЗиП | Национальное исследование здоровья и питания |
| НЯ | Нежелательное явление |
| ОР | Относительный риск |
| ОХ | Общий холестерин |
| ПНЖК | Полиненасыщенные жирные кислоты |
| СД | Сахарный диабет |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| ССО | Сердечно-сосудистые осложнения |
| ТГ | Триглицериды |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| Хс-ЛПВП | Холестерин липопротеинов высокой плотности |
| Хс-ЛПНП | Холестерин липопротеинов низкой плотности |
| Хс-ЛПОНП | Холестерин липопротеинов очень высокой плотности |
| ХСН | Хроническая сердечная недостаточность |
| ЧБНЛ | Число больных необходимое для лечения |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЭКГ | Электрокардиограмма |
| ЭПК | Эйкозапентаеновая кислота |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от хх октября 2024 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Гипертриглицеридемия достаточно произвольно определяется как превышение концентрации триглицеридов уровня в 2 ммоль/л (>175 мг/дл); эти значения основаны на крупных проспективных наблюдательных исследованиях, хотя повышение концентраций триглицеридов в плазме является маркером сердечно-сосудистого риска даже при более низких значениях. Превышение концентрации триглицеридов выше порогового уровня в связи с повышенной выработкой или замедленным выведением из кровотока липопротеинов, богатых триглицеридами, сопровождается изменениями метаболизма и состава фракций липопротеинов, в частности, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Значимость диагноза гипертриглицеридемии обусловлена тем фактом, что даже небольшой прирост концентрации триглицеридов, как правило, сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, а для тяжёлых форм гипертриглицеридемии характерно повышение риска панкреатита; кроме того, гипертриглицеридемия часто сосуществует с другими метаболическими нарушениями, которые повышают риск кардиометаболических осложнений.

Лекарственный препарат омега-3-кислот этиловые эфиры 90 (этиловые эфиры омега-3 кислот) представляет собой высокоочищенную рецептурную формулу омега-3 жирных кислот с высокой концентрацией эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК) в каждой капсуле весом 1 г, а также 4 мг (6 МЕ) витамина Е (α-токоферол). Этиловые эфиры омега-3 кислот снижают синтез триглицеридов в печени, что связано с тем, что ЭПК и ДГК являются менее активными субстратами для ферментов, ответственных за синтез триглицеридов, и они ингибируют этерификацию других жирных кислот. Снижению концентрации триглицеридов также способствует усиление β-окисления жирных кислот в пероксисомах печени, за счет чего снижается количество свободных жирных кислот, доступных для синтеза триглицеридов. Ингибирование этого синтеза снижает уровень липопротеинов очень низкой плотности.

Из-за природы продукта и особенности его метаболизма не было возможности измерить значения стандартных фармакокинетических параметров, таких как площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) и максимальная концентрация в сыворотке или плазме (Cmax): омега-3 жирные кислоты не метаболизируются, как стандартные фармацевтические препараты, а включаются в клеточные мембраны, эйкозаноиды и в запасы липидов в организме. Пищевые жиры обладают высокой степенью абсорбции и всасываются в виде хиломикронов (крупных липопротеинов), которые образуются в энтероцитах и высвобождаются в лимфу, а затем в кровь, когда грудной проток соединяется с системным кровообращением. Новообразованные хиломикроны обычно состоят в основном из триглицеридов (около 85%), а также холестерина и холестериловых эфиров. Фермент липопротеинлипаза, обнаруженный на капиллярных эндотелиальных клетках в жировой ткани, скелетных и сердечных мышцах, а также в печени, высвобождает триглицериды, а оставшийся остаток хиломикрона транспортируется в печень, где он разлагается. Таким образом, после абсорбции и гидролиза ЭПК и ДГК, высвобождаемые из эфиров, попадают в липидный пул организма и распределяются, накапливаются, метаболизируются и используются в качестве источника энергии, как и любой другой пищевой жир.

Несмотря на прогресс, достигнутый в реваскуляризации после инфаркта миокарда (ИМ) и базисной терапии сердечной недостаточности, профилактика неблагоприятных событий после ремоделирования сердца, связанных с тяжелыми нарушениями ритма, остается важной задачей для лечения. Данная профилактика может проводится путем модуляции активности ионных транспортеров омега-3 кислотами ЭПК и ДГК. Использование этиловых эфиров омега-3 кислот в качестве стандартного профилактического лечения после инфаркта миокарда обосновано результатами исследования GISSI-Prevenzione, преимущества заключаются в том, что терапия этиловыми эфирами омега-3 кислот в дополнение к статинам и другим профилактическим методам лечения улучшает соотношение экономической выгоды и эффективности лечения.

При типичной дозе 4 капсулы в день препарат омега-3-кислот этиловые эфиры 90 значительно снижает уровень триглицеридов в плазме крови либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с ингибиторами редуктазы (статинами) 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (ГМГ-КоА) или фибратами.

Лекарственные препараты, содержащие этиловые эфиры омега-3 кислот 90, были одобрены в большинстве государств-членов Европейского Союза для вторичной профилактики после инфаркта миокарда (ИМ) и для лечения гипертриглицеридемии. Референтный препарат Омакор был впервые зарегистрирован в Норвегии в 1994 году, стране, известной богатой рыбной диетой. Данная формула препарата была одобрена в Великобритании в 1996 году и в Нидерландах в 2003 году. Омакор (называемый Lovaza в США) был одобрен для лечения тяжелой гипертриглицеридемии в США 10 ноября 2004 году. В России препарат омега-3-кислот этиловые эфиры 90 зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2010 г.

Опыт постмаркетингового применения (по состоянию на июль 2006 г.) по данным 9 клинических исследований составил 207 409 пациенто-лет, 34 500 пациентов.

Для изучения этиловых эфиров омега-3 кислот было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства омега-3 кислот этиловых эфиров 90.

Клиническая разработка препарата включала многочисленные исследования с участием пациентов с гипертриглицеридемией и пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда, также проведен ряд исследований с целью оценки эффекта одновременного применения этиловых эфиров омега-3 кислот с широко применяемыми статинами (симвастатин, аторвастатин), с ацетилсалициловой кислотой и варфарином, на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения этиловых эфиров омега-3 кислот.

Опорными клиническими исследованиями являются многоцентровое рандомизированное открытое исследование GISSI-Prevenzione, в котором приняли участие 11324 пациента, недавно перенесшие ИМ, а также восемь двойных слепых, параллельных, групповых, плацебо-контролируемых исследований гипертриглицеридемии с использованием омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в дозировке 4 г в день.

Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15% у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат омега-3 кислот этиловые эфиры 90 по 1 г/сут. Дополнительно относительный риск (ОР) смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижался на 20%.

Побочные реакции, частота которых составляла ≥1/10, не отмечены. Наиболее частыми побочными реакциями (частота от ≥1/100 до <1/10) из объединенных данных по безопасности были: желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота).

Омега-3-жирные кислоты следует применять с осторожностью у пациентов с известной чувствительностью или аллергией на рыбу. По последним данным оценки безопасности препарата в качестве выявленных рисков было включено «увеличение времени кровотечения у пациентов с геморрагическим диатезом или получающих лечение антикоагулянтами» и «увеличение печеночных ферментов, требующих мониторинга у пациентов с печенью».

PT-OMG, капсулы, 1000 мг - воспроизведенный препарат омега-3 кислот этиловых эфиров 90, разработанный партнёром АО «Р-Фарм» Strides Pharma Science Limited, Индия. Он полностью соответствует по качественному и суммарному количественному составу действующих веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Омакор (владелец РУ - Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия), имея минимальные отличия в составе вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата PT-OMG были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Омакор (Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия) в дозировке 1000 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД (0,4% раствор натрия лаурилсульфата). Согласно полученным данным, кинетика растворения PT-OMG, капсулы, эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Омакор, капсулы, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата омега-3 кислот этиловые эфиры 90 позволит снизить цену и повысить доступность современной гиполипидемической терапии для коррекции гипертриглицеридемии и вторичной профилактики после инфаркта миокарда в составе комбинированной терапии.

# ВВЕДЕНИЕ

## Химическое название

C22H34O2, Этил (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-икоза-5,8,11,14,17-пентаеноат

C24H36O2, **1,1,2,2,2-Пентадеутериоэтил (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеноат**

## Международное непатентованное название

Омега-3 кислот этиловые эфиры 90.

## Торговое название

Торговое название – нет.

Внутреннее название - PT-OMG.

Код продукта - C101300.

## Активные ингредиенты

Действующее вещество получают из натурального рыбьего жира. Процесс включает в себя химическую реакцию и очистку с получением конечного продукта, в котором значительно повышаются уровни двух основных компонентов этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и этилового эфира докозагексаеновой кислоты (ДГК) Затем он стабилизируется добавлением антиоксиданта (d-альфа токоферола).

## Фармакологическая группа

Гиполипедемические средства. Гиполипедемические средства. Другие гиполиподемические препараты.

## Код по АТХ

С10АХ06.

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### Общие сведения о заболевании

Гипертриглицеридемия (ГТГ) - патологическое состояние, характеризующееся повышением уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови выше референсного интервала и сопровождающееся повышением сердечно-сосудистого риска.

ТГ — это сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот (ЖК). Они могут поступать в организм как экзогенно, вместе с продуктами питания, так и эндогенно: синтезироваться в печени в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [1].

Гипертриглицеридемия достаточно произвольно определяется как превышение концентрации триглицеридов уровня в 2 ммоль/л (>175 мг/дл); эти значения основаны на крупных проспективных наблюдательных исследованиях, хотя повышение концентраций триглицеридов в плазме является маркером сердечно-сосудистого риска даже при более низких значениях. Превышение концентрации триглицеридов выше порогового уровня в связи с повышенной выработкой или замедленным выведением из кровотока липопротеинов, богатых триглицеридами, сопровождается изменениями метаболизма и состава фракций липопротеинов, в частности, ЛПНП и ЛПВП.

Значимость диагноза гипертриглицеридемии обусловлена тем фактом, что даже небольшой прирост концентрации триглицеридов, как правило, сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, а для тяжёлых форм гипертриглицеридемии характерно повышение риска панкреатита; кроме того, гипертриглицеридемия часто сосуществует с другими метаболическими нарушениями, которые повышают риск кардиометаболических осложнений [2].

По данным литературы, ГТГ является независимым предиктором смерти в результате ишемической болезни сердца (ИБС) и ишемического инсульта. Более того, при повышении концентрации ТГ на 1 ммоль/л (88,5 мг/дл) риск инсульта возрастает на 10% [3,4].

На сегодняшний день общепринятой классификации ГТГ не существует. По данным руководства Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца 2018 г., повышение уровня ТГ классифицируются как умеренное - при 1,7-5,6 ммоль/л (150-499 мг/дл) и выраженное - при ТГ >5,6 ммоль/л (>500 мг/дл).

По этиологии ГТГ выделяют первичную (генетическую) и вторичную, обусловленную сопутствующими патологиями и состояниями. Анализируя причины первичного повышения ТГ, можно выделить такие генетические механизмы, как гиперпродукция ЛПОНП, нарушение гидролиза ТГ, дефицит клиренса ремнантов ТГ в печени [1].

ГТГ натощак может быть связана с рядом факторов, внешних и внутренних. К внешним факторам, способствующим развитию ГТГ и, соответственно, высокой ее распространенности в популяции, относятся избыточное питание с преобладанием жирной пищи, простых углеводов с высоким гликемическим индексом (сахар, глюкоза), а также избыточное потребление алкоголя, длительный прием ряда лекарств, в первую очередь глюкокортикоидов, неселективных бета-адреноблокаторов. Вторичная ГТГ встречается значительно чаще первичной и может быть обусловлена, в первую очередь, инсулинорезистентностью и связанными с ней состояниями: СД 2 типа, метаболическим синдромом и ожирением. [5].

Выраженная ГТГ (ТГ >5,6 ммоль/л), как правило, явля­ется первичной и носит семейный характер.

К преимущественным заболеваниям, характеризующимся первичной ГТГ, относят наследственную гиперхиломикронемию, комбинированную гиперлипидемию, наследственную дисбеталипопротеидемию, наследственную ГТГ и смешанную гиперлипидемию, в соотнесении с классификацией Фредриксона они соответствуют типам дислипидемий I, IIb, III, IV и V [1].

Наследственная (эндогенная) ГТГ (IV тип) в своей основе имеет полигенную природу. Дефект ряда генов, кодирующих ЛППЛ или ее кофермент - аполипопротеин С II, обусловливает развитие повышения ТГ. Характерно повышение исключительно уровня ЛПОНП, которые содержат меньше ТГ, чем ХМ. Уровень ТГ колеблется в пределах 200-500 мг/дл (2,3-5,6 ммоль/л), ЛПВП чаще всего снижены [6].

По данным эпидемиологического поперечного исследования PROMETHEUS ("Распространенность смешанной дислипидемии и тяжелой триглицеридемии в российской популяции") 2015 г., в которое были включены 357 073 пациента, ГТГ (ТГ >1,7 ммоль/л) встречается у 1/3 населения Российской Федерации (29,2%). Риск ГТГ у мужчин выше, чем у женщин, в 1,25 раза. Распространенность ГТГ увеличивается с возрастом и достигает максимума у женщин в возрасте 60-69 лет и у мужчин в возрасте 40-49 лет. Встречаемость ГТГ достоверно увеличивалась на протяжении 2011-2013 гг. [7].

Национальное исследование здоровья и питания (НИЗиП) США отслеживало факторы риска развития ССЗ на протяжении более трех десятилетий и в рамках исследования изучало распространенность уровней ТГ среди населения. Согласно результатам этого исследования, уровень ТГ в сыворотке крови у мужчин, как правило, выше, чем у женщин, особенно до 70 лет. Уровни ТГ увеличиваются с возрастом у представителей обоих полов. Распространенность ГТГ увеличивается среди молодежи и подростков из-за увеличения доли ожирения и СД. Около 1/3 участников с 1999 по 2008 г. имели уровень ТГ в сыворотке крови >150 мг/дл (>1,7 ммоль/л). Распространенность ГТГ составила ~42% у испытуемых в возрасте ≥60 лет. Уровни ТГ были очень высокими (>500 мг/дл или >5,6 ммоль/л) у ~2% обследуемых. Заболеваемость ГТГ выше среди американцев мексиканского происхождения по сравнению с белыми американцами, самая низкая - у афроамериканцев [8].

По данным NHAMES (3rd National Health and Nutrition Examination Survey), распространенность ГТГ среди пациентов кардиологического профиля составляет ~62%.

По результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 13 регионах РФ с включением 21048 человек, повышенный уровень ТГ обнаружен у 30,2 ± 0,52% мужчин всей выборки, что достоверно выше, чем у женщин (20,1 ± 0,34%; p < 0,0001). Распространенность высокого уровня ТГ связана с возрастом, особенно это харакерно для женщин: 8,8 ± 0,59% в младшей возрастной группе (25-34 года) и 34,4 ± 0,71% среди женщин в возрасте 55-64 лет (p < 0,0001). В то же время, частота гипертриглицеридемии достоверно выше у мужчин с низким уровнем благосостояния по сравнению с мужчинами с высоким уровнем благосостояния (30,9 ± 0,66% против 23,8 ± 3,41%; p < 0,05) [9].

В мета-анализе 17 проспективных популяционных исследований было показано, что повышение ТГ сыворотки крови на 1 ммоль/л ассоциируется с увеличением новых случаев ИБС на 32% у мужчин и на 76% – у женщин. По данным крупнейшего эпидемиологического исследования (Framingham Study), уровень ТГ более 1,7 ммоль/л означает достоверно более высокий риск развития ССО [10].

Показано, что у пациентов с ТГ более 2,3 ммоль/л и одновременно Хс-ЛПВП менее 0,8 ммоль/л, риск ССО увеличивается в 10 раз по сравнению с пациентами с нормальными значениями ТГ и Хс-ЛПВП [11].

### Существующие варианты терапии

Лечение гипертриглицеридемии преследует две конкретные цели: непосредственную профилактику развития панкреатита у пациентов с тяжёлой гипертриглицеридемией (с концентрациями триглицеридов> 10 ммоль/л), а также снижение общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Решение о тактике лечения ГТГ рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня сердечно-сосудистого риска [2].

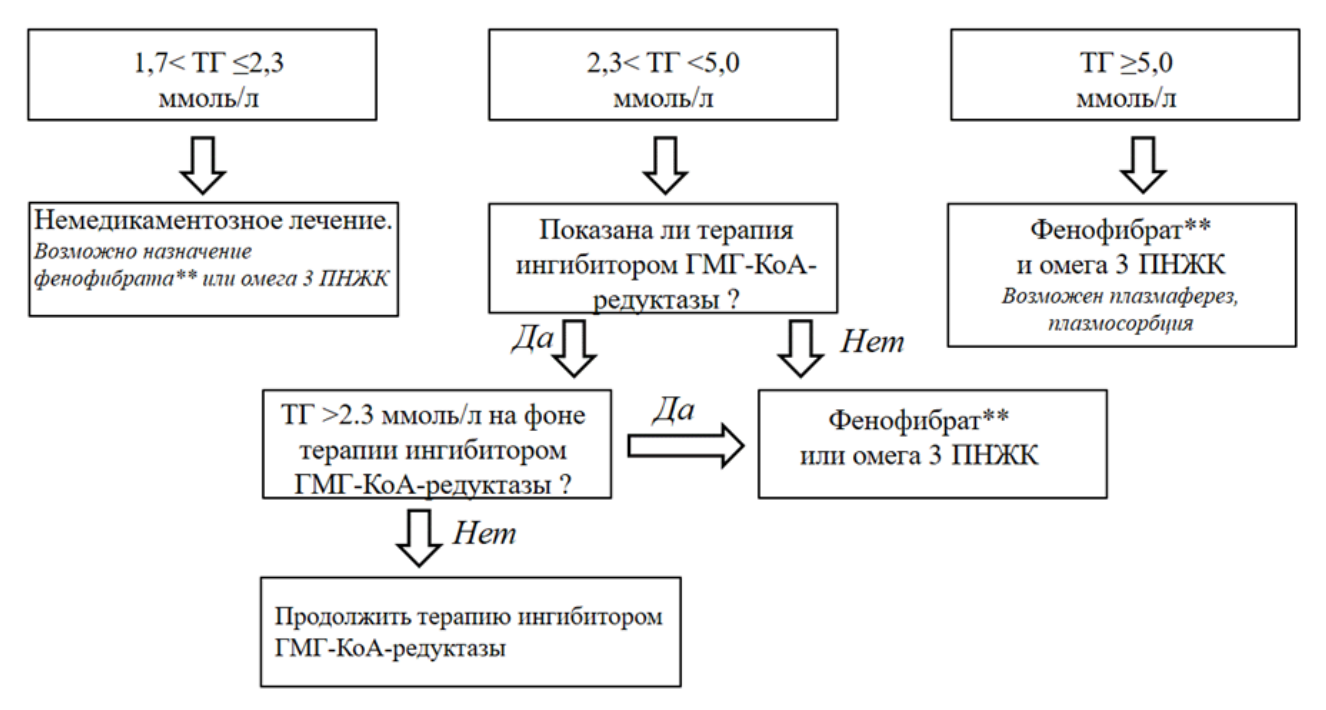
Немедикаментозные методы для снижения ТГ включают в себя снижение избыточной массы тела [ИМТ 20-25 кг/м2, окружность талии < 94 см (мужчины) и < 80 см (женщины)], уменьшение потребления алкоголя (пациентам с ГТГ следует полностью воздержаться от приема алкоголя), увеличение регулярной физической активности (физические упражнения минимум 30 мин каждый день), ограничение в потреблении легко всасываемых углеводов.

Аппаратное лечение дислипидемии (ДЛП) подразумевает такие экстракорпоральные методы удаления атерогенных липопротеидов как плазмаферез, плазмосорбция. Они назначаются пациентам, у которых после 6 месяцев комбинированной гиполипидемической переносимых дозах не достигнуты целевые уровни Хс-ЛНП.

К медикаментозным средствам, корригирующим ДЛП, относятся статины, эзетимиб, фибраты, другие гиполипидемические средства (эзетимиб, омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты (омега-3 ПНЖК), алирокумаб, эволокумаб, инклисиран).

На рисунке 1-1 приведен алгоритм лечения триглицеридемии по данным клинических рекомендации – Нарушения липидного обмена – 2023-2024-2025, утвержденные МЗ РФ 15.02.2023 [12].

Рисунок 1‑1. Алгоритм лечения триглицеридемии.



**Примечание**:

Омега3 ПНЖК – Омега-3 кислоты этиловых эфиров, включая другие эфиры и кислоты, в дозе 2-4 г/сут. При тяжелой гипертриглицеридемии рассмотреть вопрос использования плазмафереза, плазмосорбции.

Омега-3 ПНЖК в соответствии с современными рекомендациями являются основными препаратами для снижения уровня ТГ. Завершившееся исследование REDUCE-IT (Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia) с участием 8179 пациентов доказало достижение первичных конечных точек на фоне терапии омега-3 ПНЖК [13]. Критериями включения были: установленные в анамнезе ССЗ (~70% пациентов) или СД 2-го типа + > 1 ФР, уровень ТГ ≥ 2,3 ммоль/л и < 5,6 ммоль/л, достигнутый целевой уровень ХС ЛНП > 1,03 ммоль/л и ≤ 2,6 ммоль/л. Первичной конечной точкой являлось время от рандомизации до первого события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, реваскуляризация, нестабильная стенокардия.

Продемонстрировано снижение относительного риска развития серьезных неблагоприятных СС событий на 25% (р <0,001), в группе пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК (форма эйкозопентаеновой кислоты 4 г/сут) в сравнении с плацебо. Таким образом, Омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты, могут использоваться для терапии ГТГ в дозе 2-4 г/сут.

### Вводная информация по исследуемой терапии

Омега-3-кислоты этиловые эфиры 90 – это препарат, полученный из рыбьего жира и представленный в капсуле для приема внутрь. Он содержит минимум 90% омега-3-этиловых эфиров. Основными компонентами являются этиловый эфир ЭПК и этиловый эфир ДГК. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – ДГК и ЭПК являются незаменимыми жирными кислотами.

Препарат омега-3-кислоты этиловые эфиры 90 активен в отношении липидов плазмы крови, снижая концентрацию триглицеридов в результате уменьшения концентрации ЛПОНП. Кроме того, он влияет на артериальное давление и гемостаз.

Препарат омега-3-кислоты этиловые эфиры 90 снижает синтез триглицеридов в печени, так как ЭПК и ДГК являются менее активными субстратами для ферментов, ответственных за синтез триглицеридов, и они ингибируют этерификацию других жирных кислот. Снижению концентрации триглицеридов также способствует усиление β-окисления жирных кислот в пероксисомах печени, за счет чего снижается количество свободных жирных кислот, доступных для синтеза триглицеридов. Ингибирование этого синтеза снижает уровень ЛПОНП. Препарат омега-3-кислоты этиловые эфиры 90 повышает уровень холестерина ЛПНП у некоторых пациентов с гипертриглицеридемией. Повышение концентрации холестерина ЛПВП минимально, значительно ниже, чем после приема фибратов, и непостоянно [14].

При типичной дозе 4 капсулы в день препарат омега-3-кислот этиловые эфиры 90 значительно снижает уровень триглицеридов в плазме крови либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с ингибиторами редуктазы (статинами) 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (ГМГ-КоА) или фибратами. Препарат этиловые эфиры омега-3 кислот хорошо переносится, с небольшими побочными эффектами, в основном выраженными легкими желудочно-кишечными симптомами [15]. В России препарат омега-3-кислот этиловые эфиры 90 зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2010 г.

Для изучения этиловых эфиров омега-3 кислот было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства омега-3 кислот этиловых эфиров 90.

Клиническая разработка этиловых эфиров омега-3 кислот включала исследования биоэквивалентности/биодоступности у здоровых добровольцев, ФК исследование по подбору дозы у здоровых добровольцев, фармакодинамические исследования с участием различных популяций пациентов, исследования эффективности и безопасности у пациентов с гипертриглицеридемией, исследования эффективности и безопасности для вторичной профилактики после инфаркта миокарда, ряд исследований у особых популяциях пациентов (ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, псориаз, IgA-нефропатия, хроническая болезнь клубочков, хронический гепатит и другие заболевания). Также проведен ряд исследований с целью оценки эффекта одновременного применения этиловых эфиров омега-3 кислот с широко применяемыми статинами (симвастатин, аторвастатин), с ацетилсалициловой кислотой и варфарином, на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения этиловых эфиров омега-3 кислот.

Опорными клиническими исследованиями являются многоцентровое рандомизированное открытое исследование GISSI-Prevenzione, в котором приняли участие 11324 пациента, недавно перенесшие ИМ, а также восемь двойных слепых, параллельных, групповых, плацебо-контролируемых исследований гипертриглицеридемии с использованием омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в дозировке 4 г в день [16].

Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15% у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат омега-3 кислот этиловые эфиры 90 по 1 г/сут. Дополнительно относительный риск (ОР) смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижался на 20%) [17].

Результаты исследований у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов в сыворотке крови, получающих терапию статинами, показывают, что комбинированное лечение повышает эффективность в снижении уровня триглицеридов. В этих исследованиях не наблюдалось значительного влияния или отсутствия влияния на Хс- ЛПНП, и не зафиксировано существенных рисков безопасности [16].

По результаты другого клинического исследования GISS-Heart Failure, в котором пациенты с ХСН получали препарат омега-3 кислот этиловые эфиры 90 по 1 г/сут в среднем в течение 3,9 года, показали снижение ОР смертности от всех причин на 9% (p=0,041), снижение ОР смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8% (p=0,009), снижение ОР первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28% (p=0,013) [18].

Несмотря на прогресс, достигнутый в реваскуляризации после инфаркта миокарда (ИМ) и базисной терапии сердечной недостаточности, профилактика неблагоприятных событий после ремоделирования сердца, связанных с тяжелыми нарушениями ритма, остается важной задачей для лечения. Данная профилактика может проводится путем модуляции активности ионных транспортеров омега-3 кислотами ЭПК и ДГК. Использование этиловых эфиров омега-3 кислот в качестве стандартного профилактического лечения после инфаркта миокарда обосновано результатами исследования GISSI-Prevenzione, преимущества заключаются в том, что терапия этиловыми эфирами омега-3 кислот в дополнение к статинам и другим профилактическим методам лечения улучшает соотношение экономической выгоды и эффективности лечения [19].

Профиль безопасности препарата представляется хорошо охарактеризованным. Наиболее частыми нежелательными явлениями (от общего ≥ 1/100 до < 1/10) являются желудочно-кишечные расстройства, включая вздутие живота, боли в животе, запоры, диарею, диспепсию, метеоризм, отрыжку, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, тошноту или рвоту. Омега-3-жирные кислоты следует применять с осторожностью у пациентов с известной чувствительностью или аллергией на рыбу. По последним данным оценки безопасности препарата в качестве выявленных рисков было включено «увеличение времени кровотечения у пациентов с геморрагическим диатезом или получающих лечение антикоагулянтами» и «увеличение печеночных ферментов, требующих мониторинга у пациентов с печенью» [20].

В исследовании с участием пациентов, перенесших инфаркт миокарда (GISSI-Prevenzione) зарегистрированы побочные эффекты, приводившие к прекращению терапии у 3,8% пациентов в группе препарата омега-3 кислот этиловые эфиры 90 и у 2,1% в группе витамина Е. Наиболее распространенными побочными эффектами были желудочно-кишечные расстройства и тошнота, 4,9% и 1,4% пациентов группы исследуемого препарата и 2,9% и 0,4% пациентов в группе витамин Е.

У всех 655 пациентов, получавших препарат этиловые эфиры омега-3 кислот по поводу гипертриглицеридемии, любые нежелательные явления (НЯ) произошли примерно у 30% субъектов, только 11 специфических НЯ возникали с частотой более 1%, наиболее распространенными НЯ на фоне лечения были отрыжка (4,4%) и изменение вкуса (4,1%), серьезные нежелательные явления наблюдались у 2,4% субъектов, четыре субъекта (0,6%) умерли (причинами смерти в общей популяции были: внезапная смерть, остановка сердца, инфаркт миокарда и самоубийство, данные исходы не были связаны с лечением препаратом этиловые эфиры омега-3 кислот).

8 основных исследований показали схожие профили безопасности. Единственной потенциально связанной с лекарственными препаратами лабораторной аномалией было умеренное повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) без одновременного повышения уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ).

В исследовании GISSI-P у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было отмечено снижение значений АЛТ и АСТ, что согласно оценке связано с восстановлением повреждений миокарда в данной группе пациентов.

Небольшое, но значительное увеличение времени кровотечения наблюдалось без каких-либо сообщений о проблемах с кровотечением во время клинических испытаний препарата омега-3 кислот этиловые эфиры 90 [16].

PT-OMG, капсулы, 1000 мг - воспроизведенный препарат омега-3 кислот этиловых эфиров 90, разработанный партнёром АО «Р-Фарм» Strides Pharma Science Limited, Индия. Он полностью соответствует по качественному и суммарному количественному составу действующих веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Омакор (владелец РУ - Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия), имея минимальные отличия в составе вспомогательных веществ. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием PT-OMG в сравнении с референтным препаратом Омакор, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата PT-OMG, капсулы 1000 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Омакор, капсулы 1000 мг (Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия).

В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата омега-3 кислот этиловые эфиры 90 позволит снизить цену и повысить доступность современной гиполипидемической терапии для коррекции гипертриглицеридемии и вторичной профилактики после инфаркта миокарда в составе комбинированной терапии.

## Ожидаемые показания к применению

Гипертриглицеридемия:

* эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности;
* эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статинами), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приёмом статинов.

Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

## Список литературы

1. Обрезан А.Г., Сережина Е.К., Шомин А.В. Гипертриглицеридемия. Аспекты эпидемиологии и этиопатогенеза (обзор литературы) // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 11, № 4. С. 14-21. DOI: <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2023-11-4-14-21>
2. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Aug;2(8):655-66. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8. Epub 2013 Dec 23. PMID: 24731657; PMCID: PMC4201123.
3. Nordestgaard L.T., Christoffersen M., Afzal S. et al. Triglycerides as a shared risk factor between dementia and atherosclerotic cardiovascular disease: a study of 125 727 individuals // Clin. Chem. 2021. Vol. 67, N 1. P. 245-255. DOI: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa269>
4. Toth P.P., Fazio S., Wong N.D. et al. Risk of cardiovascular events in patients with hypertriglyceridaemia: a review of real-world evidence // Diabetes Obes. Metab. 2020. Vol. 22, N 3. P. 279-289. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13921>
5. Электронный ресурс. Клинические рекомендации – Нарушения липидного обмена –2023-2024-2025 (15.02.2023) – Утверждены Минздрава РФ [1257\_kr23E78MZ.pdf - Яндекс Документы (yandex.ru)](https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1725478285&tld=ru&lang=ru&name=1257_kr23E78MZ.pdf&text=%D0%B3%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D1%86%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F%20%D0%BA%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%202023&url=http%3A%2F%2Fdisuria.ru%2F_ld%2F12%2F1257_kr23E78MZ.pdf&lr=213&mime=pdf&l10n=ru&type=touch&sign=992da46e7f5308614e931d2c5b4b0c9b&keyno=0&serpParams=tm%3D1725478285%26tld%3Dru%26lang%3Dru%26name%3D1257_kr23E78MZ.pdf%26text%3D%25D0%25B3%25D0%25B8%25D0%25BF%25D0%25B5%25D1%2580%25D1%2582%25D1%2580%25D0%25B8%25D0%25B3%25D0%25BB%25D0%25B8%25D1%2586%25D0%25B5%25D1%2580%25D0%25B8%25D0%25B4%25D0%25B5%25D0%25BC%25D0%25B8%25D1%258F%2B%25D0%25BA%25D0%25BB%25D0%25B8%25D0%25BD%25D0%25B8%25D1%2587%25D0%25B5%25D1%2581%25D0%25BA%25D0%25B8%25D0%25B5%2B%25D1%2580%25D0%25B5%25D0%25BA%25D0%25BE%25D0%25BC%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25B4%25D0%25B0%25D1%2586%25D0%25B8%25D0%25B8%2B2023%26url%3Dhttp%253A%2F%2Fdisuria.ru%2F_ld%2F12%2F1257_kr23E78MZ.pdf%26lr%3D213%26mime%3Dpdf%26l10n%3Dru%26type%3Dtouch%26sign%3D992da46e7f5308614e931d2c5b4b0c9b%26keyno%3D0)
6. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) // Евразийский кардиологический журнал. 2020. № 2. С. 6-29.
7. Karpov Y., Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia // Cardiovasc. Diabetol. 2015. Vol. 14. P. 115. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0268-2>
8. Miller M., Stone N.J., Ballantyne C., Bittner V., Criqui M.H., Ginsberg H.N. et al.; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. 2011. Vol. 123, N 20. P. 2292-2333.
9. Метельская В.А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ)//Профилактическая медицина. 2016. Т. 19. N. 1. P. 15-23.
10. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: A view from Framingham. Am J Cardiol. 1992. 70(19): H3-H9. doi:10.1016/0002-9149(92) 91083-g
11. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. New England Journal of Medicine. 2007. 357(13): 1301- 1310. doi:10.1056/nejmoa064278
12. Электронный ресурс. Клинические рекомендации – Нарушения липидного обмена –2023-2024-2025 (15.02.2023) – Утверждены Минздрава РФ [1257\_kr23E78MZ.pdf - Яндекс Документы (yandex.ru)](https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1725478285&tld=ru&lang=ru&name=1257_kr23E78MZ.pdf&text=%D0%B3%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D1%86%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F%20%D0%BA%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%202023&url=http%3A%2F%2Fdisuria.ru%2F_ld%2F12%2F1257_kr23E78MZ.pdf&lr=213&mime=pdf&l10n=ru&type=touch&sign=992da46e7f5308614e931d2c5b4b0c9b&keyno=0&serpParams=tm%3D1725478285%26tld%3Dru%26lang%3Dru%26name%3D1257_kr23E78MZ.pdf%26text%3D%25D0%25B3%25D0%25B8%25D0%25BF%25D0%25B5%25D1%2580%25D1%2582%25D1%2580%25D0%25B8%25D0%25B3%25D0%25BB%25D0%25B8%25D1%2586%25D0%25B5%25D1%2580%25D0%25B8%25D0%25B4%25D0%25B5%25D0%25BC%25D0%25B8%25D1%258F%2B%25D0%25BA%25D0%25BB%25D0%25B8%25D0%25BD%25D0%25B8%25D1%2587%25D0%25B5%25D1%2581%25D0%25BA%25D0%25B8%25D0%25B5%2B%25D1%2580%25D0%25B5%25D0%25BA%25D0%25BE%25D0%25BC%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25B4%25D0%25B0%25D1%2586%25D0%25B8%25D0%25B8%2B2023%26url%3Dhttp%253A%2F%2Fdisuria.ru%2F_ld%2F12%2F1257_kr23E78MZ.pdf%26lr%3D213%26mime%3Dpdf%26l10n%3Dru%26type%3Dtouch%26sign%3D992da46e7f5308614e931d2c5b4b0c9b%26keyno%3D0)
13. Bhatt DL et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia//New England Journal of Medicine. 2019. Vol. 380. N. 1. P. 11-22.
14. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=24aa2fa3-7805-4f97-9e7f-6dc08abf2bc7 [Государственный реестр лекарственных средств (minzdrav.gov.ru)](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=24aa2fa3-7805-4f97-9e7f-6dc08abf2bc7)
15. Bays H. Clinical overview of Omacor: a concentrated formulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids. Am J Cardiol. 2006 Aug 21;98(4A):71i-76i. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.029. Epub 2006 May 30. PMID: 16919519.
16. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-omacor.pdf> [Australian Public Assessment Report for Omega-3-acid ethyl esters 90 (tga.gov.au)](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-omacor.pdf)
17. Jialal I, Devaraj S, Huet BA, Traber M. GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999 Oct 30;354(9189):1554; author reply 1556-7. doi: 10.1016/s0140-6736(99)90191-5. PMID: 10551518.
18. [Омакор — инструкция по применению, дозы, побочные действия, описание препарата: капсулы, 1000 мг (rlsnet.ru)](https://www.rlsnet.ru/drugs/omakor-24756?ysclid=m0nyrhtf2c393880153) [www.rlsnet.ru/drugs/omakor-24756?ysclid=m0nyrhtf2c393880153](http://www.rlsnet.ru/drugs/omakor-24756?ysclid=m0nyrhtf2c393880153)
19. Rupp H. Omacor (prescription omega-3-acid ethyl esters 90): From severe rhythm disorders to hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul;26(7):675-90. doi: 10.1007/s12325-009-0045-2. Epub 2009 Jul 27. PMID: 19629408.
20. <https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2019/20190606143568/anx_143568_en.pdf> [Omega-3 EMEA/H/A-31/1464 (europa.eu)](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190606143568/anx_143568_en.pdf)

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

## Описание свойств исследуемого препарата

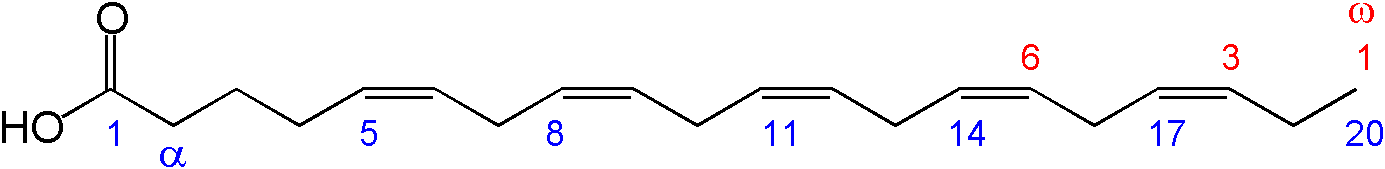
### Химическая формула

C22H34O2, этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты

C24H36O2, этиловый эфир докозагексаеновой кислоты

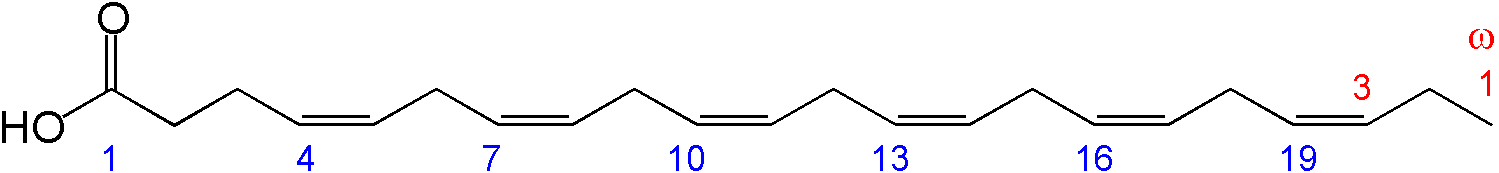
### Структурная формула

Рисунок ‑. Структурная формула этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты.



**Молекулярная масса:** 330,51 г/моль

Рисунок ‑. Структурная формула этилового эфира докозагексаеновой кислоты.



**Молекулярная масса:** 356,55 г/моль

### Физико-химические и фармацевтические свойства

Лекарственное вещество в виде масла инкапсулировано в мягкую желатиновую капсулу и представляет собой сумму омега-3-полиненасыщенных жирных кислот этиловых эфиров (включая антиоксидант α-токоферол 4 мг) – 1000 мг: этиловый эфир ЭПК в дозе 460 мг и этиловый эфир ДГК в дозе 380 мг – 840 мг [ЭПК/ДГК=1,2/1 – 90 %].

## Лекарственная форма

### Название лекарственной формы

Капсулы.

### Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат PT-OMG планируется выпускать в дозировке 1000 мг.

Мягкая, продолговатая, прозрачная желатиновая капсула, содержащая маслянистую жидкость бледно-желтого цвета с надписью ‘740’.

### Состав лекарственной формы

Таблица ‑. Состав готовой лекарственной формы препарата омега-3 кислот этиловые эфиры 90.

| **Компонент** | **Для дозировки**  **1000 мг** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:*  Сумма омега-3-ПНЖК этиловых эфиров  (включая α-токоферол)  ЭПК/ДГК=1,2/1 — 90%/ 840 мг: | |
| этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) | 465 мг |
| этиловый эфир докозагексаеновой кислоты (ДГК) | 375 мг |
| α-токоферол | 4 мг |
| *Оболочка капсулы* | |
| желатин | НД |
| глицерол | НД |
| среднецепочечные триглицериды | НД |
| *Белые чернила* |  |
| глазурь шеллак | НД |
| диоксид титана | НД |
| вода очищенная | НД |
| N-бутиловый спирт | НД |
| лецитин (соя) | НД |
| **Масса капсулы** | **НД** |

PT-OMG, капсулы, 1000 мг - воспроизведенный препарат омега-3 кислот этиловых эфиров 90, разработанный партнёром АО «Р-Фарм» Strides Pharma Science Limited, Индия. Он полностью соответствует по качественному и суммарному количественному составу действующих веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Омакор (владелец РУ - Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия), имея минимальные отличия в составе вспомогательных веществ.

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будет использоваться дозировка 1000 мг. Сопоставление составов PT-OMG (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Омакор (Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия) представлено в табл. 2-2. ниже.

Таблица ‑. Сопоставление составов препарата PT-OMG (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Омакор (Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия).

| **Компонент** | **Для дозировки**  **1000 мг** | |
| --- | --- | --- |
| **Омакор** | **PT-OMG** |
| *Действующее вещество:*  Сумма омега-3-ПНЖК этиловых эфиров  (включая α-токоферол)  ЭПК/ДГК=1,2/1 — 90% /840 мг: | | |
| этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) | 460 мг | 465 мг |
| этиловый эфир докозагексаеновой кислоты (ДГК) | 380 мг | 375 мг |
| α-токоферол | 4 мг | НД |
| *Оболочка капсулы* | | |
| желатин | 293 мг | НД |
| глицерол | 135 мг | НД |
| вода ощищенная | q.s. | - |
| среднецепочечные триглицериды | - | НД |
| *Белые чернила* |  |  |
| глазурь шеллак | **-** | НД |
| диоксид титана | **-** | НД |
| вода очищенная | **-** | НД |
| N-бутиловый спирт | **--** | НД |
| лецитин (соя) | **-** | НД |
| симетикон | **-** | НД |
| **Масса капсулы** | **НД** | **НД** |

Для доказательства эквивалентности препарата PT-OMG были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Омакор (Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия) в дозировке 1000 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 50 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 500 мл.

Для испытания использовали четыре среды растворения: 0,4% раствор натрия лаурилсульфата (среда по НД), солнокислый буферный раствор pH 1,2, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 10, 15, 20, 30, 45 мин выполняли методом ВЭЖК.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, в среде по НД (0,4% раствор натрия лаурилсульфата) наблюдалось высвобождение более 85 % действующего вещества в течение 15 минут, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»). Также, после математической оценки определения фактора подобия, установлено, что кинетика растворения эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата в средах ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. По результатам исследования в среде солянокислый буферный раствор рН 1,2 оценить эквивалентность математически невозможно в связи с отсутствием растворимости действующего вещества в этой среде, что обусловлено природой действующего вещества: растворы, содержащие эверолимус, при данном значении рН нестабильны. Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата PT-OMG, капсулы, 10 мг в сравнении с препаратом Омакор, капсулы, 10 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося основного**  **вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **PT-OMG**  **(серия 010822)** | **Омакор**  **(серия SEHE7)** |
| 0,4% раствор натрия лаурилсульфата (среда НД) | 10 | 85 | 90 |
| 15 | 91 | 94 |
| 20 | 93 | 96 |
| 30 | 94 | 98 |
| 45 | 95 | 97 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Подобно без математической обработки** | |
| Буферный раствор с pH 1,2 | 10 | 7 | 7 |
| 15 | 5 | 5 |
| 20 | 2 | 3 |
| 30 | 2 | 2 |
| 45 | 1 | 1 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Не применимо** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10 | 63 | 62 |
| 15 | 68 | 69 |
| 20 | 69 | 70 |
| 30 | 69 | 70 |
| 45 | 69 | 69 |
| ***фактор подобия f2*** | | **94** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 10 | 57 | 56 |
| 15 | 62 | 60 |
| 20 | 62 | 60 |
| 30 | 62 | 59 |
| 45 | 61 | 59 |
| ***фактор подобия f2*** | | **82** | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов PT-OMG и Омакорв дозировке 10 мг в 0,4% растворе натрия лаурилсульфата.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов PT-OMG и Омакорв дозировке 10 мг в буферном растворе с pH 1,2.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов PT-OMG и Омакорв дозировке 10 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов PT-OMG и Омакорв дозировке 10 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

Таким образом, по результатам проведения ТСКР препаратов PT-OMG (АО «Р-Фарм») и Омакор (Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия) в дозировке 1000 мг показана эквивалентность растворения для 3-х из 4-х сред растворения, что подтверждает эквивалентную кинетику растворения препаратов и позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов.

### Форма выпуска

Мягкие капсулы, 1000 мг.

Белый непрозрачный контейнер из полиэтилена высокой плотности с белой непрозрачной завинчивающейся крышкой из полиэтилена высокой плотности с индукционной герметизацией. Каждый флакон содержит 20, 28, 100 и 120 капсул.

## Правила хранения и обращения

### Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 30 ºС.

### Срок годности

3 года. Срок годности вскрытой упаковки 120 дней.

### Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

### Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «ОМЕГА-3 КИСЛОТ ЭТИЛОВЫЕ ЭФИРЫ 90 капсулы 10 мг» производства АО «ОРТАТ», Российская Федерация и препарата сравнения «ОМАКОР капсулы 10 мг» производства Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия», от 16 сентября 2022 г.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Доклинических исследований препарата PT-OMG, капсулы 1000 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат PT-OMG (АО «Р-Фарм», Россия), представляет собой воспроизведенный препарат омега-3 кислот этиловые эфиры 90, который полностью соответствует по качественному и суммарному количественному составу действующих веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Омакор (владелец РУ - Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия), имея минимальные отличия в составе вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата PT-OMG были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата этиловые эфиры омега-3 кислот 90. Поскольку лекарственный препарат PT-OMG является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения этиловых эфиров омега-3 кислот было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства препарата.

Омега-3-кислоты этиловые эфиры 90 – это препарат, полученный из рыбьего жира и представленный в капсуле для приема внутрь. Он содержит минимум 90% омега-3-этиловых эфиров. Основными компонентами являются этиловый эфир ЭПК и этиловый эфир ДГК. Омега-3 жирные кислоты являются незаменимыми жирными кислотами.

Первичные фармакологические данные были в основном в форме публикаций, и были трудности в экстраполяции данных на клиническую ситуацию. Опубликованные исследования, в которых использовались модели ишемии-индуцированной аритмии, предоставили доказательства кардиопротекторной, антиаритмической активности омега-3 жирных кислот, хотя дозы, использованные в исследованиях на животных, были выше предложенной клинической дозы.

Возможные механизмы, участвующие в кардиопротекторной активности, включают блокирование нескольких сердечных ионных каналов (токи Na+, K+ и L-типа Ca2+) и повышенное содержание саркоплазматического Ca2+. Возможные механизмы, участвующие в гиполипидемической активности, включают ингибирование активности диацилглицеролацилтрансферазы, вмешательство в сборку и/или секрецию липопротеинов ЛПОНП, повышенное митохондриальное бета-окисление жирных кислот в печени, повышенное внутриклеточное разложение аполипопротеидов и снижение липогенеза в печени.

Этиловые эфиры омега-3 кислот снижают синтез триглицеридов в печени, что связано с тем, что ЭПК и ДГК являются менее активными субстратами для ферментов, ответственных за синтез триглицеридов, и они ингибируют этерификацию других жирных кислот. Снижению концентрации триглицеридов также способствует усиление β-окисления жирных кислот в пероксисомах печени, за счет чего снижается количество свободных жирных кислот, доступных для синтеза триглицеридов. Ингибирование этого синтеза снижает уровень ЛПОНП.

По результатам проведенных доклинических исследований препарата этиловые эфиры омега-3 кислот не выявлено неблагоприятного воздействие на функцию жизненно важных систем и органов. На параметры ЭКГ, измеренные в 28-дневных, 90-дневных и 52-недельных исследованиях на собаках, лечение не повлияло. Литературные данные показали, что собаки были защищены от фибрилляции желудочков с помощью ЭПК или ДГК без существенных изменений частоты сердечных сокращений, интервала PR или интервала QTc.

Омега-3 и омега-6 жирные кислоты превращаются в эйкозаноиды разных рядов, а эйкозаноиды разных рядов обладают разной биологической активностью. Таким образом, можно ожидать, что употребление препарата этиловые эфиры омега-3 кислот будет влиять на биологическую активность, в которой эйкозаноиды играют роль, в частности, на свертываемость крови. Однако, несмотря на то, что рыбий жир/омега-3 жирные кислоты в целом снижали выработку тромбоксана А2 и агрегацию тромбоцитов, влияние на свертываемость крови в доклинических исследованиях, как правило, наблюдалось только при высоких дозах.

Опубликованные исследования выявили в целом благоприятное влияние рыбьего жира/омега-3 жирных кислот на атеросклероз, артериальное давление, секрецию инсулина и диабет, воспаление, иммунные реакции, противоопухолевую активность и метаболизм костей. Хотя антитромботические, антигипертензивные и антиатеросклеротические эффекты не всегда наблюдаются постоянно, они могут способствовать антиаритмическим эффектам.

Из-за природы продукта и особенности его метаболизма не было возможности измерить значения стандартных фармакокинетических параметров, таких как AUC и Cmax: омега-3 жирные кислоты не метаболизируются, как стандартные фармацевтические препараты, а включаются в клеточные мембраны, эйкозаноиды и в запасы липидов в организме. Пищевые жиры обладают высокой степнью абсорбции и всасываются в виде хиломикронов (крупных липопротеинов), которые образуются в энтероцитах и высвобождаются в лимфу, а затем в кровь, когда грудной проток соединяется с системным кровообращением. Новообразованные хиломикроны обычно состоят в основном из триглицеридов (около 85%), а также холестерина и холестериловых эфиров. Фермент липопротеинлипаза, обнаруженный на капиллярных эндотелиальных клетках в жировой ткани, скелетных и сердечных мышцах, а также в печени, высвобождает триглицериды, а оставшийся остаток хиломикрона транспортируется в печень, где он разлагается. Таким образом, после абсорбции и гидролиза ЭПК и ДГК, высвобождаемые из эфиров, попадают в липидный пул организма и распределяются, накапливаются, метаболизируются и используются в качестве источника энергии, как и любой другой пищевой жир.

Токсикокинетические данные на крысах, собаках и кроликах показали, что после повторного введения препарата этиловые эфиры омега-3 кислот концентрации ЭПК и ДГК в плазме крови (в виде триглицеридов) увеличивались дозозависимо, в то время как концентрации арахидоновой кислоты дозозависимо снижались.

Поскольку данные о лекарственных взаимодействиях не были представлены, необходимо будет опираться на клинические данные для определения безопасности применения препарата этиловые эфиры омега-3 кислот с другими препаратами.

Проведены исследования пероральной токсичности при повторных дозах продолжительностью до 52 недель на крысах и собаках, а также 13-недельное исследование по определению диапазона пероральных доз на мышах. Влияние на липидные показатели было обусловлено первичной фармакологической активностью продукта. Не было никаких доказательств какой-либо важной токсичности для органов-мишеней. Основным токсическим эффектом были изменения кожи, которые, вероятно, были вызваны недостатком омега-6 жирных кислот. В исследованиях токсичности/канцерогенности были зафиксированы некоторые незначительные изменения, которые, по-видимому, были связаны с липидной природой продукта: увеличение частоты вакуолизации гепатоцитов, вакуолизации почечных канальцев, пигментации в некоторых органах, а также пенистых и/или пигментированных гистиоцитов и холестериновых гранулем в легких. Другие признаки включали билиарную пролиферацию и адренокортикальную вакуолацию, но были незначительной степени тяжести. Дозы «без эффекта» в 52-недельных исследованиях на крысах и собаках составляли 2000 и 1000 мг/кг/день соответственно.

## Доклиническая фармакология

### Механизм действия

Этиловые эфиры омега-3 кислот представляют собой этиловые эфиры длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот с содержанием ЭПК и ДГК не менее 85% и соотношением ЭПК к ДГК от 0,9 до 1,5. Эти продукты содержат от 18 до 22 атомов углерода и различное количество двойных связей, первая из которых находится в положении n-3. Поэтому омега-3 жирные кислоты также называют n-3 полиненасыщенными жирными кислотами (n-3 ПНЖК). Они являются незаменимыми жирными кислотами и должны быть получены из рациона. Терапевтический эффект омега-3 жирных кислот объясняется их возможным участием в эйкозаноидном балансе, липидном обмене и клеточных мембранах. Они также ингибируют синтез ЛПОНП в печени, что снижает концентрацию триглицеридов [3].

### Первичная фармакодинамика

Омега-3 жирные кислоты относятся к незаменимым жирным кислотам, поскольку они не синтезируются организмом в количествах, достаточных для удовлетворения потребностей. ЭПК и ДГК естественным образом содержатся в жирной рыбе. Таким образом, фармакодинамические (ФД) эффекты омега-3 жирных кислот будут в основном связаны с биохимическими свойствами, присущими встречающимся в природе ЭПК и ДГК. [1].

#### Первичная фармакодинамика *in vivo*

*Показание к применению после инфаркта миокарда*

По данному показанию проведены исследования, с использованием модели ишемии-индуцированной аритмии (в основном *in vivo*), которые предоставили доказательства кардиопротекторной, антиаритмической активности омега-3 жирных кислот.

Представленные исследования *in vivo* были проведены двумя исследовательскими группами: первая группа изучала крыс, у которых ДГК, а не ЭПК показала эффективность [4], а вторая группа изучала собак, у которых показали эффективность и ЭПК, и ДГК [5].

В исследовании *in vivo* рацион был дополнен этиловым эфиром ЭПК, этиловым эфиром ДГК или смесью этиловых эфиров омега-3 жирных кислот, животных кормили в неограниченном количестве, достигая доз до 450 мг/кг/день тестируемой жирной кислоты. В пересчете на мг/кг эта доза значительно выше, чем рекомендуемая клиническая доза омега-3 жирных кислот в 1 г/сут для показаний к применению после инфаркта миокарда (1 г/сут соответствует 14,3 мг/кг/сут для человека весом 70 кг).

В исследовании на собаках использовались внутривенные (IV) инфузии либо смесей жирных кислот, либо отдельных жирных кислот, что может не отражать клиническую ситуацию, при которой жирные кислоты плазмы в основном находятся в форме триглицеридов, нельзя сказать определенно, повлияет ли эта разница на первичный фармакологический эффект сердечно-сосудистой системы. При введении ЭПК и ДГК (в виде отдельных жирных кислот) собаке были достигнуты концентрации в плазме крови 323 и 546 нмоль/мл ЭПК и ДГК соответственно. Проведено фармакокинетическое исследовании, в котором здоровым добровольцам давали смесь рыбьего жира (3 г/день, в капсулах под названием «Ameu» или «MaxEPA») в течение 4 недель. Смесь рыбьего жира включала суточные дозы ЭПК (510-600 мг) и ДГК (330-510 мг), то есть лишь немного выше, чем дозы ЭПК и ДГК, которые получали бы пациенты, получавшие 1 г препарата в день (около 460 мг ЭПК в день и около 380 мг ДГК в день). В этом исследовании анализ жирных кислот показал максимальные концентрации ЭПК в плазме крови 5,5-7,7 мг/дл (≈170-230 мкМ), в зависимости от применяемой формы, и ДГК 8,9-9,8 мг/дл (≈ 250-270 мкМ) [6].

Хотя сравнения не основаны на концентрациях свободных жирных кислот, эти значения максимальных концентраций ЭПК/ДГК в плазме крови человека составляют около половины концентраций в плазме крови, полученных в исследовании на собаках, что привело к защите от фибрилляции желудочков у более 70% собак.

*Показание к применению триглицеридемия*

Первичное фармакологическое исследование на крысах, в котором эфиры омега-3 жирных кислот вводились с пищей, а не желудочным путем, продемонстрировало снижение триглицеридов плазмы, общего холестерина и фосфолипидов, связанное с дозой.

В большинстве исследований повторных доз также наблюдалось дозозависимое снижение общего липидов сыворотки/плазмы, триглицеридов, общего холестерина и фосфолипидов. Также есть данные опубликованных исследований о том, что повторное введение рыбьего жира или отдельных омега-3 жирных кислот, ЭПК и ДГК (или их этиловых эфиров) из рыбьего жира (либо в рацион, либо через зонд) снижает уровень триглицеридов и холестерина в плазме. В исследовании, которое наиболее точно имитировало предполагаемое использование эфиров омега-3 жирных кислот у людей, ЭПК или ДГК вводили перорально крысам в дозе 1000 мг/кг/день в течение 3 месяцев [7]. Как ЭПК, так и ДГК снижали концентрацию холестерина в плазме крови, а ЭПК снижала уровень триглицеридов в плазме. Влияние на фракции липопротеинов было изучено менее широко, и результаты были более вариабельными, но в некоторых исследованиях наблюдалось снижение ЛПОНП, ЛПНП и/или ЛПВП. Было обнаружено, что в изолированных гепатоцитах различных видов ЭПК (а в некоторых случаях и ДГК) снижает секрецию триглицеридов ЛПОНП и/или белков АпоВ [8].

Исследования на изолированной перфузированной печени крысы также показали, что ЭПК или ЭПК+ДГК снижают секрецию триглицерида ЛПОНП по сравнению с олеиновой кислотой [9]. Снижение уровня ЛПОНП в плазме наблюдалось в некоторых исследованиях *in vivo* [10].

В 3-недельном первичном фармакологическом исследовании, проведенном на крысах, значительное снижение липидных показателей плазмы наблюдалось при дозе эфиров омега-3 жирных кислот 1,3 г/100 г корма, что соответствовало 900-1300 мг/кг/сут. В 52-недельном исследовании токсичности на крысах наблюдалось значительное снижение как триглицеридов, так и холестерина при дозе 2000 мг/кг/день. В 52-недельном исследовании на собаках (анализ статистических различий не проводился) наблюдалось снижение уровня триглицеридов (только у самок) и холестерина при дозе 1000 мг/кг/день. Уровень холестерина и триглицеридов в плазме крови был снижен в исследовании при дозах ЭПК или ДГК 1000 мг/кг/день [7]. Предлагаемая доза эфиров омега-3 жирных кислот для лечения гипертриглицеридемии составляет 2 г/сут, что соответствует 29 мг/кг/сут для человека весом 70 кг, но может быть увеличена до 4 г/сут или 57 мг/кг/сут для человека весом 70 кг. Самая низкая доза, протестированная в первичном фармакологическом исследовании на крысах, составила 0,6 г/100 г корма, что соответствовало 400-600 мг/кг/день. Снижение уровня триглицеридов в этой дозе было незначительным (снижение на 18%). Более низкие дозы были протестированы в исследованиях токсичности повторных доз на крысах, при этом 100 мг/кг/день была самой низкой испытанной дозой (52-недельное исследование); При приеме этой дозы снижение среднего уровня триглицеридов в плазме крови было незначительным, но все же было значительным (25% у мужчин и 27% у женщин). Более низкие дозы были протестированы на собаках, самая низкая доза составила 50 мг/кг/сут (28-дневные и 90-дневные исследования и 52-недельное исследование). При приеме этой дозы не наблюдалось последовательного снижения уровня триглицеридов или холестерина в плазме крови.

Согласно проведенным исследованиям, значительное снижение уровня триглицеридов в плазме крови было достигнуто только при дозах омега-3 жирных кислот, которые превышали предложенные для клинического использования (значительно превышали для расчета на основе мг/кг). Более низкие дозы достигали экспозиции, приближенной к ожидаемым клиническим экспозициям, но вызывали лишь небольшое, незначительное снижение уровня триглицеридов в плазме крови. Таким образом, гиполипидемический эффект у экспериментальных животных не был продемонстрирован в предложенных клинических дозах. Подтверждение эффективности по показаниям к снижению триглицеридоввыводы основано на клинических данных [1].

#### Первичная фармакодинамика *in vitro*

*Показание к применению после инфаркта миокарда*

Исследования *in vitro* позволили получить некоторое представление о механизмах, лежащих в основе антиаритмических эффектов омега-3 жирных кислот. Было обнаружено, что как ЭПК, так и ДГК являются блокаторами нескольких сердечных ионных каналов, включая деполяризующий ток натрия (Na+), реполяризующий переходный ток калия (K+) и ток кальция L-типа (Ca2+). Кроме того, ЭПК и ДГК (5 мкМ) увеличивали содержание саркоплазматического Ca2+, но высвобождение Ca2+ из саркоплазматического ретикулума снижалось за счет ЭПК (>10 мкМ). Концентрации свободных ЭПК и ДГК, необходимые для этих эффектов, на ионные токи и содержание и высвобождение Ca2+ саркоплазматического ретикулума находились в низком микромолярном диапазоне.

Данные вышеупомянутого клинического исследования показали, что концентрации в плазме крови выше этого уровня достигаются клинически при дозе, аналогичной предложенной клинической дозе для показания к лечению аритмии. Кроме того, считается, что более высокие концентрации омега-3 жирных кислот достигаются локально в клеточной мембране, чем те, которые свободно обнаруживаются в плазме. Другие эффекты омега-3 жирных кислот, которые обсуждаются в разделе «Вторичная фармакодинамика», хотя и не всегда наблюдаются последовательно, также могут способствовать антиаритмическим эффектам. К ним относятся антитромботические эффекты, антигипертензивные эффекты и антиатеросклеротические эффекты.

*Показание к применению триглицеридемия*

В исследованиях *in vitro* были изучены возможные механизмы гиполипидемической активности омега-3 жирных кислот, которые включают ингибирование активности диацилглицеринацилтрансферазы (фермента, катализирующего заключительный этап синтеза триглицеридов), вмешательство в сборку и/или секрецию липопротеинов ЛПОНП, повышенное бета-окисление митохондрий печени жирных кислот и последующее снижение доступности жирных кислот для синтеза триглицеридов, усиление внутриклеточной деградации аполипопротеидов и снижение липогенеза в печени.

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

Циклооксигеназа превращает арахидоновую кислоту в простагландины, простациклины и тромбоксаны 2-й серии и ЭПК в 3-ю серию. Аналогичным образом, липоксигеназа превращает арахидоновую кислоту в лейкотриены 4-й серии, а ЭПК – в 5-ю серию. Это продемонстрировано *in vitro* для ЭПК [11].

Также продемонстрирована выработка PGI3 у крыс, которых кормили рыбьим жиром. ЭПК ингибирует метаболизм арахидоната в циклооксигеназном пути, и это ингибирование является конкурентным [12].

Учитывая, что эйкозаноиды разных рядов имеют различную биологическую активность, можно ожидать, что употребление эфиров омега-3 жирных кислот повлияет на биологическую активность, в которой играют роль эйкозаноиды. Например, изменения в паттернах эйкозаноидов могут влиять на свертываемость крови через изменения в регуляции функции тромбоцитов. Показано, что ЭПК и ДГК конкурируют с арахидоновой кислотой в снижении продукции тромбоксана А2 (эйкозаноида, образованного из арахидоновой кислоты, который стимулирует агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию) в отмытых тромбоцитах человека [13].

Тромбоксан А3 (слабый агрегатор) был образован из ЭПК. Снижение тромбоксана А2 тромбоцитов (или В2, стабильного метаболита тромбоксана А2) и агрегации тромбоцитов было продемонстрировано у крыс, получавших этиловые эфиры ЭПК и ДГК [14].

Тем не менее, не было согласованных результатов в отношении агрегации тромбоцитов в исследованиях токсичности повторных доз, в 28-дневных исследованиях на крысах и собаках. Кроме того, снижение тромбоксана B2 и агрегации тромбоцитов, наблюдаемое [14], не привело к антитромботическому эффекту в модели петли аорты, возможно, из-за сложных гомеостатических механизмов, участвующих в контроле свертываемости крови. Таким образом, простациклин противостоит действию тромбоксана, и снижение этого эйкозаноида может поддерживать постоянную агрегацию тромбоцитов в условиях сниженного тромбоксана. У крыс наблюдалось снижение уровня простациклина в аорте после приема пищевых добавок этилового эфира ЭПК или ДГК [15].

Согласно общим данным проведенных исследований влияние ЭПК и ДГК на агрегацию тромбоцитов и антитромботические эффекты не наблюдалось последовательно, хотя у собак и обезьян отмечалось увеличение времени кровотечения [16,17].

Рыбий жир/омега-3 жирные кислоты продемонстрировали некоторый потенциал в предотвращении атеросклеротических поражений у различных видов, включая крыс [15], собак [16] и свиней [18], но не мышей [15]. Снижение уровня липидов в плазме крови и влияние на функцию тромбоцитов и эндотелий могут способствовать антиатеросклеротическому эффекту. Тем не менее, результаты варьировались в зависимости от животной модели, дозы и других экспериментальных условий: ДГК не была эффективна в мышиной модели тяжелой гиперхолестеринемии [15], а этиловые эфиры ЭПК + ДГК не были эффективны в исследовании, изучающем атеросклероз в трансплантатах головных вен у обезьян [17].

В различных моделях гипертензии у крыс рыбий жир/омега-3 жирные кислоты проявляли умеренную, антигипертензивную активность [19,20].

Снижение уровня тромбоксана А2 в сыворотке крови и аорте, мощного сосудосуживающего средства, может способствовать этому эффекту. Согласно данным исследования не наблюдали влияния пищевых добавок с ЭПК на систолическое артериальное давление у нормотензивных крыс [21].

Рыбий жир/омега-3 жирные кислоты обычно приводили к улучшению различных параметров, связанных с уровнем глюкозы в крови у крыс и мышей с моделями сахарного диабета 2 типа [22], но оказались неэффективными в моделях недостаточности инсулина [23]. Механизмы, которые могут способствовать улучшениям, наблюдаемым в моделях диабета 2 типа, включают повышенную стимуляцию глюкозой секреции инсулина и эндотелий-зависимую вазорелаксацию. Известно, что эйкозаноиды играют роль в регуляции воспаления, и поэтому можно ожидать влияния рыбьего жира/омега-3 жирных кислот на синтез/уровни медиаторов воспаления (таких как оксид азота, фактор некроза опухоли α (TNFα) и интерлейкин 1α), а также могут влиять на процесс воспаления, например, снижение почечной недостаточности, наблюдаемое в модели системного эритрематоза волчанки у мышей [24].

Также известно, что эйкозаноиды играют роль в регуляции иммунной функции, и поэтому можно ожидать влияния рыбьего жира/омега-3 жирных кислот на иммунную функцию (например, повышенная продукция IL-2 и пролиферативные реакции на митогены Т-клеток, как это было замечено [25].

Ряд исследований *in vitro* и *in vivo*, посвященных различным типам опухолей, показал противоопухолевую активность омега-3 жирных кислот [26-29].

Одно исследование показало противоположный эффект, стимуляцию роста меланомы у мышей, но в этом исследовании использовался необычный подкожный путь, а не пероральный способ введения [30].

Возможные механизмы этих эффектов на рост опухоли неясны, но могут включать изменения в простаноидах (особенно с ангиогенной активностью), перекисном окислении липидов, иммунной функции и внутриклеточном Ca2+. Учитывая роль простагландина Е2 в резорбции костей, можно ожидать влияния рыбьего жира/омега-3 жирных кислот на метаболизм костей. Действительно, исследования как *in vitro*, так и *in vivo* продемонстрировали благоприятное влияние на гомеостаз кальция и/или фосфора, резорбцию костей, костную массу, плотность костей и/или восприимчивость к переломам [31,32].

Тем не менее, следует отметить, что модели *in vivo* были моделями дефицита эстрогена или диабетической остеопении, и в одном этиловом эфире положительный эффект наблюдался только у животных, которых кормили диетой с низким содержанием кальция [33].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

Направленных фармакологических исследований безопасности эфиров омега-3 жирных кислот не проводилось, однако по инфрмации из других проведенных исследований не получено данных, которые могли бы свидетельствовать о том, что прием эфиров омега-3 жирных кислот может оказывать неблагоприятное воздействие на функции систем жизненно важных органов. Сообщается только об исследованиях влияния на сердечно-сосудистую систему: частота сердечных сокращений и параметры электрокардиограммы (ЭКГ) были оценены в 28-дневных, 90-дневных и 52-недельных исследованиях на собаках, и во всех исследованиях они не были затронуты лечением. Кроме того, в опубликованном исследовании с использованием модели ишемии, показано, что после внутривенного введения ЭПК для достижения концентрации в плазме 323 нмоль/мл или ДГК для достижения концентрации 546 нмоль/мл, 5 из 7 собак (ЭПК) или 6 из 8 собак (ДГК) были защищены от фибрилляции желудочков без существенных изменений частоты сердечных сокращений, интервалов PR или QTc [34].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Данные о лекарственных взаимодействиях при доклинических исследованиях не были представлены, для определения безопасности применения этиловых эфиров омега-3 кислот с другими препаратами необходимо опираться на клинические данные [1].

## Доклиническая фармакокинетика

Все фармакокинетические исследования проводились на крысах, но токсикокинетические данные были собраны при применении у собак и кроликов, а также крыс. Литературные данные и информация, представленная в клиническом обзоре по референтному препарату Омакор, касающаяся фармакокинетики омега-3 жирных кислот и их сложных эфиров, предполагают, что метаболизм жиров будет схожим у разных видов животных.

Из-за природы продукта и особенности его метаболизма не было возможности измерить значимые значения для стандартных фармакокинетических параметров, таких AUC и Cmax. В целом, пищевые жиры всасываются в виде хиломикронов (крупных липопротеинов), которые образуются в энтероцитах и высвобождаются в лимфу, а затем в кровь, когда грудной проток соединяется с системным кровообращением. Новообразованные хиломикроны обычно состоят в основном из триглицеридов (около 85%), а также холестерина и холестериловых эфиров. Фермент липопротеинлипаза, обнаруженный на капиллярных эндотелиальных клетках в жировой ткани, скелетных и сердечных мышцах, а также в печени, высвобождает триглицериды, а оставшийся остаток хиломикрона транспортируется в печень, где он разлагается.

**3.2.1. Всасывание**

Согласно данным по абсорбции жиров, ЭПК и ДГК всасываются в основном через лимфу. Этиловые эфиры ЭПК и ДГК гидролизуются во время всасывания из тонкой кишки и повторно этерифицируются в основном в триглицериды для транспорта в хиломикронах лимфы [35].

В исследованиях доказана высокая степень абсорбции жирных кислот рыбьего жира, вводимых перорально крысам [36]. Также были получены дополнительные доказательства высокой биодоступности при пероральном приеме из исследования, в котором менее 10% дозы этилового эфира ЭПК или этилового эфира ДГК, меченного радиоактивным углеродом (14C), выводилось с фекалиями в течение 7 дней.

**3.2.2. Распределение**

Согласно опубликованным данным значительная часть поглощенной радиоактивности (14C-EPA, 14C-DHA и метаболиты) присутствовала в печени в течение первых 24 часов после приема дозы. В исследованиях *in vivo* фосфолипиды были основной меченой радиоактивной липидной фракцией печени после введения крысам меченых радиоактивными метками ЭПК или ДГК [35].

В постабсорбционном состоянии ЛПОНП, вырабатываемые печенью из свободных жирных кислот, являются основным источником триглицеридов плазмы. Как только полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты усваиваются, их влияние на липидный обмен не определяется пищевым источником [36].

Таким образом, после абсорбции и гидролиза ЭПК и ДГК, высвобождаемые из эфиров, попадают в липидный пул организма и распределяются, накапливаются, метаболизируются и используются в качестве источника энергии, как и любой другой пищевой жир.

**3.2.4. Метаболизм**

Как отмечалось выше, липопротеинлипаза высвобождает триглицериды из циркулирующих хиломикронов. Действительно, было обнаружено, что ЭПК быстро поглощается тканями: в течение 240 минут после введения хиломикронов, обогащенных 14C-EPA, в яремную вену крыс 98% радиоактивности было выведено из кровообращения.

Как нормальные жировые составляющие рациона, ЭПК, ДГК и другие омега-3 жирные кислоты, входящие в состав эфиров омега-3 кислот, в основном подвергаются окислению, обычно в митохондриях и пероксисомах, чтобы обеспечить клетки энергией, но некоторые из них функционируют как субстраты для производства эйкозаноидов [37], а некоторые образуют структурные компоненты мембран (в форме фосфолипидов). То есть омега-3 жирные кислоты не метаболизируются, как стандартные фармацевтические препараты, а включаются в клеточные мембраны, эйкозаноиды и в запасы липидов в организме).

Действительно, когда 14C-EPA-Co-enzymeА (КоА) инкубировали с митохондриальной фракцией печени крысы, его метаболизировали путем бета-окисления, в результате которого образуется ацетил-КоА, входная молекула для цикла Кребса [38].

Было отмечено, что активность очищенной ацетил-КоА-дегидрогеназы из печени крыс для ЭПК составляла 139 Ед/г при пероксисомальном β-окислении и 549 Ед/г при митохондриальном β-окислении, что позволяет предположить, что печеночные пероксисомы играют количественно значимую роль в окислении ЭПК вместе с митохондриями [39].

**3.2.5. Выведение**

Учитывая физиологическую роль жирных кислот в организме, можно ожидать, что они не будут быстро выведены. Исследования фекальных выделений подтверждают это ожидание. Кроме того, учитывая их метаболизм, можно ожидать, что небольшое количество жирных кислот будет выведено из организма в неизменном виде. Токсикокинетические данные нескольких токсикокинетических исследований (52-недельные исследования на крысах и 28 и 90-дневные исследования на собаках, исследование канцерогенности мышей и исследование по определению диапазона развития эмбрионального эмбриона кролика (13 дней) показали, что после повторного введения этиловых эфиров омага-3 кислот, концентрации ЭПК и ДГК в плазме крови (предположительно в основном в форме триглицеридов) увеличивались в зависимости от дозы, в то время как концентрации арахидоновой кислоты снижались в зависимости от дозы. Небольшое дозозависимое увеличение докозапентаеновой кислоты (метаболита ЭПК и ДГК) также наблюдалось при измерении этой жирной кислоты (исследования на собаках). При измерении концентраций групп жирных кислот (исследования на мышах и крысах) наблюдалось увеличение концентраций полиненасыщенных n-3 жирных кислот, связанное с дозой, и снижение концентраций мононенасыщенных жирных кислот и полиненасыщенных n-6 жирных кислот. Ожидается, что некоторое количество ЭПК и ДГК будет присутствовать в организме всех видов из пищевых источников, причем их уровни зависят от состава рациона. Действительно, анализ жирных кислот выявил низкие уровни этих кислот в плазме контрольных животных в исследованиях токсичности [1].

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Предлагается совместный прием этиловых эфиров омега-3 жирных кислот с другими стандартными препаратами (например, статинами, антитромбоцитарными препаратами, бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) при показаниях после инфаркта миокарда, а также в комбинации со статинами при гипертриглицеридемии IIb/III типа. Учитывая природу продукта, некоторые лекарственные взаимодействия, которые могут произойти со стандартными фармацевтическими препаратами, не ожидаются при лечении этиловыми эфирами омега-3 жирных кислот. Тем не менее, некоторые формы взаимодействия могут быть возможны, и необходимо полагаться на клинические данные для определения безопасности применения эфиров омега-3 жирных кислот с другими препаратами, особенно с препаратами, снижающими свертываемость крови [1].

## Токсикологические исследования

Общим наблюдением в исследованиях токсичности было снижение уровня липидов в плазме крови, сделан вывод, что данное снижение объяснеяет фармакологическую активность препарата, которая обсуждена далее в разделе.

### Токсичность при однократном введении

Исследований острой токсичности препарата этиловые эфиры омега-3 жирных, кислот не проводилось по причине их низкой токсичности. Однако были проведены 4х-недельные, 13-недельные и 52-недельные исследования токсичности многократных доз, генетические исследования и исследования канцерогенности на крысах и собаках по стандарту IND [40].

### Токсичность при многократном введении

Токсичность этиловых эфиров омега-3 кислот изучалась в 28-дневном исследовании у крыс с использованием доз 200 и 4000 мг/кг/сут. Исследование не включало контрольные группы и оценивало только группы, получавшие высокие дозы этиловых эфиров омега-3 кислот по гистопатологии. В 28-дневном исследовании токсичности воздействие AUC ЭПК и ДГК (основных ингредиентов общего содержания этиловых эфиров омега-3 кислот) было выше на 28-й день, чем на 1-й день, самцы крыс подвергались более высокому воздействию ДГК, чем самки крыс, и лекарство накапливается с течением времени.

Органами-мишенями токсичности при применении обоих препарата этиловые эфиры омега-3 кислот были печень (воспаление), почки (воспаление) и глаза (очаговая дегенерация сетчатки легкой степени тяжести у 1/10 самок крыс).

Максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL) в 4-недельном исследовании пероральной токсичности на крысах, составляет 200 мг/кг/сут (1200 мг/м2/сут), что обеспечивает запас прочности примерно в 0,5 раза для человека при рекомендуемой дозе 3600 мг/сут (60 мг/кг/сут или 2220 мг/м2/сут, при условии 60 кг субъекта) на основе площади поверхности тела. Дозировка эфиров омега-3 кислот, которая привела к смертности у 1 из 6 животных, и изменениям печени, почек и глаз (у обоих полов), а также в мочевом пузыре (у самок), обеспечивает запас прочности примерно в 10 раз для человека при рекомендуемой дозе 3600 мг/день [41].

Наблюдалось окрашивание шерсти у самцов и самок с высокими дозами (HD) в каждом исследовании токсичности как на крысах и собаках: дозы 4000 мг/кг/сут в 28-дневных и 90-дневных исследованиях на крысах, при 2000 мг/кг/сут в 52-недельном исследовании на крысах и при 1000 мг/кг/сут в 28-дневных, 90-дневные и 52-недельные исследования на собаках.

Ограничивающей дозу токсичностью были поражения кожи в исследованиях у крыс и у собак. В 90-дневном исследовании на крысах шелушение хвоста и/или ступней/ног наблюдалось как клинический признак у всех самцов и самок с высокими дозами, а у ряда животных хвост стал некротическим. Из-за тяжести поражения хвоста самцы, получавшие среднюю дозу (4000 мг/кг/день) были усыплены на 9-й неделе. Уровни дозы были снижены вдвое в 52-недельном исследовании, в котором поражения хвоста снова наблюдались при средней дозе (2000 мг/кг/сут), но частота и тяжесть проявления были значительно ниже. В 90-дневном исследовании на крысах гистологическое исследование поражений хвоста и стопы/ног выявило повышенную частоту дерматита, фолликулита (только хвоста) и гиперкератоза/акантоза.

Повреждения кожи также наблюдались в 7-дневном пилотном исследовании на собаках, в котором одному кобелю и одной суке вводили дозу 5000 мг/кг/день, при этом у обеих собак развилось раздражение кожи. Тяжесть эритемы, отека, трещин и шелушения потребовала эвтаназии самки даже в том случае, если прием препарата был прекращен за 3 дня до этого. HD использованная во всех трех основных исследованиях на собаках (28 дней, 90 дней и 52 недели), составляла 1000 мг/кг/день, и при этой дозе было мало доказательств патологии кожи (дерматит наблюдался у кобелей с HD в 28-дневном исследовании, но не в более длительных исследованиях с использованием тех же уровней дозы). Изменения кожи (в частности, кожи рта) также наблюдались у кроликов (в исследовании эмбрионального развития) при дозе ≥ 750 мг/кг/сут. Эти повреждения кожи могут быть результатом недостатка омега-6 ненасыщенных жирных кислот, таких как линолевая кислота, которая, как и омега-3 жирные кислоты, является незаменимыми жирными кислотами. В литературе имеются данные о том, что дефицит линолевой кислоты приводит к поражению кожи у крыс и собак. Дефицит линолевой кислоты у крыс приводит к характерному чешуйчатому расстройству кожи, также наблюдались поражениях кожи у щенков, которых кормили пищей с низким содержанием жиров (<0,01% линолевой кислоты), с признаками шелушения, утолщения и отека эпидермиса, а также нарушения кератинизации [42,43].

Было зарегистрированы редкие признаки желудочно-кишечных расстройств. Мягкие фекалии наблюдались у всех обработанных кобелей и у самок при средней дозе на протяжении всего периода лечения в 28-дневном исследовании на собаках, но подобных наблюдений не было сделано ни в одном из других исследований на собаках (при тех же уровнях дозы) или на крысах.

Снижение прироста массы тела наблюдалось в некоторых исследованиях (в частности, в 28- и 90-дневных исследованиях на крысах и 90-дневном исследовании на собаках). Однако такое сокращение наблюдалось не на постоянной основе. В 90-дневном исследовании на крысах они наблюдались только у самцов при средних дозах, предположительно связанные с заболеваемостью из-за поражений хвоста/ног. Эти сокращения, как правило, не были связаны с сокращением потребления продуктов питания.

В некоторых исследованиях (в частности, в 28-дневном исследовании на собаках и исследовании по определению диапазона развития эмбриона кролика) у животных развивались язвы в области мочеполовой области и на задних конечностях. Они могут отражать местнораздражающее действие продуктов метаболизма омега-3 жирных кислот, выделяемых с мочой, и/или изменения в коже. Иногда наблюдались неврологические клинические признаки, но они не были последовательными результатами. Расширенные зрачки наблюдались в течение примерно 1 часа после приема препарата со 2-го по 6-7-й день у обеих собак (при дозе 5000 мг/кг/сут) в 7-дневном экспериментальном исследовании на собаках.

Существенных изменений гематологических показателей не зарегистрировано. Небольшое снижение количества тромбоцитов и увеличение количества лейкоцитов (в основном из-за нейтрофилов) наблюдалось в некоторых исследованиях, но не было согласованных результатов. Не было последовательного увеличения протромбинового времени или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) ни в исследованиях на крысах, ни на собаках. Время до свертывания измеряли в 28-дневных исследованиях на крысах и собаках. Не было никаких доказательств этого эффекта у собак, но у крыс время до свертывания крови было увеличено прир высокой дозе как у самцов, так и у самок. Некоторые образцы крови, взятые для анализа холестерина ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП в 7-дневном пилотном исследовании на собаках, не свернулись, но доза в этом исследовании была высокой, а количество животных было низким (5000 мг/кг/день; n=2). Длительное время кровотечения наблюдалось в опубликованных исследованиях на собаках, которых кормили скумбрией [16] и у обезьян циномолгус, получавших добавки ЭПК/ДГК [17].

Явных доказательств токсичности для органов-мишеней не получено. В 28-дневном и 90-дневном исследованиях на крысах наблюдалось небольшое увеличение активности аминотрансферазы (и щелочной фосфатазы в 90-дневном исследовании) у самцов и самок при высоких дозах, а в 28-дневном исследовании на крысах у самок при высоких дозах наблюдалось небольшое увеличение массы печени. Эти результаты не были связаны с какими-либо гистологическими изменениями в печени в этих исследованиях, но увеличение частоты билиарной пролиферации наблюдалось в 52-недельном исследовании на крысах (у самцов при HD) и исследовании канцерогенности крыс (в основном на высоких дозах, как у самцов, так и у самок), но тяжесть была оценена как минимальная или легкая у большинства животных. Вакуолизация гепатоцитов была повышена по тяжести (а не по частоте) в 52-недельном исследовании на крысах при высоких дозах (оба пола), а окрашивание печени Oil Red O показало большее количество жира в группе высокой дозы по сравнению с контрольной группой.

Наблюдалось небольшое увеличение частоты вакуолизации гепатоцитов (минимальное или незначительное по степени тяжести) у мужчин и самок при высокой дозе в 13-недельном исследовании на мышах, а также наблюдалось небольшое увеличение массы печени (до 6% у самцов при высокой дозе и самок при средней и высокой дозе). Тем не менее, в исследовании канцерогенности мышей при более низких дозах не наблюдалось изменений в печени. Единственным доказательством токсического эффекта на печень у собак было наблюдение пятнистой/темной печени при вскрытии в 7-дневном пилотном исследовании (в этом исследовании гистология не проводилась, и было только 2 обработанных животных). В заключение следует отметить, что у крыс и мышей наблюдались незначительные изменения в печени, в основном при самых высоких испытанных дозах и высоких коэффициентах воздействия. Вакуолизация гепатоцитов могла быть связана с жировой природой продукта. Билиарная пролиферация могла быть следствием изменений в составе или количестве вырабатываемой желчи из-за содержания липидов в испытуемом образце.

Во всех исследованиях на крысах с повторными дозами наблюдалось увеличение массы почек (как правило, на <10%) при высокой дозе (а иногда и при средней дозе), а также увеличение количества мочевины в плазме крови у самцов и самок при HD в 52-недельном исследовании на крысах. Несмотря на то, что в исследованиях на крысах с повторными дозами не наблюдалось гистологических изменений в почках, в исследовании канцерогенности крыс наблюдалось небольшое увеличение частоты вакуолизации канальцев (у самок при высокой дозе и во всех группах самцов, получавших лечение).

Окрашивание Oil Red O позволило предположить, что вакуолизация канальцев почек произошла из-за липидов. Повышенное содержание пигмента в почках также наблюдалось в исследовании канцерогенности крыс, и окрашивание Шморля показало, что это связано с липофусцином, пигментом, состоящим из липидсодержащих остатков лизосомального пищеварения. У собак единственным доказательством влияния на почки было наблюдение бледных почек при вскрытии в 7-дневном пилотном исследовании. Не было никаких доказательств токсического влияния на почки у мышей. В заключение следует отметить, что у крыс наблюдались незначительные эффекты в почках, как правило, при самых высоких испытанных дозах, и они, по-видимому, были связаны с жирной природой продукта. Несмотря на то, что время от времени отмечались случаи гастрита в области переднего желудка (у 5 из 20 самок при HD в 90-дневном исследовании на крысах), возможно, из-за стресса, связанного с поражением хвоста/ног, и в исследовании канцерогенности крыс (увеличение заболеваемости без зависимости от дозы во всех группах лечения), они не считаются токсикологически значимыми. Вакуолация надпочечников наблюдалась как у крыс (у 6/20 самцов при HD в 52-недельном исследовании, с сопутствующим увеличением среднего веса надпочечников), так и у собак (у 3/4 самок при HD в 52-недельном исследовании), но, по-видимому, имела незначительную токсикологическую частоту (минимальную – незначительную тяжесть у собак). В исследовании канцерогенности у мышей наблюдалось увеличение частоты встречаемости пигмента в брыжеечных лимфатических узлах, надпочечниках и яичниках, в основном при высокой дозе у самок и средней и высокой дозах у самцов, которые, как показало окрашивание по Шморлю, содержат липофусцин. Частота появления пигмента селезенки была увеличена у самок при HD в 52-недельном исследовании на собаках, но этот результат не считается токсикологическим, поскольку тяжесть была минимальной или незначительной, и наблюдалась значительная фоновая частота этого результата у контрольных животных.

Изменения в легких (пенистые гистиоциты, пигментированные гистиоциты и холестериновые гранулемы) наблюдались в исследовании канцерогенности крыс, но не в любом из исследований токсичности повторных доз. Наблюдаемые изменения, по-видимому, связаны с жирной природой продукта. В исследованиях развития эмбриона кролика (основные и дальнобойные) изменения в легких наблюдались при вскрытии (без гистопатологии).

При сумарной оценке данных, исключая изменения липидных параметров плазмы, которые можно отнести к фармакологической активности продукта, эффекты этиловых эфиров омега-3 кислот, наблюдаемые в исследованиях токсичности, были незначительными и в большинстве случаев, вероятно, связаны с жирной природой продукта и изменениями в липидном обмене. Уровень NOAEL в 52-недельном исследовании на крысах считался высокой дозой 2000 мг/кг/сут, а в 52-недельном исследовании на собаках - высокой дозой 1000 мг/кг/сут [1].

### Генотоксичность

Совокупность данных исследований генотоксичности (мутация обратного гена бактерий, мутация прямого гена в локусе HGPRT, хромосомные аберрации в культивируемых лимфоцитах и тест микроядер мышей *in vivo*) свидетельствуют о том, что этиловые эфиры омега-3 кислот не являются генотоксичными [1].

### Канцерогенность

Не было явных доказательств канцерогенного эффекта ни у мышей, ни у крыс при пероральном приеме до 2000 мг/кг/сут у обоих видов [1].

### Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Получены данные исследований репродуктивной токсичности, которым предшествовали исследования по определению диапазона доз.

В исследовании фертильности и раннего эмбрионального развития у крыс не наблюдалось влияния на репродуктивные параметры поколения F0 или на плод при дозах до 6000 мг/кг/сут. Такая высокая доза была уместной, учитывая, что общая потеря помета наблюдалась у 3/10 особей при дозе 3000 мг/кг/день и у 2/10 особей при дозе 6000 мг/кг/сутки в исследовании по определению диапазона доз.

В исследовании эмбрионального развития кролика были выбраны средняя доза (MD) 750 мг/кг/сут и высокая доза (HD) 1500 мг/кг/сут, что было целесообразно, учитывая, что 3/5 особей, получавших 3000 мг/кг/сут в исследовании по определению диапазона доз, были анорексичными и были усыплены. Аборты наблюдались после введения этиловых эфиров омега-3 кислот в дозе 1500 мг/кг/сут. При средней и высшей дозах масса плода была снижена, а также наблюдалось увеличение частоты неполного или отсутствующего окостенения в определенных костях, что является обычным явлением при низкой масса плода при рождении. Кроме того, при HD было отмечено увеличение случаев постимплантационный потери и уменьшение количества плодов/оленей. Не было никаких доказательств тератогенного эффекта ни у крыс, ни у кроликов.

NOAEL доза этиловых эфиров омага-3 кислот для материнства, а также для эмбрионального развития у кроликов составил 375 мг/кг/сут. При максимальной дозе для человека 4 г/сут доза 375 мг/кг/сут дает коэффициент экспозиции 6,6 (в пересчете на мг/кг) или 2,7 (в пересчете на мг/м2) на человека массой 70 кг. В перипостнатальном исследовании на крысах не было отмечено заметных результатов при дозах до 2000 мг/кг/сут. Не было представлено данных об экскреции этиловых эфиров омага-3 кислот с молоком, хотя можно было бы ожидать, что некоторое количество ЭПК и ДГК будет включено в молочные триглицериды [1].

### Токсикокинетика

Токсикокинетические данные были предоставлены для некоторых исследований токсичности повторных доз у крыс и собак, из исследования канцерогенности на мышах и из исследования диапазона доз для эмбриона кролика. Данные по отдельным жирным кислотам в сыворотке или плазме обычно указывались в процентах от общего количества жирных кислот, хотя данные для мышей были в мг/л.

Учитывая отсутствие эквивалентных данных для фармакокинетических сравнений между человеком и экспериментальными видами животных, самым простым подходом является проведение межвидовых сравнений на основе дозы. Несмотря на то, что межвидовые сравнения экспозиций для большинства препаратов основаны на мг/м2, в случае с этиловых эфиров омага-3 кислот неясно, является ли мг/м2 или мг/кг наиболее подходящим компаратором. Аллометрическое определение (сравнение мг/м2) основано на метаболических соображениях, и поскольку омега-3 жирные кислоты не метаболизируются, как стандартные фармацевтические препараты (но включаются в клеточные мембраны, эйкозаноиды и в запасы липидов в организме), мг/м2 может быть не самым подходящим компаратором. Тем не менее, омега-3 жирные кислоты также не ограничены сосудистым пространством и не ограничены строго определенным отделом тела, поэтому мг/кг также не является наиболее подходящим компаратором. Расчеты соотношения животного и человека были проведены с использованием мг/кг и мг/м2 (Таблица 3-1) [1].

Таблица ‑. Токсикокинетические данные исследований токсичности повторных доз у крыс и собак.

| **Детали исследования** |  | **Доза (мг/кг/сут, мг/м2/сут)** | **ER (в пересчете на мг/кг)\* Показание ИМ** | **ER (в пересчете на мг/м2)\* Показание ИМ** | **ER (в пересчете на мг/кг)^ ПоказаниеТГ** | **ER (в пересчете на мг/ м2)^ Показание ТГ** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы  52 недели | HD & NOAEL | 2000, 12000 | 140 | 23 | 35 | 6 |
| Собаки  52 недели | HD & NOAEL | 1000, 20000 | 70 | 38 | 17 | 9 |
| **Примечание:**  Отношение экспозиций (exposition ratio, ER) (животное: человек);  \*расчет основан на дозе для человека 1 г/сут (14,3 мг/кг/сут или 529 мг/м2/сут для человека весом 70 кг) по показаниям к инфаркту миокарда (ИМ);  ^ расчет основан на максимальной дозе для человека 4 г/день (57 мг/кг/день или 2109 мг/м2/день для человека весом 70 кг) для показания к снижению триглицеридов (ТГ).  HD= высокая доза.  NOAEL= No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов | | | | | | |

В долгосрочных исследованиях перорального приёма как на крысах, так и на собаках соотношение экспозиции у животных и человека свидетельствовало о достаточном запасе безопасности.

## Список литературы

1. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-omacor.pdf> [Australian Public Assessment Report for Omega-3-acid ethyl esters 90 (tga.gov.au)](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-omacor.pdf)
2. [Омакор — инструкция по применению, дозы, побочные действия, описание препарата: капсулы, 1000 мг (rlsnet.ru)](https://www.rlsnet.ru/drugs/omakor-24756?ysclid=m0nyrhtf2c393880153) [www.rlsnet.ru/drugs/omakor-24756?ysclid=m0nyrhtf2c393880153](http://www.rlsnet.ru/drugs/omakor-24756?ysclid=m0nyrhtf2c393880153).
3. https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2019/20190606143568/anx\_143568\_en.pdf [Omega-3 EMEA/H/A-31/1464 (europa.eu)](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190606143568/anx_143568_en.pdf).
4. McLennan P, Howe P, Abeywardena M, Muggli R, Raederstorff D, Mano M, Rayner T, Head R.Eur J Pharmacol. 1996 Apr 4;300(1-2):83-9. doi: 10.1016/0014-2999(95)00861-6.PMID: 8741170.
5. Billman GE, Kang JX, Leaf A.Lipids. 1997 Nov;32(11):1161-8. doi: 10.1007/s11745-997-0149-2.PMID: 9397401.
6. Marsen TA, Pollok M, Oette K, Baldamus CA.Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1992 Jul;46(3):191-6. doi: 10.1016/0952-3278(92)90069-u.PMID: 1387231.
7. Demoz A, Vaagenes H, Aarsaether N, Hvattum E, Skorve J, Göttlicher M, Lillehaug JR, Gibson GG, Gustafsson JA, Hood S, et al.Xenobiotica. 1994 Sep;24(9):943-56. doi: 10.3109/00498259409043292.PMID: 7810175.
8. Lang CA, Davis RA. Fish oil fatty acids impair VLDL assembly and/or secretion by cultured rat hepatocytes. J Lipid Res. 1990 Nov;31(11):2079-86. PMID: 2150855.
9. Wong SH, Marsh JB. Inhibition of apolipoprotein secretion and phosphatidate phosphohydrolase activity by eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the perfused rat liver. Metabolism. 1988 Dec;37(12):1177-81. doi: 10.1016/0026-0495(88)90197-7. PMID: 2848178.
10. Frøyland L, Madsen L, Sjursen W, Garras A, Lie O, Songstad J, Rustan AC, Berge RK. Effect of 3-thia fatty acids on the lipid composition of rat liver, lipoproteins, and heart. J Lipid Res. 1997 Aug;38(8):1522-34. PMID: 9300774.
11. [Eicosapentaenoic acid metabolism in human and rabbit anterior uvea.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3020617/) Kulkarni PS, Srinivasan BD.Prostaglandins. 1986 Jun;31(6):1159-64. doi: 10.1016/0090-6980(86)90217-0.
12. Obata T, Nagakura T, Masaki T, Maekawa K, Yamashita K. Eicosapentaenoic acid inhibits prostaglandin D2 generation by inhibiting cyclo-oxygenase-2 in cultured human mast cells. Clin Exp Allergy. 1999 Aug;29(8):1129-35. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00604.x. PMID: 10457118.
13. Krämer HJ, Stevens J, Grimminger F, Seeger W. Fish oil fatty acids and human platelets: dose-dependent decrease in dienoic and increase in trienoic thromboxane generation. Biochem Pharmacol. 1996 Oct 25;52(8):1211-7. doi: 10.1016/0006-2952(96)00473-x. PMID: 8937428.
14. Nieuwenhuys CM, Hornstra G. The effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on arterial thrombosis tendency and platelet function in rats. Biochim Biophys Acta. 1998 Feb 23;1390(3):313-22. doi: 10.1016/s0005-2760(97)00184-7. PMID: 9487152.
15. Adan Y, Shibata K, Sato M, Ikeda I, Imaizumi K. Effects of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid on lipid metabolism, eicosanoid production, platelet aggregation and atherosclerosis in hypercholesterolemic rats. Biosci Biotechnol Biochem. 1999 Jan;63(1):111-9. doi: 10.1271/bbb.63.111. PMID: 10052130.
16. Casali RE, Hale JA, LeNarz L, Faas F, Morris MD. Improved graft patency associated with altered platelet function induced by marine fatty acids in dogs. J Surg Res. 1986 Jan;40(1):6-12. doi: 10.1016/0022-4804(86)90138-1. PMID: 3001406.
17. Boerboom LE, Olinger GN, Almassi GH, Skrinska VA. Both dietary fish-oil supplementation and aspirin fail to inhibit atherosclerosis in long-term vein bypass grafts in moderately hypercholesterolemic nonhuman primates. Circulation. 1997 Aug 5;96(3):968-74. doi: 10.1161/01.cir.96.3.968. PMID: 9264508.
18. Weiner BH, Ockene IS, Levine PH, Cuénoud HF, Fisher M, Johnson BF, Daoud AS, Jarmolych J, Hosmer D, Johnson MH, et al. Inhibition of atherosclerosis by cod-liver oil in a hyperlipidemic swine model. N Engl J Med. 1986 Oct 2;315(14):841-6. doi: 10.1056/NEJM198610023151401. PMID: 3748103.)
19. Bellenger-Germain S, Poisson JP, Narce M. Antihypertensive effects of a dietary unsaturated FA mixture in spontaneously hypertensive rats. Lipids. 2002 Jun;37(6):561-7. doi: 10.1007/s11745-002-0933-z. PMID: 12120954.
20. Rousseau D, Héliès-Toussaint C, Moreau D, Raederstorff D, Grynberg A. Dietary n-3 PUFAs affect the blood pressure rise and cardiac impairments in a hyperinsulinemia rat model in vivo. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003 Sep;285(3):H1294-302. doi: 10.1152/ajpheart.00651.2002. Epub 2003 Jan 9. PMID: 12521943.
21. Chiang MT, Kimura S, Fujimoto H. Effect of dietary eicosapentaenoic acid on plasma lipids and platelet function in stroke-prone spontaneously hypertensive rat. Int J Vitam Nutr Res. 1990;60(2):142-9. PMID: 2210963.
22. 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 Jul;49(7):912-9. doi: 10.1053/meta.2000.6739. PMID: 10910004.
23. Shimura T, Miura T, Usami M, Ishihara E, Tanigawa K, Ishida H, Seino Y. Docosahexanoic acid (DHA) improved glucose and lipid metabolism in KK-Ay mice with genetic non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Biol Pharm Bull. 1997 May;20(5):507-10. doi: 10.1248/bpb.20.507. PMID: 9178930.
24. Robinson DR, Xu LL, Tateno S, Guo M, Colvin RB. Suppression of autoimmune disease by dietary n-3 fatty acids. J Lipid Res. 1993 Aug;34(8):1435-44. PMID: 8409774.
25. Wu D, Meydani SN, Meydani M, Hayek MG, Huth P, Nicolosi RJ. Immunologic effects of marine- and plant-derived n-3 polyunsaturated fatty acids in nonhuman primates. Am J Clin Nutr. 1996 Feb;63(2):273-80. doi: 10.1093/ajcn/63.2.273. PMID: 8561071.
26. Palakurthi SS, Flückiger R, Aktas H, Changolkar AK, Shahsafaei A, Harneit S, Kilic E, Halperin JA. Inhibition of translation initiation mediates the anticancer effect of the n-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid. Cancer Res. 2000 Jun 1;60(11):2919-25. PMID: 10850438.
27. Calviello G, Palozza P, Di Nicuolo F, Maggiano N, Bartoli GM. n-3 PUFA dietary supplementation inhibits proliferation and store-operated calcium influx in thymoma cells growing in Balb/c mice. J Lipid Res. 2000 Feb;41(2):182-9. PMID: 10681400.
28. Maehle L, Lystad E, Eilertsen E, Einarsdottír E, Høstmark AT, Haugen A. Growth of human lung adenocarcinoma in nude mice is influenced by various types of dietary fat and vitamin E. Anticancer Res. 1999 May-Jun;19(3A):1649-55. PMID: 10470096.
29. Palozza P, Calviello G, Maggiano N, Lanza P, Ranelletti FO, Bartoli GM. Beta-carotene antagonizes the effects of eicosapentaenoic acid on cell growth and lipid peroxidation in WiDr adenocarcinoma cells. Free Radic Biol Med. 2000 Jan 15;28(2):228-34. doi: 10.1016/s0891-5849(99)00225-7. PMID: 11281290.
30. Salem ML, Kishihara K, Abe K, Matsuzaki G, Nomoto K. N-3 polyunsaturated fatty acids accentuate B16 melanoma growth and metastasis through suppression of tumoricidal function of T cells and macrophages. Anticancer Res. 2000 Sep-Oct;20(5A):3195-203. PMID: 11062743.
31. Raisz LG, Alander CB, Simmons HA. Effects of prostaglandin E3 and eicosapentaenoic acid on rat bone in organ culture. Prostaglandins. 1989 May;37(5):615-25. doi: 10.1016/0090-6980(89)90076-2. PMID: 2544927.
32. Haag M, Magada ON, Claassen N, Böhmer LH, Kruger MC. Omega-3 fatty acids modulate ATPases involved in duodenal Ca absorption. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2003 Jun;68(6):423-9. doi: 10.1016/s0952-3278(03)00067-x. PMID: 12798663.
33. Sakaguchi K, Morita I, Murota S. Eicosapentaenoic acid inhibits bone loss due to ovariectomy in rats. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1994 Feb;50(2):81-4. doi: 10.1016/0952-3278(94)90151-1. PMID: 8171071.
34. Billman GE, Kang JX, Leaf A.Circulation. 1999 May 11;99(18):2452-7. doi: 10.1161/01.cir.99.18.2452 [Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10318669/)
35. Ishiguro J, Tada T, Ogihara T, Ohzawa N, Murakami K, Kosuzume H. Metabolic disposition of ethyl eicosapentaenoate and its metabolites in rats and dogs. J Pharmacobiodyn. 1988 Apr;11(4):251-61. doi: 10.1248/bpb1978.11.251. PMID: 2842487.
36. De Schrijver R, Vermeulen D, Backx S. Digestion and absorption of free and esterified fish oil fatty acids in rats. Lipids. 1991 May;26(5):400-4. doi: 10.1007/BF02537207. PMID: 1895889.
37. Kulkarni PS, Srinivasan BD. Eicosapentaenoic acid metabolism in human and rabbit anterior uvea. Prostaglandins. 1986 Jun;31(6):1159-64. doi: 10.1016/0090-6980(86)90217-0. PMID: 3020617.
38. Ishiguro J, Tada T, Ogihara T, Ohzawa N, Murakami K, Kosuzume H. Metabolic disposition of ethyl eicosapentaenoate and its metabolites in rats and dogs. J Pharmacobiodyn. 1988 Apr;11(4):251-61. doi: 10.1248/bpb1978.11.251. PMID: 2842487.
39. Kubo K, Watanabe T, Suga T. Metabolism of eicosapentaenoic acid in the liver of rats: participation of the peroxisomal beta-oxidation system in chain-shortening. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1988 Jan;36(1):305-11. doi: 10.1248/cpb.36.305. PMID: 2837337.
40. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2004/21-654\_Omacor\_Pharmr.pdf [21-654 Omacor Pharmacology Review (fda.gov)](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-654_Omacor_Pharmr.pdf)
41. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/204977Orig1s000PharmR.pdf> [204977Orig1s000PharmR.pdf (fda.gov)](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/204977Orig1s000PharmR.pdf)
42. Ziboh et al. (2002) и Wiese et al. (1966). Ziboh VA, Cho Y, Mani I, Xi S. Biological significance of essential fatty acids/prostanoids/lipoxygenase-derived monohydroxy fatty acids in the skin. Arch Pharm Res. 2002 Dec;25(6):747-58. doi: 10.1007/BF02976988. PMID: 12510822.
43. Wiese HF, Yamanaka W, Coon E, Barber S. Skin lipids of puppies as affected by kind and amount of dietary fat. J Nutr. 1966 May;89(1):113-22. doi: 10.1093/jn/89.1.113. PMID: 5940440.

# ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата PT-OMG, капсулы, 1000 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат PT-OMG, разработанный партнёром АО «Р-Фарм» Strides Pharma Science Limited, Индия, представляет собой воспроизведенный препарат омега-3 кислот этиловые эфиры 90, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Омакор, капсулы, 1000 мг (Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия), которому PT-OMG полностью соответствует по качественному и суммарному количественному составу действующих веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах препарата омега-3 кислот этиловые эфиры 90 у человека, полученные в исследованиях препарата Омакор. Клинических исследований лекарственного препарата PT-OMG пока не проводилось.

Клиническая разработка этиловых эфиров омега-3 кислот включала исследования биоэквивалентности/биодоступности у здоровых добровольцев, ФК исследование по подбору дозы у здоровых добровольцев, фармакодинамические исследования с участием различных популяций пациентов, исследования эффективности и безопасности у пациентов с гипертриглицеридемией, исследования эффективности и безопасности для вторичной профилактики после инфаркта миокарда, ряд исследований у особых популяциях пациентов (ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, псориаз, IgA-нефропатия, хроническая болезнь клубочков, хронический гепатит и другие заболевания).

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев препарат этиловые эфиры омега-3 кислот хорошо переносился в дозах до 14 г/сут. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось.

Гидролиз этиловых эфиров омега-3 кислот эстеразами в кишечнике является полным и быстрым. После гидролиза свободные жирные кислоты поглощаются энтероцитами, где они быстро повторно этерифицируются и поступают в циркуляцию в виде хиломикронов. После прохождения через грудной проток хиломикроны попадают в плазму. Нормальный период полувыведения хиломикронов в кровотоке составляет примерно 10 минут. Фермент липопротеинлипаза, который присутствует на эндотелиальных поверхностях капиллярного русла во всех тканях, гидролизует триглицеридное ядро хиломикрона, высвобождая жирные кислоты для поглощения в тканях. Из-за этого процесса невозможно провести стандартные исследования биодоступности со значимыми оценками Cmax, времени максимальной концентрации в плазме крови (Tmax) или AUC как для исходного препарата, так и для его метаболитов.

Во время и после всасывания существуют три основных пути метаболизма омега-3 жирных кислот:

• Жирные кислоты сначала транспортируются в печень, где они включаются в различные категории липопротеинов, а затем направляются в периферические запасы липидов.

• Фосфолипиды клеточной мембраны заменяются фосфолипидами липопротеинов, и жирные кислоты могут выступать в качестве предшественников для различных эйкозаноидов.

• Большая часть окисляется для удовлетворения энергетических потребностей.

Концентрация омега-3 жирных кислот, ЭПК и ДГК, в фосфолипидах плазмы соответствует ЭПК и ДГК, включенным в клеточные мембраны. Таким образом, при исследовании абсорбции этиловых эфиров омега-3 кислот было измерено повышение ЭПК и ДГК в фосфолипидах плазмы или сыворотки крови. Включение этих длинноцепочечных жирных кислот (ЭПК и ДГК) в плазму, эритроциты и тромбоциты рассматривается как отражение «омега-3-статуса всего организма».

Основным исследованием у здоровых добровольцев было открытое рандомизированное параллельное групповое исследование с участием 24 пациентов с дозами препарата этиловые эфиры омега-3 кислот 4, 8 или 14 г в день (CK85-002). Было выявлено дозозависимое увеличение содержания ЭПК в сыворотке крови. Потребление 14 г обеспечивало лишь несколько более высокие значения ЭПК, чем 8 г, что позволяет предположить, что степень включения ЭПК в фофолипиды сыворотки была насыщена дозами более 8 г в день. Повышение ДГК было менее выраженным и не зависело от дозы.

В дополнение к отдельным исследованиям был проведен объединенный анализ результатов пропорциональности дозы с использованием данных ряда исследований. Изменения по сравнению с исходным уровнем в поглощении ЭПК были пропорциональными дозам для 2, 4 и 8 г в день. Для ДГК изменение по сравнению с исходным уровнем потребления было самым высоким и составило 4 г в день. У пациентов, получавших 8 г в день, уровень ДГК был аналогичен тем, кто получал 4 г в день. Таким образом, включение ЭПК в липиды сыворотки является дозозависимым, при этом более высокие дозы приводят к увеличению уровней включения ЭПК в фосфолипиды сыворотки крови. Включение ДГК, по-видимому, не зависит от дозы и является примерно максимальным на уровне 4 г в день.

По результатам исследований определено, что ЭПК абсорбировалась дозозависимым образом, в то время как показатели ДГК были нелинейным.

Также был проведен анализ фармакокинетики у пациентов с гипертриглицеридемией, пациентов с IgA-нефропатией и пациентов с артериальной гипертензией. В этих специальных группах пациентов включение ЭПК и ДГК в фосфолипиды сыворотки крови было сопоставимо с тем, что наблюдалось у здоровых добровольцев.

Снижение уровня ТГ на фоне приема этиловых эфиров омега-3 кислот сопровождалось снижением уровня ЛПОНП, небольшим снижением общего холестерина и небольшим повышением уровня Хс-ЛПВП, однако наблюдалось повышение уровня Хс-ЛПНП в диапазоне от 7,22 до 16,7% в 5 исследованиях и повышение на 52,8% в шестом исследовании (из 8 протестированных исследований). К последним относились пациенты с очень высокими исходными уровнями ТГ. АпоВ существенно не изменился.

Положительное влияние приема этиловых эфиров омега-3 кислот при ГТ применялось у пациентов с типом IIb (смешанная гиперлипидемия) и пациентов с гиперлипидемией IV/V типа. Отмечено, что снижение ТГ было относительно большим у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией.

В исследованиях с использованием симвастатина, ловастатина и аторвастатина не было значительного фармакокинетического взаимодействия между этиловыми эфирами омега-3 кислот и статинами. Добавление этиловых эфиров омега-3 кислот способствовало большему снижению ТГ по сравнению с монотерапией статинами.

В расширенных исследованиях снижение уровня ТГ сохранялось.

Рекомендуемая доза этиловых эфиров омега-3 кислот составляет 4 г в день, несмотря на то что более высокие дозы приводят к значительному снижению уровня ТГ (исследование CK85-013; протестированы суточные дозы 2, 4 и 8 г). Доза 2 г/день оказалась недостаточной в этом испытании.

Исследования ФД и ряд публикаций свидетельствуют о дополнительных эффектах, связанных с приемом этиловых эфиров омега-3 кислот, помимо их влияния на липидный профиль сыворотки крови. Эти данные основаны на исследованиях *in vivo* и *in vitro* и включали: ослабление воспалительной реакции путем включения в эйкозаноидный путь; антитромботическое действие за счет ингибирования агрегации тромбоцитов и снижения уровня тромбоксана А2 (и, следовательно, увеличения времени кровотечения); снижение АД (нестабильные результаты); антиаритмическое действие, основанное на культурах кардиомиоцитов *in vitro*, экспериментах на животных и исследованиях у пациентов после инфаркта миокарда (исследование GISSI – Prevenzione). Этиловые эфиры омега-3 кислот не влияют на диспозицию АпоВ.

Резюме клинической безопасности включает данные по безопасности из всех исследований, в которых использовались этиловые эфиры омега-3 кислот. В общей сложности было проведено шестьдесят восемь исследований по изучению этиловых эфиров омега-3 кислот для лечения различных показаний, включая гипертриглицеридемию, профилактику после перенесенного инфаркта миокарда и гипертензию.

Препарат этиловые эфиры омега-3 кислот 90 по обобщенным данным проведенных исследований имеет приемлемый профиль безопасности в дозах от 1 до 4 г в день. Основные побочные реакции были отмечены со стороны желудочно-кишечного тракта: рыбная отрыжка, диспепсия, тошнота и метеоризм. Не было эпизодов значительного кровотечения, хотя сообщалось о кровотечениях в исследованиях этиловых эфиров омега-3 кислот, в которых пациенты получали аспирин или антикоагулянты. Ни один смертельный исход не был связан с лечением препаратом этиловые эфиры омега-3 кислот. Относительно небольшое число пациентов прекратили терапию из-за нежелательных явлений.

В крупном исследовании GISSI-P у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было отмечено снижение значений АЛТ и АСТ, что согласно оценке, связано с восстановлением повреждений миокарда в данной группе пациентов. Это сопровождалось снижением количества лейкоцитов и С-реактивного белка. Не было различий между группами в частоте злокачественных новообразований во время наблюдения. Были единичные случаи аллергии во всех активных группах.

В одном исследовании было отмечено повышение уровня инсулина в сыворотке крови, при отсутствие значительного влияния на уровень глюкозы в крови.

Существует вероятность лекарственного взаимодействия при сочетании больших доз этиловых эфиров омега-3 кислот с антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами на основании увеличения времени кровотечения в некоторых испытаниях и доклинических механистических исследованиях.

## Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

**4.1.1. Фармакокинетика**

Гидролиз этиловых эфиров омега-3 кислот эстеразами в кишечнике является полным и быстрым. После абсорбции омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты метаболизируются несколькими путями, которые не являются высокопредсказуемыми. Фармакокинетические исследования на животных показали, что системного воздействия этиловых эфиров не существует. Из-за этого сложного процесса невозможно провести стандартные исследования биодоступности и, следовательно, измерить значимые значения Cmax, Tmax, AUC и т.д. для этиловых эфиров омега-3 кислот 90 [1].

***Всасывание***

Абсорбция препарата этиловых эфиров омега-3 кислоты была определена путем измерения увеличения ЭПК и ДГК в фосфолипидах плазмы или сыворотки крови после приема. Наблюдалось значительное, дозозависимое увеличение содержания фосфолипидов ЭПК в сыворотке крови, в то время как увеличение включения ДГК было менее выраженным и не зависело от дозы. Поглощение ЭПК и ДГК фосфолипидами плазмы/сыворотки крови у пациентов, получавших этиловые эфиры омега-3 кислот не зависело от пола, возраста и гипертензивного статуса. Одновременный прием другой ненасыщенной жирной кислоты, оливкового масла, не влиял на усвоение омега-3 жирных кислот из препарата.

***Распределение***

После гидролиза свободные жирные кислоты поглощаются энтероцитами, где они быстро повторно этерифицируются и поступают в циркуляцию в виде хиломикронов. После прохождения через грудной проток хиломикроны попадают в плазму. Нормальный период полувыведения хиломикронов в кровотоке составляет примерно 10 минут. Фермент липопротеинлипаза, который присутствует на эндотелиальных поверхностях капиллярного русла во всех тканях, гидролизует триглицеридное ядро хиломикрона, высвобождая жирные кислоты для поглощения в тканях. Из-за этого процесса невозможно провести стандартные исследования биодоступности со значимыми оценками Cmax, Tmax или AUC как для исходного препарата, так и для его метаболитов.

Жирнокислотный состав фосфолипидов плазмы коррелирует с уровнями, включенными в мембраны. Омега-3 жирный кислотный состав мембран эритроцитов и тромбоцитов, в свою очередь, коррелирует с содержанием этих соединений в организме во всем организме. Поэтому анализ фосфолипидов крови используется для оценки эффективности продуктов, предназначенных для увеличения общих запасов омега-3 жирных кислот в организме. Таким образом, при исследовании абсорбции этиловых эфиров омега-3 кислот было измерено повышение ЭПК и ДГК в фосфолипидах плазмы или сыворотки крови [1].

***Метаболизм***

Во время и после всасывания существуют три основных пути метаболизма омега-3 жирных кислот:

• Жирные кислоты сначала транспортируются в печень, где они включаются в различные категории липопротеинов, а затем направляются в периферические запасы липидов.

• Фосфолипиды клеточной мембраны заменяются фосфолипидами липопротеинов, и жирные кислоты могут выступать в качестве предшественников для различных эйкозаноидов.

• Большая часть окисляется для удовлетворения энергетических потребностей.

Концентрация омега-3 жирных кислот, ЭПК и ДГК, в фосфолипидах плазмы соответствует ЭПК и ДГК, включенным в клеточные мембраны.

**Данные исследований у здоровых добровольцев**

Опубликованы данные 6-ти исследований биодоступности у здоровых добровольцев мужского пола, в которых изучалось поглощение ЭПК и ДГК фосфолипидами плазмы/сыворотки в качестве источника абсорбции, а не традиционной AUC. Включение этих длинноцепочечных жирных кислот в плазму, эритроциты и тромбоциты рассматривается как отражение «омега-3-статуса всего организма». Данное «включение» также изучалось в клинических исследованиях эффективности у пациентов с ГТ в качестве маркера комплаентности наряду с количеством капсул, и при анализе пропорциональности дозы в сравнении с абсорбцией триглицеридных составов ЭПК/ДГК.

Два исследования CK85-001/002 проводились в Великобритании и Норвегии с использованием аналогичных протоколов, но различных доз этиловых эфиров: 12 или 24 г/сут в первом исследовании 001 и 4, 8 или 14 г/сут в течение 2 недель в исследовании 002. Группыдобровольцев не были сопоставлены по возрасту или весу.

Включение ЭПК имело тенденцию к увеличению с увеличением дозы, что не отмечено для ДКГ. Сыворотка также была проанализирована на этиловые эфиры, но их уровни не поддавались определению (предел обнаружения в анализе составлял 2 мкг/мл). Был сделан вывод, что этиловые эфиры омега-3 кислот гидролизуется перед всасыванием в кишечнике. В тестах агрегации тромбоцитов не было выявлено устойчивых тенденций. Через две недели после прекращения лечения инкорпорация ДГК и ЭПК снизилась, но все еще была значительно выше среднего исходного уровня. У 6 пациентов наблюдалось незначительное увеличение протромбинового времени на 15-й день, но оно уменьшилось после лечения. Время кровотечения у одного субъекта увеличилось в два раза. Результаты гемостатических тестов были противоречивыми.

В исследовании CK85-027 (Wieland and Grünwala, 1990) одна из групп получала препарат этиловые эфиры омега-3 кислот 90 в дозировке 3г в сутки. Уровни ЭПК и ДГК (выраженные в % от сывороточных ЖК) постепенно увеличивались в течение 28 дней. Уровень ЭПК увеличился в 5-6 раз по сравнению с исходным уровнем. Уровень ДГК увеличился примерно в 2 раза, наблюдалось снижение ТГ и фибриногена сыворотки крови (примерно на 8 – 9%).

Предоставлены данные исследования K85-98023 - открытое исследование с участием 36 добровольцев с нормолипидемией (18 мужчин и 18 женщин в возрасте от 21 до 51 года). Добровольцы получали 1, 2 или 4 г в день в течение 12 недель рандомизированным образом. Увеличение инкорпорации ЭПК в плазме крови по сравнению с исходным уровнем оставалось стабильным в течение периода лечения, и аналогичная картина была описана в тромбоцитах и мононуклеарных клетках. Увеличение ЭПК зависело от дозы между суточными дозами 2 и 4 г. Увеличение ДГК было более постепенным и не таким заметным. Отмечалось увеличение соотношения n-3 и n-6 жирных кислот и относительное снижение арахидоновой кислоты в плазме, тромбоцитов и мононуклеарных клеток.

**Линейность фармакокинетики**

Согласно описанной выше схеме метаболизма ЭПК и ДГК гидролизуются в кишечнике, абсорбируются, а затем повторно этерифицируются и переносятся в хиломикронах. Липопротеинлипазы гидролизует ядро ТГ, что приводит к высвобождению жирных кислот для поглощения клетками. Жирные кислоты входят в состав клеточных мембран, в том числе эритроцитов. Поэтому для оценки ФК проводили измерение фосфолипидов плазмы до и после приема ЭПК/ДГК. Считалось, что увеличение содержания ЭПК/ДГК фосфолипидов плазмы или сыворотки крови коррелирует с общими запасами омега-3 ЖК в организме, а ЭПК и ДГК измерялись в процентах от исходного уровня. Образцы крови участников фармакокинетических исследований были проанализированы на уровни ЭПК, ДГК и других жирных кислот в сыворотке или плазме. По результатам исследований определено, что ЭПК абсорбировалась дозозависимым образом, в то время как показатели ДГК были нелинейным [1].

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

Исследования у пациентов с IgA-нефропатией (K85-95015) и артериальной гипертензией (C85-003) подтвердили увеличение инкорпорации ЭПК и ДГК в фосфолипиды плазмы. В исследовании K85-95015 приняли участие 73 пациента (60 мужчин и 13женщин), которые были рандомизированы для ежедневного приема 4 г или 8 г в открытом виде в течение 2 лет. При приеме 4г включение ЭПК через 6 месяцев составило 3,1% (от базового уровня в 0,8%). При приеме 8г соответствующие показатели составили 0,9% и 5,2%. Включение ДГК увеличилось с 3,7% до 6,5% в группе 4г и с 3,5% до 7,7% в группе 8г. Во всех исследованиях на пациентах включение жирных кислот контролировалось в качестве индикатора комплаентности в дополнение к количеству капсул.

В исследовании у пациентов с артериальной гипертензией 156 пациентов были вслепую рандомизированы в группу плацебо (кукурузное масло) и группу этиловых эфиров омега-3 кислот в дозе 6 г ежедневно, средние показатели ЭПК и ДГК значительно выросли в 2,5 и 1,3 раза в группе этиловых эфиров через 10 недель (p <0,0001 по сравнению с кукурузным маслом; исследование CK-003).

Исследования у пациентов с гипертриглицеридемией (данные в общей сложности 246 субъектов, получавших этиловые эфиры омега-3 кислот, и 192 пациентов, получавших плацебо). Среднее ± SD% увеличение включения ЭПК в фосфолипиды составило 327 ± 236% после приема этиловых эфиров омега-3 кислот и 13 ± 72% после приема плацебо. Соответствующие показатели ДГК составили 46 ± 42% и 1 ± 22% (p <0,001 между процедурами с использованием критерия ранговой суммы Вилкоксона). Пол, возраст и АД не влияли на % включения [1].

**Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Данных по влиянию этиловых эфиров омега-3 кислот на ферменты цитохрома Р450 не представлено. Тем не менее, ЭПК и ДГК переносятся в кровоток в фосфолипидах, и очень малая их часть может быть подвергнута в свободном виде метаболизму.

Проведены исследования времени кровотечения, которое при более высоких дозах этиловых эфиров омега-3 кислот может быть увеличено у субъектов, которые также принимает антикоагулянты (Bhatnagar and Hussain, 2007).

У пациентов, получающих 7 г n-3 ПНЖК ежедневно в комбинации с аспирином и варфарином не обнаружено увеличения времени кровотечения [2].

Раннее в исследовании с участием у 40 пациентов после инфаркта миокарда отмечено увеличение времени кровотечения и значительное увеличение показателя фибриногена после приема этиловых эфиров омега-3 кислот в дозе 4 г в день [3].

В двойном слепом плацебо контролируеморм исследовании сравали данные комбинированной группы: этиловые эфиры омега-3 кислот 4 г в день и симвастатин в дозе 40 мг в день, и группы монотерапии симвастатином 40 мг в день в течение 8 недель. В комбинированной группе наблюдалось незначительное увеличение АЛТ и АСТ, а также значительное увеличение гликозилированного гемоглобина. Частота увеличения АЛТ составила 1,6% у пациентов, получавших этиловые и симвастатин, по сравнению с 0,8% у пациентов, получавших плацебо и симвастатин [4].

Авторы обзора пришли к выводу об отсутствии значимого взаимодействия с кумариновыми антикоагулянтами, аспирином и «старыми» антиагрегантами, но не смогли сделать никакого вывода о клопидогреле [5].

При одновременном применении препарата этиловые эфиры омега-3 кислот с ацетилсалициловой кислотой и варфарином наблюдалось увеличение времени кровотечения, но без геморрагических осложнений.

**4.1.2. Фармакодинамика**

Проведено 11 фармакодинамических (ФД) исследований. Полиненасыщенные жирные кислоты ряда омега-3, ЭПКДГК относятся к незаменимым жирным кислотам. Они являются необходимыми питательными веществами, которые не могут быть синтезированы человеческим организмом в достаточном количестве и должны поступать с пищей. Как и все жирные кислоты, омега-3 жирные кислоты используются для обеспечения энергией и хранятся в жировой ткани, небольшие количества также проникают в клеточные мембраны.

Этиловые эфиры омега-3 кислот активны в отношении липидов плазмы, снижая уровень триглицеридов в результате снижения уровня ЛПОНП, а также действуют на гемостаз и артериальное давление.

Механизм действия этиловых эфиров омега-3 кислот в снижении уровня триглицеридов в плазме до конца не изучен. Потенциальные механизмы действия включают ингибирование ацил-КоА: 1,2-диацилглицеролацилтрансферазы, увеличение митохондриального и пероксисомального β-окисления жирных кислот в печени и снижение липогенеза в печени. Этиловые эфиры омега-3 кислот могут снижать синтез ТГ в печени, поскольку ЭПК и ДГК являются плохими субстратами для ферментов, ответственных за синтез ТГ, а ЭПК и ДГК ингибируют этерификацию других жирных кислот.

Точный механизм действия во вторичной профилактике после инфаркта миокарда пока не известен и в настоящее время оценивается. Было проведено несколько исследований с омега-3 формами, показывающих, что омега-3 кислоты вызывают несколько полезных изменений в традиционных факторах риска ишемической болезни сердца, что делает омега-3 кислоты привлекательными для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Этиловые эфиры омега-3 кислот повышают уровень Хс-ЛПНП у некоторых пациентов с гипертриглицеридемией. Также наблюдалось небольшое повышение уровня Хс-ЛПВП, однако оно значительно меньше, чем после фибратов, и не согласуется в этой популяционной подгруппе.

Нет убедительных доказательств того, что снижение уровня триглицеридов снижает риск развития ишемической болезни сердца.

Во время лечения препаратом этиловые эфиры омега-3 кислот наблюдалось снижение продукции тромбоксана А2 и небольшое увеличение времени кровотечения (особенно при более высоких дозах, 4 г в день). Существенного влияния на другие факторы свертывания крови не наблюдалось. Было доказано, что этиловые эфиры омега-3 кислот вызывает значительное снижение артериального давления.

Рекомендуется проводить регулярный мониторинг всего липидного профиля. Поскольку в некоторых исследованиях было показано возможное повышение уровня Хс- ЛПНП при приеме этиловых эфиров омега-3 кислот 4 г/сут, поэтому следует регулярно контролировать уровень Xc-ЛПНП, особенно у пациентов с дислипидемией IV и V типов. этиловые эфиры омега не рекомендуется в качестве монотерапии при дислипидемии II типа. Статины следует использовать в качестве лечения первой линии, а применение этиловых эфиров омега-3 кислот показано в качестве дополнительной терапии, когда требуется контроль уровня триглицеридов [1].

## Безопасность и эффективность

### Клиническая эффективность

*Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ).*

Ключевыми исследованиями по оценке эффективности и безопасности по данному показанию являются:

* GISSI – Prevenzione, проспективное рандомизированное открытое сравнительное исследование со слепой оценкой конечных точек у 11324 пациентов, наблюдавшихся в среднем в течение 3,5 лет. Исследование имело 4 группы терапии: этиловые эфиры омега-3 кислот 1 г/день; Витамин Е; этиловые эфиры омега-3 кислот + витамин Е; или стандартное лечение.
* Двойное слепое плацебо контролируемое исследование (плацебо кукурузное масло) с участием 300 пациентов после острого инфаркта миокарда. Доза этиловых эфиров омега-3 кислот составляла 4 г/день [6].

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование GISSI-Prevenzione проведено в Италии, в нем приняли участие 11324 пациента, недавно перенесшие ИМ (< 3 месяцев; [50% в течение 16 дней и 72% в течение 30 дней]), которым рекомендовано профилактическое лечение: антитромбоцитарные препараты, в основном аспирин (всего 82,8% через 42 месяца), бета-блокаторы (38,5% через 42 месяца) и ингибиторы АПФ (39,0% через 42 месяца). На момент начала исследования в 1993 г., клинические данные по эффективности назначения статинов были недостаточны, поэтому только 4,7% пациентов получали статины на исходном этапе лечения. У большинства пациентов наблюдалась нормолипидемия (среднее значение ОХ составило 211,6 мг/дл (5,459 ммоль/л), среднее значение сывороточного ТГ составило 161,9 мг/дл (1,846 ммоль/л) на исходном уровне).

Большая часть пациентов была в возрасте> 70 лет. Единственным критерием исключения было любое состояние, связанное с плохим краткосрочным прогнозом (включая, но не ограничиваясь, тяжелую застойную сердечную недостаточность и рак). Пациенты были рандомизированы для приема препарата этиловые эфиры омега-3 кислот (N = 2,836), витамина Е (N = 2,830), этиловые эфиры омега-3 кислот и витамина Е (N = 2,830) и группа наблюдения (N = 2,828). Доза препарата этиловые эфиры омега-3 кислот составляла 1 г в день, а витамина Е – 300 мг в день. Средняя продолжительность лечения составила 3,5 года. Анализ в исследовании GISSI-Prevenzione проводился в соответствии с двумя стратегиями, определенными в протоколе:

1. Двусторонний анализ эффективности двух комбинированных групп, получавших этиловые эфиры омега-3 кислот по сравнению с двумя группами комбинированного лечения без них, и эффективности комбинированного лечения в 2-хгруппах с добавлением витамина Е по сравнению с комбинацией двух групп лечения без витамина Е.
2. Четырехсторонний анализ эффективности каждой из групп лечения: этиловые эфиры омега-3 кислот, витамин Е и их комбинация в сравнении с контрольной группой, а также сравнение комбинации с группой, принимавшей только этиловые эфиры омега-3 кислот, и группой, принимавшей только витамин Е.

Анализ данных проводился с помощью кривых выживаемости Каплана-Мейера и логарифмического рангового теста. Для дальнейшей количественной оценки эффектов лечения относительные риски и связанные с ними доверительные интервалы оценивались с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса, скорректированных на смешанные эффекты соответствующих прогностических показателей.

В таблице 4-1 ниже обобщены основные результаты двустороннего анализа для основных конечных точек и выбранных дополнительных конечных точек. Представлены результаты логарифмического рангового теста, а также относительный риск вместе с 95% доверительным интервалом для группы этиловые эфиры омега-3 кислот и контрольной группы Д.

По данным двустороннего анализа наблюдается относительное снижение риска на 10% и абсолютное снижение риска на 1,3% для комбинированной конечной точки смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта (число больных необходимое для лечения ЧБНЛ = 77). Логарифмический ранговый тест был значимым с p-значением 0,048.

Относительное и абсолютное снижение риска для второй комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта составило соответственно 11% и 1,1% (ЧБНЛ = 91). Результат логарифмического рангового теста p=0,053 был сопоставим с p-значением первой комбинированной конечной точки, однако не был значимым.

Анализ отдельных компонентов основной конечной точки показал значимые различия между двумя группами лечения по общей смертности (p=0,016), сердечно-сосудистой смерти (p=0,019), коронарной смерти (p=0,016) и внезапной смерти (p=0,011). Не было различий между группами лечения в отношении нефатальных сердечно-сосудистых событий и других смертей [1].

Таблица ‑. Первичные конечные точки и выбранные дополнительные конечные точки исследования GISSI Prevenzione.

| **Результаты двустороннего анализа** | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Все пациенты (n=11324)** | **2 группы этиловые эфира омега-3 с витамином Е и без витамина Е (n=5666)** | **Данные логарифмического рангового теста** | **2 контрольные группы без препарата Омакор (n=5668)** | **Относительный риск вместе с 95% доверительным интервалом** |
| **Первичные конечные точки**  *Смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт*  *Сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт* | 1500 (13,3%)  1155 (10,2%) | 715 (12,6%)  547 (9,7%) | P=0,048  P=0,053 | 785 (13,9%)  608 (10,7%) | 0,90 (0,82-0,99)  0,89 (0,80-1,01) |
| **Дополнительные конечные точки**  *Общая смертность Сердечно-сосудистая смерть*  *Сердечная смерть Коронарная смерть Внезапная смерть*  *Другие случаи смерти Несмертельные сердечно-сосудистые события* | 1017(9,0%)  639 (5,5%) 520 (4,6%) 479 (4,2%) 286 (2,5%) 378 (3,3%) 578 (5,1%) | 472 (8,3%) 291 (5,1%) 228 (4,0%) 214 (3,8%) 122 (2,2%) 181 (3,2%) 287 (5,1%) | P=0,016  P=0,019  Not available P=0,016  P=0,011  Not available  Not available | 545 (9,6%)  348 (6,2%)  292 (5,2%)  265 (4,7%)  164 (2,9%)  197 (3,5%)  291 (5,1%) | 0,86 (0,76-0,97) 0,83 (0,71-0,97) 0,78 (0,65-0,92) 0,80 (0,67-0,96) 0,74 (0,58-0,93) 0,91 (0,74-1,11) 0,98 (0,83-1,15) |

В таблице 4-2 ниже представлены результаты четырехстороннего анализа для основных конечных точек и выбранных дополнительных конечных точек. Результаты логарифмического рангового теста, а также относительный риск вместе с 95% доверительным интервалом представлены только для группы препарата Омакор и контрольной группы.

По результатам четырехстороннего анализа наблюдается относительное снижение риска на 15% и абсолютное снижение риска на 2,3% для комбинированной конечной точки смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта (ЧБНЛ = 43). Логарифмический ранговый тест был значимым с p-значением 0,023.

Относительное и абсолютное снижение риска для второй комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта составило соответственно 20% и 1,2% (ЧБНЛ = 83). Результат логарифмического рангового теста был весьма значимым с p-значением 0,008.

Анализ отдельных компонентов основной конечной точки показал значимые различия между двумя группами лечения по общей смертности (p=0,009), сердечно-сосудистой смерти (p=0,001), коронарной смерти (p=0,001) и внезапной смерти (p=0,0004). Не было различий между группами лечения в отношении нефатальных сердечно-сосудистых событий (относительный риск 0,96 и 95% ДИ 0,76-1,21) и других смертей с относительным риском 0,99 и 95% ДИ 0,75-1,30 [1].

Таблица ‑. Первичные конечные точки и выбранные дополнительные конечные точки исследования GISSI Prevenzione.

| **Результаты четырехстороннего анализа** | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Все пациенты (n=11324)** | **Этиловые эфира омега-3 (n=2836)** | **Данные логарифмического рангового теста** | **Контрольная группа (n=2828)** | **Относительный риск вместе с 95% доверительным интервалом** |
| **Первичные конечные точки**  *Смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт*  *Сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт* | 1500 (13,3%)  1155 (10,2%) | 356 (12,3%)  262 (9,2%) | P=0,023  P=0,008 | 414 (14,6%)  322 (11,4%) | 0,85 (0,74-0,98)  0,80 (0,68-0,95) |
| **Дополнительные конечные точки**  *Общая смертность Сердечно-сосудистая смерть*  *Сердечная смерть Коронарная смерть Внезапная смерть*  *Другие случаи смерти Несмертельные сердечно-сосудистые события* | 1017 (9,0%) 639 (5,5%) 520 (4,6%) 479 (4,2%) 286 (2,5%) 378 (3,3%) 578 (5,1%) | 236 (8,3%) 136 (4,8%) 108 (3,8%) 100 (3,5%) 55 (1,9%) 100 (3,5%) 140 (4,9%) | P=0,009  P=0,001  Not Available P=0,001  P=0,0004  Not Significant Not Significant | 293 (10,4%) 193 (6,8%) 165 (5,8%) 151 (5,3%)  99 (3,5%)  100 (3,5%) 144 (5,1%) | 0,80 (0,67-0,94) 0,70 (0,56-0,87) 0,65 (0,51-0,82) 0,65 (0,51-0,84) 0,55 (0,40-0,76) 0,99 (0,75-1,30) 0,96 (0,76-1,21) |

На основании публикации данных исследования первая первичная комбинированная конечная точка (смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) достигла статистической значимости для общей эффективности этиловых эфиров омега-3 кислот в сочетании с витамином Е [7].

Для второй первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) ни двусторонний анализ эффекта этиловых эфиров омега-3 кислот, ни общий профиль эффективности лечения препаратом этиловые эфиры омега-3 кислот в сочетании с витамином Е не достигли статистической значимости, даже несмотря на то, что тенденция к снижению риска очевидна.

Снижение риска в группе, получавшей этиловые эфиры омега-3 кислот, составило 20 % в четырехфакторном анализе (статистически значимый) и 11 % в двустороннем анализе (незначимый) соответственно. В группе комбинированного лечения препаратом этиловые эфиры омега-3 кислот и витамином Е анализ показал снижение риска на 12 %, что свидетельствует о небольшом дополнительном снижении риска комбинированного лечения по сравнению с двусторонним анализом группы n-3 ПНЖК (Рис. 4-1).

При анализе общего профиля эффективности исследователи сравнили большую группу пациентов, принимавших этиловые эфиры омега-3 кислот (5666 пациентов), включая тех, кто принимал их комбинацию с витамином Е, с небольшой «чистой» контрольной группой из 2828 пациентов, что привело к более широкому доверительному интервалу, чем двусторонний анализ, где контрольная группа также включала группу витамина Е (N=5658).

Рисунок ‑. Комбинированная конечная точка 2 - смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт (среднее значение и 95 % ДИ).



**Примечание:**

Relative risk=относительный риск

Overall efficacy combined treatment=общая эффективность комбинированного лечения

Four-way n-3 PUFA=четырехсторонний анализ группы n-3 ПНЖК

Two-way n-3 PUFA=двусторонний анализ группы n-3 ПНЖК

В конце исследования 28,5% пациентов, получавших Омакор, и 26,2% пациентов, получавших витамин Е, прекратили лечение. Тринадцать пациентов были потеряны для наблюдения.

Исследователи также оценили временной интервал пользы: пациенты, получавшие этиловые эфиры омега-3 кислот имели достоверно более низкую смертность даже после 3-х месяцев лечения (1,1% против 1,6%, относительный риск [ОР] 0,59, доверительный интервал [ДИ] от 0,36 до 0,97; p=0,037). Снижение частоты внезапной сердечной смерти было почти значительным всего через 3 месяца, составляя до 57% от общего преимущества смертности (0,5% против 0,7%; РР 0,44; P=0,048). Польза в отношении внезапной сердечной смерти стала значимой через 4 месяца (2,0% против 2,7%; ОР 0,55, 95% ДИ от 0,39 до 0,77; p=0,0006).

Общие результаты исследования GISSI-Prevenzione [1]:

* В группе лечения этиловыми эфирами омега-3 кислот, без витамина Е, значительно снизился риск комбинированной первичной конечной точки: смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 10% в двустороннем анализе и на 15% в четырехстороннем анализе.
* Ко-первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт; при двустороннем анализе выявлено незначительное снижение риска на 11%. Тем не менее, по результатам четырехстороннего анализа снижение риска было оценено в 20%, что является значительным.
* Польза терапии этиловыми эфирами омега-3 кислот была связана со снижением риска смерти (по всем причинам) – на 14% в двусторонней и на 20% в четырехсторонней и в случае смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – на 17% в двусторонней и 30% в четырехсторонней жизни.
* Результаты исследования показали абсолютную разницу рисков для комбинированной конечной точки в размере 2% (p = 0,022) при сравнении группы этиловых эфиров омега-3 кислот с контрольной группой и абсолютную разницу выживаемости в 2,1% (p = 0,009) между теми же группами. Это дает ЧБНЛ50 и 47,6 соответственно, в течение 3,5 лет. Утверждается, что эти результаты сопоставимы с результатами других вторичных профилактических вмешательств среди людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями со статинами, обычно имеющими 5-летние значения ЧБНЛ от 20 до 50.

*Пациенты с гипертриглицеридемией*

В общей сложности по показанию гипертриглицеридемия представлены данные 30 исследований, которые разделены на 4 категории:

1. Восемь двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с использованием препарата Омакор 4 г ежедневно в виде капсул по 1 г.

2. Девять контролируемых исследований различного дизайна с использованием доз, отличных от 4 г.

3. Пять неконтролируемых расширенных исследований или неконтролируемых частей исследований в области ГТ.

4. Восемь опубликованных исследований, включая испытания с добавлением статинов, в которых использовалось небольшое число пациентов.

Исследования первой группой явлюятся наиболее важными и определены как ти «базовые» исследования по оценке эффективности и безопасности при данном показании. Эти исследования включали семь отдельных исследований и одну часть исследования, в котором оценивали группы лечения препаратом Омакор в дозе 2 г, 4 г, 8 г и группу плацебо. Продолжительность этих восьми основных исследований была краткосрочной (максимум 12 недель).

По данным других многочисленных исследований с участием пациентов с ГТ с вариабельным дизайном: двойные слепые исследования, плацебо-контролируемые исследования, рандомизированные исследования, открытые исследования и долгосрочные исследования (до 24 месяцев), этиловые эфиры омега-3 кислот в дозе 4 г в сутки последовательно и значительно снижали уровень триглицеридов по сравнению с плацебо. Исследования показали, что снижение уровня триглицеридов сохранялось в течение 24 месяцев после лечения.

Таблица ‑. Воздействие препарата этиловые эфиры омега-3 на липидный профиль.

| **Липид** | **Эффект** |
| --- | --- |
| Уровни ТГ | Препарат в дозе 2–4 г в сутки последовательно и значительно снижал уровень ТГ по сравнению с плацебо. Это снижение сохранялось в течение 20 месяцев после лечения. Снижение уровня ТГ наблюдалось в зависимости от возраста, пола и исходного уровня ТГ. При применении этиловых эфиров омега-3 кислот совместно со статинами наблюдался аддитивный эффект. |
| Уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) (Хс-ЛПОНП) | Препарат в дозе 2–4 г в дозе 2–4 г ежедневно приводил к снижению уровня Хс-ЛПОНП, что соответствовало снижению уровня ТГ. |
| Уровни общего холестерина (ОХ) | Препарат в дозе 2–4 г в сутки не оказывал влияния на уровень ОХ у пациентов с гиперлипидемией IIb типа. |
| Уровни Хс-ЛПВП | Препарат в дозе 2–4 г в сутки приводил к небольшому, но значительному повышению уровня Хс-ЛПВП, особенно у пациентов с низким уровнем Хс-ЛПВП на исходном уровне. |
| Уровни Хс-ЛПНП | Препаратв дозе 2–4 г ежедневно повышал уровень ЛПНП, особенно у пациентов с низким уровнем Хс-ЛПНП на исходном уровне (ГТГ IV типа). Увеличение, вероятно, было связано с обогащением холестерином частиц ЛПНП с переходом от мелких, плотных частиц ЛПНП к более крупным, более плавучим частицам ЛПНП. |

В таблице 4-4 обобщены медианные процентные изменения липидных параметров по сравнению с исходным уровнем в общей популяции, а также у пациентов с дислипидемией IIb, IV и V типов.

Таблица ‑. Общие данные медианных процентных изменений на фоне лечения по сравнению с исходным уровнем липидных параметров.

|  | **ТГ** | | **ОХ** | | **Холестерин- ЛПВП** | | **Холестерин- ЛПНП** | | **Холестерин-ЛПОНП** | | **Холестерин не-ЛПВП** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Омега-3 | **Pbo** | **Омега-3** | **Pbo** | **Омега-3** | **Pbo** | **Омега-3** | **Pbo** | **Омега-3** | **Pbo** | **Омега-3** | **Pbo** |
| Общий (%) | -28,0 | +2,5 | -2,9 | -0,5 | +8,9 | +3,5 | +16,8 | +0,7 | -25,2 | +8,0 | -3,9 | -1,0 |
| Тип IIb (%) | -26,3 | +0,8 | -2,3 | -1,5 | +5,5 | +4,6 | +1,4 | -3,9 | -10,9 | +13,7 | -3,2 | -2,1 |
| Тип IV (%) | -25,5 | +4,5 | +2,0 | +1,1 | +11,1 | +2,9 | +33,8 | +2,2 | -34,3 | +6,7 | +1,4 | +1,0 |
| Тип V (%) | -39,4 | +2,8 | -16,5 | +0,5 | +18,1 | -4,6 | +42,8 | +19,9 | -31,9 | +2,2 | -18,9 | +0,7 |
| **Примечание:**  Pbo- плацебо  Омега-3 – этиловые эфиры омега-3 кислот 90   * Документально подтвержденное число пациентов с дислипидемией III типа, включенных в клинические исследования, очень ограничено, и не было разработано исследований, специально изучающих влияние этиловых эфиров омега-3 кислот на этих пациентов. Пациенты с дислипидемией III типа являются гомозиготами по АпоЕ, и генотипирование пациентов было проведено только в одном исследовании (K85-95011). Таким образом, большее количество пациентов с дислипидемией III типа могло быть включено в клинические исследования, но они не были верифицированы как таковые. Нет никаких оснований полагать, что пациенты с дислипидемией III типа не реагируют на этиловые эфиры омега-3 кислот. * Одно из основных клинических исследований у пациентов с дислипидемией IV и V типов (исследование K85-95009) показало среднее увеличение холестерина-ЛПНП на 42,6% при приеме этиловых эфиров омега-3 кислот в дозе 4 г/сут. У 67% пациентов в исследовании наблюдалось повышение уровня холестерина ЛПНП, и наблюдаемое увеличение было в диапазоне от 6% до 110%. Тем не менее, средние концентрации холестерина-ЛПНП в конце исследования все еще были равны только 2,69 ммоль/л (104 мг/дл). Для большинства этих пациентов (40 из 42 без ишемической болезни сердца в анамнезе) этот показатель все еще ниже целевого уровня Хс-ЛПНП.   В клинических исследованиях на пациентах с дислипидемией типа IIb средний уровень Хса-ЛПНП не изменился или незначительно повышен (максимум 8,6%) при лечении Омакор. В исследованиях с сопутствующим лечением препаратом этиловые эфиры омега-3 и статинами не наблюдалось значительного повышения уровня Хс-ЛПНП при приеме этиловых эфиров омега-3 кислот.  Обогащение холестерина частицами ЛПНП, по-видимому, происходит в сочетании с заметным снижением Хс-ЛПОНП. Исследования также демонстрируют переход от мелких, плотных частиц ЛПНП к более крупным, более плавучим частицам ЛПНП, что указывает на сдвиг в сторону менее атерогенных липопротеиновых частиц. | | | | | | | | | | | | |

В соответствии с общей популяцией (см. таблицу 4-5 ниже), у пациентов в каждой исходной категории уровней триглицеридов в группе лечения этиловые эфиры омега-3 кислот 4 г наблюдались значительно большие средние абсолютные и относительные изменения уровней триглицеридов по сравнению с таковыми в группе плацебо. У пациентов, получавших этиловые эфиры омега-3 кислот в дозе 4 г в день, у пациентов с более высокими исходными уровнями (ТГ = 500–749 мг/дл и ≥750 мг/дл [5,65–8,46 ммоль/л] и ≥8,47 ммоль/л])) наблюдалось большее снижение уровня триглицеридов и, следовательно, они с большей вероятностью проявляли лучший ответ на этиловые эфиры омега-3 кислот [1].

**Таблица 4‑5**. Интегрированный анализ данных исследований по изменению уровня ТГ при приеме препарата этиловые эфиры омега-3 кислот 90 или плацебо в дозе 4 г.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Этиловые эфиры**  **омега-3 кислот 90**  **4г** | **Плацебо**  **4г** | **P-valuea** |
| **Среднее значение** | **Среднее значение** |
| **Общие данные** | | | |
|  | (n=206) | (n=204) |  |
| Исходное значение (мг/дл, ммоль/л) | 422,8 4,77 | 404,0 4,56 | <0,0001  <0,0001 |
| Конечное значение (мг/дл, ммоль/л) | 285,7 3,23 | 410,3 4,63 |
| Абс, изменение (мг/дл, ммоль/л) | -137,0 -1,55 | 6,3 0,07 |
| Относительное изменение (%) | -28,0 | 2,5 |
| **≤ 250 мг/дл (≤ 2,82 ммоль/л)** | | | |
|  | (n=63) | (n=67) | <0,0001  <0,0001 |
| Исходное значение (мг/дл, ммоль/л) | 215,1 2,43 | 207,1 2,34 |
| Конечное значение (мг/дл, ммоль/л) | 172,6 1,95 | 216,9 2,45 |
| Абс, изменение (мг/дл, ммоль/л) | -42,6 -0,48 | 9,8 0,11 |
| Относительное изменение (%) | -19,8 | 4,9 |
| **251-499 мг/дл (2,83-5,64 ммоль/л)** | | | |
|  | (n=90) | (n=88) |  |
| Исходное значение (мг/дл, ммоль/л) | 332,7 3,76 | 334,8 3,78 | <0,0001  <0,0001 |
| Конечное значение (мг/дл, ммоль/л) | 243,5 2,75 | 338,4 3,82 |
| Абс, изменение (мг/дл, ммоль/л) | -89,2 -1,01 | 3,6 0,04 |
| Относительное изменение (%) | -27,0 | 0,9 |
| **500-749 мг/дл (5,65-8,46 ммоль/л)** | | | |
|  | (n = 28) | (n = 26) |  |
| Исходное значение (мг/дл, ммоль/л) | 599,3 6,77 | 597,1 6,74 | <0,0001  <0,0001 |
| Конечное значение (мг/дл, ммоль/л) | 360,3 4,07 | 598,6 6,76 |
| Абс, изменение (мг/дл, ммоль/л) | -239 -2,70 | 1,5 0,02 |
| Относительное изменение (%) | -39,5 | 1,5 |
| **≥ 750 мг/дл (≥ 8,47 ммоль/л)** | | | |
|  | (n = 25) | (n = 23) |  |
| Исходное значение (мг/дл, ммоль/л) | 1072,4 12, 11 | 1024,1 11,56 | 0,0001  <0,0001 |
| Конечное значение (мг/дл, ммоль/л) | 638,8 7,21 | 1035,9 11,70 |
| Абс, изменение (мг/дл, ммоль/л) | -433,6 -4,90 | 11,8 0,19 |
| Относительное изменение (%) | -39,4 | 2,8 |
| **Примечание:**  a P-value значения были рассчитаны с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) | | | |

Проведен ряд исследований с целью оценки эффекта одновременного применения этиловых эфиров омега-3 кислот с широко применяемыми статинами (симвастатин, аторвастатин). Исследования проводились у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов в сыворотке крови, получающих терапию статинами. Результаты исследований показывают, что комбинированное лечение повышает эффективность в снижении уровня триглицеридов. В этих исследованиях не наблюдалось значительного влияния или отсутствию влияния на Хс-ЛПНП, и не зафиксировано существенных рисков безопасности [1].

### Клиническая безопасность

Резюме клинической безопасности включает данные по безопасности из всех исследований, в которых использовались этиловые эфиры омега-3 кислот. В дополнение к тридцати исследованиям по клинической эффективности, были включены тридцать восемь других исследований (с участием здоровых добровольцев или по другим показаниям). Таким образом, в общей сложности было проведено шестьдесят восемь исследований по изучению этиловых эфиров омега-3 кислот для лечения различных показаний, включая гипертриглицеридемию, профилактику после перенесенного инфаркта миокарда и гипертензию.

Основными НЯ были непереносимость ЖКТ, относительно небольшое, но постоянное повышение уровня АЛТ, рыбная отрыжка. В одном исследовании было отмечено повышение уровня инсулина в сыворотке крови, при отсутствие значительного влияния на уровень глюкозы в крови [8].

Существует вероятность лекарственного взаимодействия при сочетании больших доз этиловых эфиров омега-3 кислот с антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами на основании увеличения времени кровотечения в некоторых испытаниях и доклинических механистических исследованиях.

#### Пациенты после инфаркта миокарда

Доступны данные о безопасности у пациентов после инфаркта миокарда. По данным исследователей GISSI-Prevenzione, 97 пациентов в группе этиловые эфиры омега-3 кислот выбыли из исследования из-за нежелательных явлений. Спектр нежелательных явлений, не приводивших к прекращению лечения, был аналогичен спектру нежелательных явлений, приводивших к преждевременному прекращению терапии. В общей сложности у 376 пациентов (6,6%) наблюдалось 452 нежелательных явления, связанных с этиловыми эфирами омега-3 кислот, в основном диспепсия (3,2%) и тошнота (1,4%).

В обзоре исследований первичной и вторичной профилактики, проведенном Wang и соавт., не было обнаружено устойчивой связи в отношении риска клинически значимых эпизодов кровотечения, даже несмотря на то, что некоторые пациенты принимали сопутствующий аспирин или варфарин.

Сообщалось о побочных эффектах в качестве причины прекращения терапии у 3,8% пациентов в группе терапии этиловыми эфирами омега-3 кислот и у 2,1% в группе витамина Е. В целом, желудочно-кишечные расстройства и тошнота были наиболее распространенными побочными эффектами, 4,9% и 1,4% в группе этиловые эфиры омега-3 кислот и 2,9%, и 0,4% в группе витамина Е.

#### Пациенты с гипертриглицеридемией

Для комплексного анализа безопасности были использованы двадцать два исследования или части исследований по гипертриглицеридемии.

В 22-х исследованиях интегрированного анализа лечение препаратом этиловые эфиры омега-3 кислот получили 655 пациентов со средней продолжительностью 19,3 недели (± 20,8).

Наиболее частые нежелательные явления, связанные с лечением, о которых сообщалось в основных исследованиях гипертриглицеридемии, включали отрыжку (этиловые эфиры омега-3 кислот 4,9% против плацебо 2,2%), инфекцию (этиловые эфиры омега-3 кислот 4,4% против плацебо 2,2%), синдром гриппа (этиловые эфиры омега-3 кислот 3,5% против плацебо 1,3%), диарею (этиловые эфиры омега-3 кислот 3,5% против плацебо 3,5%), диспепсию (этиловые эфиры омега-3 кислот 3,1% против плацебо 2,6%), тошноту (этиловые эфиры омега-3 кислот 3,1% против плацебо 3,1%) и извращение вкуса (этиловые эфиры омега-3 кислот 2,7% против плацебо 0,0%). Аналогичные показатели наблюдались и в комплексном анализе.

Серьезные нежелательные явления (СНЯ) наблюдались в 3,1% случаев приема этиловых эфиров омега-3 кислот по сравнению с 2,6% плацебо в исследованиях категории I. Аналогичные показатели наблюдались и в комплексном анализе. Одним из возможных связанных СНЯ был случай обширного колита (ишемического колита) у пациента, принимавшего этиловые эфиры омега-3 кислот по 2 г в день. Четыре субъекта умерли (причинами смерти в общей популяции были: внезапная смерть, остановка сердца, инфаркт миокарда и самоубийство, данные исходы не были связаны с лечением препаратом этиловые эфиры омега-3 кислот).

В исследованиях категории I восемь пациентов, принимавших этиловые эфиры омега-3 кислот (3,5%) и шесть пациентов, принимавших плацебо (2,6%), прекратили лечение из-за одного или нескольких НЯ; наиболее распространенными являются тошнота (этиловые эфиры омега-3 - 3, плацебо 2), диспепсия (2 против 1 соответственно) и метеоризм (0 против 2 соответственно).

В более многочисленной популяции, состоящей из двадцати двух исследований категорий I-III, 24 пациента (3,7%) прекратили прием этиловых эфиров омега-3 кислот с аналогичным разбросом НЯ. Единственным потенциально связанным с лекарством лабораторным отклонением было умеренное повышение уровня АЛТ без одновременного повышения уровня АСТ.

Существует вероятность лекарственного взаимодействия при сочетании больших доз этиловых эфиров омега-3 кислот с антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами на основании увеличения времени кровотечения в некоторых испытаниях и доклинических механистических исследованиях.

### Пострегистрационное применение

По данным девяти постмаркетинговых исследований (по состоянию на июль 2006 г.) опыт воздействия препарата составил 207 409 пациенто-лет, 34 500 пациентов. Сообщения по безопасности этих постмаркетинговых исследований включали три СНЯ, к ним относились желудочковая бигеминия, желудочковые эктопические удары и васкулит, несерьезное сообщение о повышении уровня глюкозы, также 17 сообщений о клинических случаях, включая панкреатит, послеоперационное кровотечение из глотки, гиперчувствительность, боль в груди и головокружение, повышенный уровень АЛТ и АСТ, рабдомиолиз, мультиформную эритему, эпидуральную гематому и внутримозговое кровоизлияние [1].

Лекарственные препараты, содержащие этиловые эфиры омега-3 кислот 90, были одобрены в большинстве государств-членов Европейского Союза для вторичной профилактики после инфаркта миокарда (ИМ) и для лечения гипертриглицеридемии.

Референтный препарат Омакор был впервые зарегистрирован в Норвегии в 1994 году, стране, известной богатой рыбной диетой. Данная формула препарата была одобрена в Великобритании в 1996 году и в Нидерландах в 2003 году. Омакор (называемый Lovaza в США) был одобрен для лечения тяжелой гипертриглицеридемии в США 10 ноября 2004 году. В России препарат омега-3-кислот этиловые эфиры 90 зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2010 г.

## Список литературы

1. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-omacor.pdf> [Australian Public Assessment Report for Omega-3-acid ethyl esters 90 (tga.gov.au)](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-omacor.pdf)
2. Alaswad K, Lavie CJ, Milani RV, O'Keefe JH Jr. Fish oil in cardiovascular prevention. Ochsner J. 2002 Spring;4(2):83-91. PMID: 22822323; PMCID: PMC3399265.
3. Smith P, Arnesen H, Opstad T, Dahl KH, Eritsland J. Influence of highly concentrated n-3 fatty acids on serum lipids and hemostatic variables in survivors of myocardial infarction receiving either oral anticoagulants or matching placebo. Thromb Res. 1989 Mar 1;53(5):467-74. doi: 10.1016/0049-3848(89)90201-6. PMID: 2660319.
4. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN; COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Ther. 2007 Jul;29(7):1354-67. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.07.018. PMID: 17825687.
5. McKenney JM, Sica D. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. Am J Health Syst Pharm. 2007 Mar 15;64(6):595-605. doi: 10.2146/ajhp060164. PMID: 17353568.
6. Grundt H, Nilsen DW, Mansoor MA, Nordøy A. Increased lipid peroxidation during long-term intervention with high doses of n-3 fatty acids (PUFAs) following an acute myocardial infarction. Eur J Clin Nutr. 2003 Jun;57(6):793-800. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601730. PMID: 12792664.
7. Jialal I, Devaraj S, Huet BA, Traber M. GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999 Oct 30;354(9189):1554; author reply 1556-7. doi: 10.1016/s0140-6736(99)90191-5. PMID: 10551518.
8. Patel JV, Lee KW, Tomson J, Dubb K, Hughes EA, Lip GY. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on metabolically active hormones in patients post-myocardial infarction. Int J Cardiol. 2007 Jan 31;115(1):42-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.04.004. Epub 2006 Jun 15. PMID: 16781788.

# ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## Обсуждение данных доклинических исследований

Омега-3-кислоты этиловые эфиры 90 – это препарат, полученный из рыбьего жира и представленный в капсуле для приема внутрь. Он содержит минимум 90% омега-3-этиловых эфиров. Основными компонентами являются этиловый эфир ЭПК и этиловый эфир ДГК. Омега-3 жирные кислоты являются незаменимыми жирными кислотами.

Этиловые эфиры ЭПК и ДГК гидролизуются во время всасывания из тонкой кишки. Абсорбция происходит в основном через лимфу. ЭПК и ДГК, которые транспортируются в лимфе и плазме в основном в виде триглицеридов в хиломикронах и ЛПОНП, быстро поглощаются тканями. Небольшие количества жиров, образуют структурные компоненты мембран и функционируют как субстраты для производства эйкозаноидов, причем большая часть из них попадает в пул липидов организма и в конечном итоге подвергается окислению, обычно в митохондриях и пероксисомах, чтобы обеспечить клетку энергией.

Первичные фармакологические данные были в основном в форме публикаций, и были трудности в экстраполяции данных на клиническую ситуацию. Опубликованные исследования, в которых использовались модели ишемии-индуцированной аритмии, предоставили доказательства кардиопротекторной, антиаритмической активности омега-3 жирных кислот, хотя дозы, использованные в исследованиях на животных, были выше предложенной клинической дозы.

Возможные механизмы, участвующие в кардиопротекторной активности, включают блокирование нескольких сердечных ионных каналов (токи Na+, K+ и L-типа Ca2+) и повышенное содержание саркоплазматического Ca2+. Возможные механизмы, участвующие в гиполипидемической активности, включают ингибирование активности диацилглицеролацилтрансферазы, вмешательство в сборку и/или секрецию липопротеинов ЛПОНП, повышенное митохондриальное бета-окисление жирных кислот в печени, повышенное внутриклеточное разложение аполипопротеидов и снижение липогенеза в печени.

Этиловые эфиры омега-3 кислот снижают синтез триглицеридов в печени, что связано с тем, что ЭПК и ДГК являются менее активными субстратами для ферментов, ответственных за синтез триглицеридов, и они ингибируют этерификацию других жирных кислот. Снижению концентрации триглицеридов также способствует усиление β-окисления жирных кислот в пероксисомах печени, за счет чего снижается количество свободных жирных кислот, доступных для синтеза триглицеридов. Ингибирование этого синтеза снижает уровень ЛПОНП.

По результатам проведенных доклинических препарата этиловые эфиры омега-3 кислот не выявлено неблагоприятного воздействие на функцию жизненно важных систем и органов. На параметры ЭКГ, измеренные в 28-дневных, 90-дневных и 52-недельных исследованиях на собаках, лечение не повлияло. Литературные данные показали, что собаки были защищены от фибрилляции желудочков с помощью ЭПК или ДГК без существенных изменений частоты сердечных сокращений, интервала PR или интервала QTc.

Омега-3 и омега-6 жирные кислоты превращаются в эйкозаноиды разных рядов, а эйкозаноиды разных рядов обладают разной биологической активностью. Таким образом, можно ожидать, что употребление препарата этиловые эфиры омега-3 кислот будет влиять на биологическую активность, в которой эйкозаноиды играют роль, в частности, на свертываемость крови. Однако, несмотря на то, что рыбий жир/омега-3 жирные кислоты в целом снижали выработку тромбоксана А2 и агрегацию тромбоцитов, влияние на свертываемость крови в доклинических исследованиях, как правило, наблюдалось только при высоких дозах.

Опубликованные исследования выявили в целом благоприятное влияние рыбьего жира/омега-3 жирных кислот на атеросклероз, артериальное давление, секрецию инсулина и диабет, воспаление, иммунные реакции, противоопухолевую активность и метаболизм костей. Хотя антитромботические, антигипертензивные и антиатеросклеротические эффекты не всегда наблюдаются постоянно, они могут способствовать антиаритмическим эффектам.

Из-за природы продукта и особенности его метаболизма не было возможности измерить значения стандартных фармакокинетических параметров, таких как AUC и Cmax: омега-3 жирные кислоты не метаболизируются, как стандартные фармацевтические препараты, а включаются в клеточные мембраны, эйкозаноиды и в запасы липидов в организме. Пищевые жиры обладают высокой степенью абсорбции и всасываются в виде хиломикронов (крупных липопротеинов), которые образуются в энтероцитах и высвобождаются в лимфу, а затем в кровь, когда грудной проток соединяется с системным кровообращением. Новообразованные хиломикроны обычно состоят в основном из триглицеридов (около 85%), а также холестерина и холестериловых эфиров. Фермент липопротеинлипаза, обнаруженный на капиллярных эндотелиальных клетках в жировой ткани, скелетных и сердечных мышцах, а также в печени, высвобождает триглицериды, а оставшийся остаток хиломикрона транспортируется в печень, где он разлагается. Таким образом, после абсорбции и гидролиза ЭПК и ДГК, высвобождаемые из эфиров, попадают в липидный пул организма и распределяются, накапливаются, метаболизируются и используются в качестве источника энергии, как и любой другой пищевой жир.

Токсикокинетические данные на крысах, собаках и кроликах показали, что после повторного введения препарата этиловые эфиры омега-3 кислот концентрации ЭПК и ДГК в плазме крови (в виде триглицеридов) увеличивались дозозависимо, в то время как концентрации арахидоновой кислоты дозозависимо снижались.

Поскольку данные о лекарственных взаимодействиях не были представлены, необходимо будет опираться на клинические данные для определения безопасности применения препарата этиловые эфиры омега-3 кислот с другими препаратами.

Проведены исследования пероральной токсичности при повторных дозах продолжительностью до 52 недель на крысах и собаках, а также 13-недельное исследование по определению диапазона пероральных доз на мышах. Влияние на липидные показатели было обусловлено первичной фармакологической активностью продукта. Не было никаких доказательств какой-либо важной токсичности для органов-мишеней. Основным токсическим эффектом были изменения кожи, которые, вероятно, были вызваны недостатком омега-6 жирных кислот. В исследованиях токсичности/канцерогенности были зафиксированы некоторые незначительные изменения, которые, по-видимому, были связаны с липидной природой продукта: увеличение частоты вакуолизации гепатоцитов, вакуолизации почечных канальцев, пигментации в некоторых органах, а также пенистых и/или пигментированных гистиоцитов и холестериновых гранулем в легких. Другие признаки включали билиарную пролиферацию и адренокортикальную вакуолацию, но были незначительной степени тяжести. Дозы «без эффекта» в 52-недельных исследованиях на крысах и собаках составляли 2000 и 1000 мг/кг/день соответственно.

## Обсуждение данных клинических исследований

Лекарственные препараты, содержащие этиловые эфиры омега-3 кислот 90, были одобрены в большинстве государств-членов Европейского Союза для вторичной профилактики после инфаркта миокарда (ИМ) и для лечения гипертриглицеридемии.

Референтный препарат Омакор был впервые зарегистрирован в Норвегии в 1994 году, стране, известной богатой рыбной диетой. Данная формула препарата была одобрена в Великобритании в 1996 году и в Нидерландах в 2003 году. Омакор (называемый Lovaza в США) был одобрен для лечения тяжелой гипертриглицеридемии в США 10 ноября 2004 году. В России препарат омега-3-кислот этиловые эфиры 90 зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2010 г.

Клинических исследований препарата PT-OMG, капсулы, 1000 мг (АО «Р-Фарм», Россия) на территории РФ и в соответствии с требованиями ЕАЭС не проводилось. Так как препарат PT-OMG, разработанный партнёром АО «Р-Фарм» Strides Pharma Science Limited, Индия, представляет собой воспроизведенный препарат этиловые эфиры омега-3 кислот 90, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Омакор, капсулы, 1000 мг (Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия), которому PT-OMG полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах препарат этиловые эфиры омега-3 кислот 90 у человека, полученные в исследованиях препарата Омакор. Клинических исследований лекарственного препарата PT-OMG пока не проводилось.

Клиническая разработка этиловых эфиров омега-3 кислот включала исследования биоэквивалентности/биодоступности у здоровых добровольцев, ФК исследование по подбору дозы у здоровых добровольцев, фармакодинамические исследования с участием различных популяций пациентов, исследования эффективности и безопасности у пациентов с гипертриглицеридемией, исследования эффективности и безопасности для вторичной профилактики после инфаркта миокарда, ряд исследований у особых популяциях пациентов (ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, псориаз, IgA-нефропатия, хроническая болезнь клубочков, хронический гепатит и другие заболевания).

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев препарат этиловые эфиры омега-3 кислот хорошо переносился в дозах до 14 г/сут. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось.

Гидролиз этиловых эфиров омега-3 кислот эстеразами в кишечнике является полным и быстрым. После гидролиза свободные жирные кислоты поглощаются энтероцитами, где они быстро повторно этерифицируются и поступают в циркуляцию в виде хиломикронов. После прохождения через грудной проток хиломикроны попадают в плазму. Нормальный период полувыведения хиломикронов в кровотоке составляет примерно 10 минут. Фермент липопротеинлипаза, который присутствует на эндотелиальных поверхностях капиллярного русла во всех тканях, гидролизует триглицеридное ядро хиломикрона, высвобождая жирные кислоты для поглощения в тканях. Из-за этого процесса невозможно провести стандартные исследования биодоступности со значимыми оценками Cmax, Tmax или AUC как для исходного препарата, так и для его метаболитов.

Во время и после всасывания существуют три основных пути метаболизма омега-3 жирных кислот:

• Жирные кислоты сначала транспортируются в печень, где они включаются в различные категории липопротеинов, а затем направляются в периферические запасы липидов.

• Фосфолипиды клеточной мембраны заменяются фосфолипидами липопротеинов, и жирные кислоты могут выступать в качестве предшественников для различных эйкозаноидов.

• Большая часть окисляется для удовлетворения энергетических потребностей.

Концентрация омега-3 жирных кислот, ЭПК и ДГК, в фосфолипидах плазмы соответствует ЭПК и ДГК, включенным в клеточные мембраны. Таким образом, при исследовании абсорбции этиловых эфиров омега-3 кислот было измерено повышение ЭПК и ДГК в фосфолипидах плазмы или сыворотки крови. Включение этих длинноцепочечных жирных кислот (ЭПК и ДГК) в плазму, эритроциты и тромбоциты рассматривается как отражение «омега-3-статуса всего организма».

Основным исследованием у здоровых добровольцев было открытое рандомизированное параллельное групповое исследование с участием 24 пациентов с дозами препарата этиловые эфиры омега-3 кислот 4, 8 или 14 г в день (CK85-002). Было выявлено дозозависимое увеличение содержания ЭПК в сыворотке крови. Потребление 14 г обеспечивало лишь несколько более высокие значения ЭПК, чем 8 г, что позволяет предположить, что степень включения ЭПК в фофолипиды сыворотки была насыщена дозами более 8 г в день. Повышение ДГК было менее выраженным и не зависело от дозы.

В дополнение к отдельным исследованиям был проведен объединенный анализ результатов пропорциональности дозы с использованием данных ряда исследований. Изменения по сравнению с исходным уровнем в поглощении ЭПК были пропорциональными дозам для 2, 4 и 8 г в день. Для ДГК изменение по сравнению с исходным уровнем потребления было самым высоким и составило 4 г в день. У пациентов, получавших 8 г в день, уровень ДГК был аналогичен тем, кто получал 4 г в день. Таким образом, включение ЭПК в липиды сыворотки является дозозависимым, при этом более высокие дозы приводят к увеличению уровней включения ЭПК в фосфолипиды сыворотки крови. Включение ДГК, по-видимому, не зависит от дозы и является примерно максимальным на уровне 4 г в день.

По результатам исследований определено, что ЭПК абсорбировалась дозозависимым образом, в то время как показатели ДГК были нелинейным.

Также был проведен анализ фармакокинетики у пациентов с гипертриглицеридемией, пациентов с IgA-нефропатией и пациентов с артериальной гипертензией. В этих специальных группах пациентов включение ЭПК и ДГК в фосфолипиды сыворотки крови было сопоставимо с тем, что наблюдалось у здоровых добровольцев.

Снижение уровня ТГ на фоне приема этиловых эфиров омега-3 кислот сопровождалось снижением уровня ЛПОНП, небольшим снижением общего холестерина и небольшим повышением уровня Хс-ЛПВП, однако наблюдалось повышение уровня Хс-ЛПНП в диапазоне от 7,22 до 16,7% в 5 исследованиях и повышение на 52,8% в шестом исследовании (из 8 протестированных исследований). К последним относились пациенты с очень высокими исходными уровнями ТГ. АпоВ существенно не изменился.

Положительное влияние приема этиловых эфиров омега-3 кислот при ГТ применялось у пациентов с типом IIb (смешанная гиперлипидемия) и пациентов с гиперлипидемией IV/V типа. Отмечено, что снижение ТГ было относительно большим у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией.

В исследованиях с использованием симвастатина, ловастатина и аторвастатина не было значительного фармакокинетического взаимодействия между этиловыми эфирами омега-3 кислот и статинами. Добавление этиловых эфиров омега-3 кислот способствовало большему снижению ТГ по сравнению с монотерапией статинами.

В расширенных исследованиях снижение уровня ТГ сохранялось.

Рекомендуемая доза этиловых эфиров омега-3 кислот составляет 4 г в день, несмотря на то что более высокие дозы приводят к значительному снижению уровня ТГ (исследование CK85-013; протестированы суточные дозы 2, 4 и 8 г). Доза 2 г/день оказалась недостаточной в этом испытании.

Исследования ФД и ряд публикаций свидетельствуют о дополнительных эффектах, связанных с приемом этиловых эфиров омега-3 кислот, помимо их влияния на липидный профиль сыворотки крови. Эти данные основаны на исследованиях *in vivo* и *in vitro* и включали: ослабление воспалительной реакции путем включения в эйкозаноидный путь; антитромботическое действие за счет ингибирования агрегации тромбоцитов и снижения уровня тромбоксана А2 (и, следовательно, увеличения времени кровотечения); снижение АД (нестабильные результаты); антиаритмическое действие, основанное на культурах кардиомиоцитов *in vitro*, экспериментах на животных и исследованиях у пациентов после инфаркта миокарда (исследование GISSI – Prevenzione). Этиловые эфиры омега-3 кислот не влияют на диспозицию Апо-В.

Резюме клинической безопасности включает данные по безопасности из всех исследований, в которых использовались этиловые эфиры омега-3 кислот. В общей сложности было проведено шестьдесят восемь исследований по изучению этиловых эфиров омега-3 кислот для лечения различных показаний, включая гипертриглицеридемию, профилактику после перенесенного инфаркта миокарда и гипертензию.

Препарат этиловые эфиры омега-3 кислот 90 по обобщенным данным проведенных исследований имеет приемлемый профиль безопасности в дозах от 1 до 4 г в день. Основные побочные реакции были отмечены со стороны желудочно-кишечного тракта: рыбная отрыжка, диспепсия, тошнота и метеоризм. Не было эпизодов значительного кровотечения, хотя сообщалось о кровотечениях в исследованиях этиловых эфиров омега-3 кислот, в которых пациенты получали аспирин или антикоагулянты. Ни один смертельный исход не был связан с лечением препаратом этиловые эфиры омега-3 кислот. Относительно небольшое число пациентов прекратили терапию из-за нежелательных явлений.

В крупном исследовании GISSI-P у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было отмечено снижение значений АЛТ и АСТ, что согласно оценке, связано с восстановлением повреждений миокарда в данной группе пациентов. Это сопровождалось снижением количества лейкоцитов и С-реактивного белка. Не было различий между группами в частоте злокачественных новообразований во время наблюдения. Были единичные случаи аллергии во всех активных группах.

В одном исследовании было отмечено повышение уровня инсулина в сыворотке крови, при отсутствие значительного влияния на уровень глюкозы в крови.

Существует вероятность лекарственного взаимодействия при сочетании больших доз этиловых эфиров омега-3 кислот с антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами на основании увеличения времени кровотечения в некоторых испытаниях и доклинических механистических исследованиях.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата PT-OMG, как и оригинального препарата Омакор, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препарата этиловые эфиры омега-3 кислот 90 у пациентов).

По причине низкой токсичности препарата этиловые эфиры омега-3 кислот ожидается, что риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным. Общим наблюдением в исследованиях токсичности было снижение уровня липидов в плазме крови, данное снижение объясняется фармакологической активностью препарата.

Наиболее частые нежелательные явления, связанные с лечением, о которых сообщалось в основных исследованиях гипертриглицеридемии, включали отрыжку, инфекцию, синдром гриппа, диарею, диспепсию, тошноту и извращение вкуса. Данные НЯ встречались не более чем у 5 % пациентов из 655 пациентов, получавших препарат этиловые эфиры омега-3 кислот со средней продолжительностью 19,3 недели.

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: очень часто (21/10); часто (21/100, /10); нечасто (21/1000, <l/100); редко (21/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* редко — повышенная чувствительность.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* нечасто — гипергликемия, подагра.

*Нарушения со стороны нервной системы:* нечасто — головокружение, дисгевзия (извращение вкуса), головная боль.

*Нарушения со стороны сосудов:* нечасто — артериальная гипотензия.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто — эпистаксис (носовое кровотечение).

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто желудочно-кишечные

расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота); нечасто — желудочнокишечное кровотечение.

*Нарущения со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто — нарушения функции печени, в том числе увеличение активности трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто — кожная сыпь; редко — крапивница; частота неизвестна — кожный зуд.

Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме этиловых эфиров омега-3 кислот 90 не отмечено.

В настоящем исследовании каждый доброволец получит по 3 приема этиловых эфиров омега-3 кислот 90 в дозе 4000 мг (по 4 капсулы в дозировке 1000 мг за прием). Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности этиловых эфиров омега-3 кислот и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности. Согласно ИМП референтного препарата во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны ЖКТ препарат этиловые эфиры омега-3 кислот 90 может приниматься во время приема пищи. В данном исследованиии биоэквивалентности добровольцы будут принимать исследуемый и рефернтный препараты после стандартного высококалорийного завтрака, поэтому ожидается, что количество НЯ со стороны ЖКТ будет минимальным.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с этиловыми эфирами омега-3 кислот, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## Инструкции для исследователя

### Показания к применению

Гипертриглицеридемия:

* эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности;
* эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статинами), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приёмом статинов.

Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

### Противопоказания

* Повышенная чувствительность к действующему веществу, сое, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.
* Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
* Беременность и период грудного вскармливания.
* Препарат этиловые эфиры омега-3 кислот 90 не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией
* (гиперхиломикронемией I типа).

**С осторожностью:**

* Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу;
* Возраст старше 70 лет;
* Нарушения функции печени;
* Одновременный прием с пероральными антикоагулянтами;
* Геморрагический диатез;
* Пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции);
* Вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете).

**Особые указания:**

Препарат этиловые эфиры омега-3 кислот 90 должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу.

В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована.

Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения (вследствие тяжелой травмы, хирургического вмешательства и т.п.). При терапии препаратом этиловые эфиры омега-3 кислот 90 снижается уровень образования тромбоксана А2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. В клинических исследованиях не отмечалось повышения частоты эпизодов кровотечения.

У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение ACT и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата этиловые эфиры омега-3 кислот 90 пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности ACT и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки).

Опыт применения препарата этиловые эфиры омега-3 кислот 90 для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа 1) отсутствует. Опыт применения препарата этиловые эфиры омега-3 кислот 90 при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете).

### Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований по влиянию препарата этиловые эфиры омега-3 кислот на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось. Тем не менее препарат этиловые эфиры омега-3 кислот может несущественно повлиять (риск развития головокружений) на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, поэтому следует соблюдать осторожность.

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Отсутствуют достоверные данные по применению препарата этиловые эфиры омега-3 кислот 90 во время беременности. Исследования на животных не выявили токсического действия на репродуктивную функцию. Потенциальный риск для человека неизвестен. Назначать препарат Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

**Лактация**

Данные о выделении препарата этиловые эфиры омега-3 кислот 90 с грудным молоком отсутствуют. Поэтому препарат не должен применяться в период грудного вскармливания.

**Женщины и мужчины с сохраненным репродуктивным потенциалом**

***Фертильность***

Достоверные данные о влиянии препарата этиловые эфиры омега-3 кислот 90 на фертильность отсутствуют.

### Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат этиловые эфиры омега-3 кислот 90 может приниматься во время приема пищи.

***Гипертриглицеридемия***

Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы – 4 капсулы.

***Вторичная профилактика инфаркта миокарда***

Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки.

Особые группы пациентов

*Пожилые пациенты старше 70 лет*

Данные по применению препарата этиловые эфиры омега-3 кислот 90 у пожилых пациентов старше 70 лет отсутствуют.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Данные по применению препарата Омакор у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствуют.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Имеются ограниченные данные по применению препарата у пациентов с почечной недостаточностью.

*Дети* Безопасность и эффективность препарата этиловые эфиры омега-3 кислот 90 у детей и подростков в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

### Побочное действие

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: очень часто (21/10); часто (21/100, /10); нечасто (21/1000, <l/100); редко (21/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* редко — повышенная чувствительность.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* нечасто — гипергликемия, подагра.

*Нарушения со стороны нервной системы:* нечасто — головокружение, дисгевзия (извращение вкуса), головная боль.

*Нарушения со стороны сосудов:* нечасто — артериальная гипотензия.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто — эпистаксис (носовое кровотечение).

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто желудочно-кишечные

расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота); нечасто — желудочнокишечное кровотечение.

*Нарущения со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто — нарушения функции печени, в том числе увеличение активности трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто — кожная сыпь; редко — крапивница; частота неизвестна — кожный зуд.

### Передозировка

Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия.

### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении препарата этиловые эфиры омега-3 килотс пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)), наблюдалось увеличение времени свертывания крови, что может являться следствием возможного аддитивного влияния на время свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось.

Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови.

Совместное применение препарата этиловые эфиры омега-3 килот с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении или прекращении курса лечения препаратом этиловые эфиры омега-3 килот с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственный препарат этиловые эфиры омега-3 кислот 90 представляет собой высокоочищенную рецептурную формулу омега-3 жирных кислот с высокой концентрацией эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК) в каждой капсуле весом 1 г, а также 4 мг (6 МЕ) витамина Е (α-токоферол). Этиловые эфиры омега-3 кислот снижают синтез триглицеридов в печени, что связано с тем, что ЭПК и ДГК являются менее активными субстратами для ферментов, ответственных за синтез триглицеридов, и они ингибируют этерификацию других жирных кислот. Снижению концентрации триглицеридов также способствует усиление β-окисления жирных кислот в пероксисомах печени, за счет чего снижается количество свободных жирных кислот, доступных для синтеза триглицеридов. Ингибирование этого синтеза снижает уровень ЛПОНП.

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности препарата этиловые эфиры омега-3 кислот, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении.

Лекарственные препараты, содержащие этиловые эфиры омега-3 кислот 90, были одобрены в большинстве государств-членов Европейского Союза для вторичной профилактики после инфаркта миокарда (ИМ) и для лечения гипертриглицеридемии.

Референтный препарат Омакор был впервые зарегистрирован в Норвегии в 1994 году, стране, известной богатой рыбной диетой. Данная формула препарата была одобрена в Великобритании в 1996 году и в Нидерландах в 2003 году. Омакор (называемый Lovaza в США) был одобрен для лечения тяжелой гипертриглицеридемии в США 10 ноября 2004 году. В России препарат омега-3-кислот этиловые эфиры 90 зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2010 г.

Опубликованные исследования выявили в целом благоприятное влияние препарата этиловые эфиры омега-3 кислот на атеросклероз, артериальное давление, секрецию инсулина и диабет, воспаление, иммунные реакции, противоопухолевую активность и метаболизм костей. Хотя антитромботические, антигипертензивные и антиатеросклеротические эффекты не всегда наблюдаются постоянно, они могут способствовать антиаритмическим эффектам.

Из-за природы продукта и особенности его метаболизма не было возможности измерить значимые значения для стандартных фармакокинетических параметров, таких как AUC и Cmax: омега-3 жирные кислоты не метаболизируются, как стандартные фармацевтические препараты, а включаются в клеточные мембраны, эйкозаноиды и в запасы липидов в организме. После абсорбции и гидролиза ЭПК и ДГК, высвобождаемые из эфиров, попадают в липидный пул организма и распределяются, накапливаются, метаболизируются и используются в качестве источника энергии, как и любой другой пищевой жир.

При исследовании абсорбции этиловых эфиров омега-3 кислот было измерено повышение ЭПК и ДГК в фосфолипидах плазмы или сыворотки крови. Включение этих длинноцепочечных жирных кислот (ЭПК и ДГК) в плазму, эритроциты и тромбоциты рассматривается как отражение «омега-3-статуса всего организма».

По результатам исследований определено, что ЭПК абсорбировалась дозозависимым образом, в то время как показатели ДГК были нелинейным.

По результатам проведенных доклинических препарата этиловые эфиры омега-3 кислот не выявлено неблагоприятного воздействие на функцию жизненно важных систем и органов. Литературные данные показали, что собаки были защищены от фибрилляции желудочков с помощью ЭПК или ДГК без существенных изменений частоты сердечных сокращений, интервала PR или интервала QTc. Несмотря на то, что омега-3 жирные кислоты снижают выработку тромбоксана А2 и агрегацию тромбоцитов, влияние на свертываемость крови в доклинических исследованиях, как правило, наблюдалось только при высоких дозах. Дозы «без эффекта» в 52-недельных исследованиях на крысах и собаках составляли 2000 и 1000 мг/кг/день соответственно.

Клиническая разработка этиловых эфиров омега-3 кислот включала исследования биоэквивалентности/биодоступности у здоровых добровольцев, ФК исследование по подбору дозы у здоровых добровольцев, фармакодинамические исследования с участием различных популяций пациентов, исследования эффективности и безопасности у пациентов с гипертриглицеридемией, исследования эффективности и безопасности для вторичной профилактики после инфаркта миокарда, ряд исследований у особых популяциях пациентов (ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, псориаз, IgA-нефропатия, хроническая болезнь клубочков, хронический гепатит и другие заболевания).

Положительное влияние приема этиловых эфиров омега-3 кислот при ГТ применялось у пациентов с типом IIb (смешанная гиперлипидемия) и пациентов с гиперлипидемией IV/V типа. Отмечено, что снижение ТГ было относительно большим у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией.

В исследованиях с использованием симвастатина, ловастатина и аторвастатина не было значительного фармакокинетического взаимодействия между этиловыми эфирами омега-3 кислот и статинами. Добавление этиловых эфиров омега-3 кислот способствовало большему снижению ТГ по сравнению с монотерапией статинами.

В расширенных исследованиях снижение уровня ТГ сохранялось.

Рекомендуемая доза этиловых эфиров омега-3 кислот составляет 4 г в день, несмотря на то что более высокие дозы приводят к значительному снижению уровня ТГ (исследование CK85-013; протестированы суточные дозы 2, 4 и 8 г). Доза 2 г/день оказалась недостаточной в этом испытании.

Исследования ФД и ряд публикаций свидетельствуют о дополнительных эффектах, связанных с приемом этиловых эфиров омега-3 кислот, помимо их влияния на липидный профиль сыворотки крови. Эти данные основаны на исследованиях *in vivo* и *in vitro* и включали: ослабление воспалительной реакции путем включения в эйкозаноидный путь; антитромботическое действие за счет ингибирования агрегации тромбоцитов и снижения уровня тромбоксана А2 (и, следовательно, увеличения времени кровотечения); снижение АД (нестабильные результаты); антиаритмическое действие, основанное на культурах кардиомиоцитов *in vitro*, экспериментах на животных и исследованиях у пациентов после инфаркта миокарда (исследование GISSI – Prevenzione). Этиловые эфиры омега-3 кислот не влияют на диспозицию АпоВ.

Резюме клинической безопасности включает данные по безопасности из всех исследований, в которых использовались этиловые эфиры омега-3 кислот. В общей сложности было проведено шестьдесят восемь исследований по изучению этиловых эфиров омега-3 кислот для лечения различных показаний, включая гипертриглицеридемию, профилактику после перенесенного инфаркта миокарда и гипертензию.

Препарат этиловые эфиры омега-3 кислот 90 по обобщенным данным проведенных исследований имеет приемлемый профиль безопасности в дозах от 1 до 4 г в день.

Наиболее частые нежелательные явления, связанные с лечением, о которых сообщалось в основных исследованиях гипертриглицеридемии, включали отрыжку, инфекцию, синдром гриппа, диарею, диспепсию, тошноту и извращение вкуса. Данные НЯ встречались не более чем у 5 % пациентов из 655 пациентов, получавших препарат этиловые иэфиры омега-3 кислот со средней продолжительностью 19,3 недели.

Не было эпизодов значительного кровотечения, хотя сообщалось о кровотечениях в исследованиях этиловых эфиров омега-3 кислот, в которых пациенты получали аспирин или антикоагулянты. Ни один смертельный исход не был связан с лечением препаратом этиловые эфиры омега-3 кислот. Относительно небольшое число пациентов прекратили терапию из-за нежелательных явлений.

Существует вероятность лекарственного взаимодействия при сочетании больших доз этиловых эфиров омега-3 кислот с антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами на основании увеличения времени кровотечения в некоторых испытаниях и доклинических механистических исследованиях.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев препарат этиловые эфиры омега-3 кислот хорошо переносился в дозах до 14 г/сут. При этом значимых проявлений токсичности не отмечалось.

По причине низкой токсичности препарата этиловые эфиры омега-3 кислот ожидается, что риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным. Общим наблюдением в исследованиях токсичности было снижение уровня липидов в плазме крови, данное снижение объяснеятся фармакологической активностью препарата.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарат этиловые эфиры омега-3 кислот 90 (препарат Омакор) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

PT-OMG, капсулы, 1000 мг, - воспроизведенный препарат этиловых эфиров омега-3 кислоты 90, разработанный партнёром АО «Р-Фарм» Strides Pharma Science Limited, Индия. Он полностью соответствует по качественному и суммарному количественному составу действующих веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Омакор (владелец РУ - Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия), имея минимальные отличия в составе вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата PT-OMG были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Омакор (Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия) в дозировке 1000 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД (0,4% раствор натрия лаурилсульфата). Согласно полученным данным, кинетика растворения PT-OMG эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Омакор, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата омега-3 кислот этиловые эфиры 90 позволит снизить цену и повысить доступность современной гиполипидемической терапии для коррекции гипертриглицеридемии и вторичной профилактики после инфаркта миокарда в составе комбинированной терапии.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.