

УДК 616.12-005.4:616.12.008.318:616.379-00.64]-085

ИЗМЕНЕНИЕ АРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИБС С НАРУШЕНИЕМ РИТМА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОМАКОРОМ

© Михин В.П., Мальцева Л.С., Громнацкий Н.И.

Кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: mikhinvp@yandex.ru

В исследовании оценивалось состояние желудочковой и суправентрикулярной аритмической активности у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на фоне комплексной терапии омакором. Установлено, что включение омакора (1 г/сут) в состав комплексной терапии больных хронической ИБС с нарушением ритма на фоне сахарного диабета 2 типа приводит к выраженному уменьшению частоты эпизодов желудочковых и суправентрикулярных аритмий, позволяет повысить антиаритмическую активность бета-блокаторов (бисопролол 5-10 мг/сут) и получить терапевтический эффект в более короткий срок.

Ключевые слова: аритмии, хроническая ИБС, сахарный диабет, омакор, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

CHANGE OF ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHD AND CARDIAC RHYTHM DISORDER COMBINED WITH DIABETES MELLITUS AGAINST A BACKGROUND OF COMPLEX THERAPY BY OMACOR

Mikhin V.P., Maltseva L.S., Gromnatsky N.I.

Department of Internal Diseases N 2 of the Kursk State Medical University, Kursk

The research aims at estimating the condition of ventricular and supraventricular arrhythmic activity in patients with CHD combined with type II diabetes against a background of complex therapy by Omacor. It has been established, that the inclusion of Omacor (1 g per day) in the complex therapy of patients with chronic CHD and cardiac rhythm disorder complicated with type II diabetes leads to the expressed reduction of the occurrence of ventricular and supraventricular arrhythmias, allows to raise antiarrhythmic effect of beta-blockers (Bisoprolol 5-10 mg per day) and to gain therapeutic effect in shorter term.

Keywords: arrhythmias, chronic CHD, diabetes mellitus, Omacor, omega-3 polyunsaturated fat acids.

Фатальные аритмии на сегодняшний день являются одними из ведущих причин гибели пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Важное значение в профилактике аритмий имеет не только непосредственное купирование и предотвращение фатальных аритмических эпизодов, но и эффективная профилактика даже гемодинамически не значимых нарушений ритма, так как последние могут инициировать опасные жизнеугрожающие аритмии. Вместе с тем аритмии являются значимым фактором, способствующим развитию и прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая служит частой причиной высокой смертности больных хронической ИБС. В этой связи коррекция и профилактика даже единичных аритмических эпизодов является на сегодняшний день актуальной задачей современной кардиологии.

В настоящее время наряду с традиционными антиаритмическими препаратами [6], включающими основные 4 группы, появились новые оригинальные средства, относящиеся к антиаритмогенным препаратам. К последним относят лекарственные средства, способные в первую очередь предотвращать возникновение очагов аритмической активности и в меньшей степени – подавлять имеющиеся очаги. В этом отношении большой

интерес представляет новый антиаритмогенный препарат омакор, в состав которого входят омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) [9]. До недавнего времени ω -3 ПНЖК использовались как гиполипидемическое и антиатеросклеротическое средство. Как показали многоцентровые исследования [7], Омакор обладает достаточно выраженной антиаритмогенной и антиаритмической активностью [10, 18], что выражается в снижении числа желудочковых экстрасистол (ЖЭ), увеличении порога фибрилляции желудочков, уменьшении частоты случаев внезапной сердечной смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

В основе механизма действия ω -3 ПНЖК лежит их способность встраиваться в мембрану кардиомиоцитов и устранять их электрическую нестабильность [9]. Однако нами не найдено работ, свидетельствующих об антиаритмогенной эффективности омакора у больных с коронарной патологией, имеющих высокую степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений, которым, в частности, относятся пациенты с ИБС в сочетании с сахарным диабетом (СД) [2, 11, 14, 19]. СД значительно утяжеляет течение ИБС, ускоряет развитие атеросклероза и ангиопатий, ведущих к формированию наиболее неблагоприят-

ного «периферического» типа поражения дистальных венечных артерий [4]. Гиперинсулинемия, гипергликемия и выраженный оксидативный стресс, сопровождающие СД 2 типа, инициируют развитие специфического поражения миокарда – диабетической кардиомиопатии [3], течение которой усугубляется сопутствующей диабетической кардиальной вегетативной нейропатией (ДКВН). Последняя рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистой патологии и в первую очередь определяет склонность к аритмическим эпизодам – пароксизмам вентрикулярной аритмии, которая ассоциируется с 5-кратным возрастанием риска летального исхода. [1, 5].

В этой связи представляется перспективным оценить возможность применения омакора у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа для повышения эффективности медикаментозной терапии и вторичной профилактики болезней.

Цель исследования: оценить состояние желудочковой и суправентрикулярной аритмической активности сердца у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа на фоне комплексной терапии омакором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 66 пациентов (56,2±1,2 года), страдающих хроническими формами ИБС с умеренно-выраженными желудочковыми и суправентрикулярными нарушениями сердечного ритма на фоне СД 2 типа, средней-тяжелой степени тяжести в фазе компенсации. Выраженность желудочковых аритмий оценивалась по классификации Lown, согласно которой в исследование включались пациенты с желудочковой экстрасистолей I, II, III и IVa градации. Пациенты с более высокой градацией желудочковой аритмии, требовавшие применения специфических антиаритмических средств, в исследование не включались. Выраженность суправентрикулярных нарушений ритма оценивалась по их частоте, продолжительности и характеру. У 22 пациентов ИБС, наряду с нарушениями ритма отмечался постинфарктный кардиосклероз, у 44 пациентов имела место стабильная стенокардия напряжения II ФК. У всех пациентов отмечалась артериальная гипертензия 1-2 степени, целевой уровень артериального давления достигался применением ингибиторов АПФ, бета-блокаторов. Уровень гликемии поддерживался на уровне компенсации (5,2-6,0 ммоль/л).

Критерии включения: женщины и мужчины в возрасте от 48 до 65 лет с умеренно выраженными гемодинамически незначимыми эпизодами

нарушений сердечного ритма (желудочковая и предсердная экстрасистолия) по данным суточного мониторингирования ЭКГ; наличие СД 2 типа в фазе компенсации.

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость препарата и побочные эффекты от проводимой терапии; наличие острых форм ИБС; эпизоды выраженных нарушений ритма, гемодинамически значимых эпизоды устойчивой суправентрикулярной тахикардии, ЖЭ (IVб и V по Lown), требующие применения специфических антиаритмических препаратов; декомпенсация СД; хроническая недостаточность кровообращения более IIА стадии, III-IV функционального класса в соответствии с классификацией ВНОК 2002 г.; сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации; ожирение любого генеза более II степени; хроническая почечная, печеночная недостаточность; отказ пациента от проводимого лечения.

Все пациенты не менее, чем за месяц до включения в исследование, получали стандартную терапию, включающую ингибиторы АПФ (эналаприл 10-20 мг в сутки), дезагреганты (кардиомагнил 75 мг/сут), таблетированные сахароснижающие препараты (манинил 7 мг/сут, сиофор 500 мг/сут), а также при необходимости пролонгированные нитраты – пектрол 20-40 мг/сут (34 пациента), 42 пациента принимали бета-блокаторы (бисопролол 5-10 мг/сут). Пациенты были рандомизированы на 3 группы. Критериями рандомизации являлись пол и возраст больных.

В I группу вошли 22 пациента, которым наряду со стандартной терапией, включавшей бета-блокаторы, был назначен омакор (1 г/сут). Пациенты II группы (20 человек) получали фоновую терапию, включавшую бета-блокаторы (без омакора). Пациенты III группы (14 человек) принимали омакор (1 г/сут), бета-блокаторы им не назначались. Длительность терапии омакором составила 3 месяца. Характер нарушений сердечного ритма оценивался при помощи суточного мониторингирования ЭКГ («Кардиотехника-4000», Инкарт) до начала терапии омакором, через 1,5 мес. и через 3 мес. лечения. Статистическую обработку результатов проводили стандартными методами параметрической статистики с использованием компьютерной программы StatSoft Statistica 6.0 и расчетом критериев Стьюдента, Уилкоксона, χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке результатов холтеровского мониторингирования ЭКГ до начала исследования у всех

пациентов имели место следующие нарушения ритма:

- Наджелудочковая экстрасистолия (НЭ) – у 19 пациентов I группы (86,4 %), 18 пациентов II группы (90%) и у 100% пациентов III группы. При этом парная экстрасистолия отмечалась в I группе – у 14 пациентов (63,6%), во II группе – у 9 больных (45%), в III группе – у 12 пациентов (85,7%); групповая – у 7 пациентов I группы (31,8%), 9 пациентов II группы (45%) и 10 пациентов III группы (71,4%); эпизоды суправентрикулярной бигеминии отмечались у 3 (9,1%) пациентов I группы.

- ЖЭ наблюдалась у 18 (81,8%) пациентов I группы, у 15 пациентов II группы (75%) и 12 пациентов (85,7%) III группы.

Средняя величина ЧСС у пациентов составляла 57-68 уд/мин, что ограничивало возможность дальнейшего увеличения дозы бета-блокаторов.

В результате терапии омакором через 1,5 месяца у пациентов I и III группы отмечалось снижение числа одиночных ЖЭ (табл. 1) – в среднем на $48,8 \pm 2,8\%$ и $34,5 \pm 2,1\%$ соответственно. В I группе наблюдалось полное исчезновение парных ЖЭ, не отмечались эпизоды суправентрикулярной аллоритмии. У пациентов III группы количество парных ЖЭ уменьшилось на $40,5 \pm 3,3\%$, число одиночных НЭ (табл. 2) – на $81,2 \pm 3,1\%$ в I группе и $59,1 \pm 2,1\%$ в III группе. Количество групповых НЭ уменьшилось в I и III группе на $53 \pm 3\%$ и $77,4 \pm 2,8\%$ соответственно. Число парные НЭ уменьшились лишь в I группе на $83,4 \pm 3,2\%$. Во II группе изменений аритмической активности не было.

Через 3 месяца терапии Омакором у пациентов I и III группы отмечалось еще более выраженное снижение числа одиночных ЖЭ (табл. 1) – их количество уменьшилось на $81,7 \pm 3,4\%$ и $67,1 \pm 2,9\%$ соответственно, парные ЖЭ не регистрировались. Имело место уменьшение числа одиночных НЭ (табл. 2): в I группе – на $93,1 \pm 2,9\%$, у пациентов III группы – на $88,9 \pm 3,1\%$. Число парных НЭ снизилось на $73,3 \pm 4,3\%$, а в III группе они полностью исчезли. Групповые НЭ не отмечались в I и III группе. По-прежнему отсутствовали периоды суправентрикулярной бигеминии. У пациентов II группы изменения показателей аритмической активности не выявлено.

Согласно полученным данным, омакор эффективен в отношении как желудочковых, так и суправентрикулярных нарушений ритма. Однако на частоту появления одиночных НЭ омакор действовал более эффективно и в ранние сроки, чем на частоту появления одиночных ЖЭ (рис. 1). Обращает внимание более выраженное уменьше-

ние числа одиночных ЖЭ у пациентов I группы по сравнению с III группой, что может свидетельствовать о синергизме бисопролола и омакора в отношении их влияния на одиночные ЖЭ (рис. 2).

Полученные результаты согласуются с отдельными работами [8] исследовавших антиаритмическую эффективность омакора у больных хроническими формами ИБС без сопутствующего СД. У пациентов, принимавших омакор, отмечалось существенное снижение числа одиночных, парных ЖЭ и эпизодов желудочковой тахикардии. В другом исследовании [16] 6-месячная терапия ω -3 ПНЖК в дозе 1 г/сут у 65 пациентов с нарушениями ритма без признаков ИБС или ХСН привела к снижению частоты и градации НЭ и ЖЭ по сравнению с плацебо (оливковое масло). В исследовании Sellmayer и соавт. [17] у 39 пациентов частота ЖЭ после 16-недельной терапии препаратом ω -3 ПНЖК снизилась на 48%, при этом доля пациентов, ответивших на лечение (снижение числа экстрасистол более 70%), составила 38%. В исследовании A. Leaf и соавт. [15] выявлено снижение частоты возникновения желудочковых тахикардий у пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами, принимавших ω -3 ПНЖК, по сравнению с плацебо. Обращает внимание, что у включенных в исследование больных ИБС с высоким сердечно-сосудистым риском (наличие СД 2 типа) антиаритмогенная эффективность омакора не уступала его эффективности у больных ИБС без СД, как это следует из приведенных публикаций. Нельзя не отметить результаты многоцентрового исследования GISSI-Prevenzione [13], по результатам которого длительная терапия ω -3 ПНЖК 90% у пациентов с инфарктом миокарда приводила к снижению риска внезапной сердечной смерти на 45%. В другом многоцентровом исследовании GISSI-HF [12] также отмечалось улучшение прогноза у больных с ХСН. Таким образом, применение ω -3 ПНЖК в кардиологии обладает серьезной экспериментальной и клинической доказательной базой. Особенностью настоящего исследования является то, что антиаритмогенный эффект омакора оценивался у пациентов, имеющих как минимум 2 механизма повреждения кардиомиоцитов: с одной стороны – хроническая ишемия, с другой – кардиопатический эффект гипергликемии. Применение омакора у больных хронической ИБС с высоким сердечно-сосудистым риском, обусловленным СД 2 типа, позволяет уменьшить, а в отдельных случаях полностью устранить аритмическую активность миокарда,

Таблица 1

Изменение числа желудочковых экстрасистол у больных хронической ИБС с нарушением ритма в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии омакором, $M \pm m$

Вид аритмии	Группа	Период наблюдения		
		До лечения	1,5 месяца	3 месяца
Одиночная ЖЭ	I группа	92,4±3,8	47,4±2,9*	17±2,1*
	II группа	35±3,7	31,2±2,6	37±3,4
	III группа	1023±21,1	671,4±24,2*	439,3±16,8*
Парная ЖЭ	I группа	18,8±1,4	0	0
	II группа	12,4±0,9	14,5±1,4	11±1,9
	III группа	41,3±2,7	24,6±0,8*	0

Примечание: * - $p < 0,05$.

Таблица 2

Изменение числа наджелудочковых экстрасистол у больных ИБС с нарушением ритма в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии омакором, $M \pm m$

Вид аритмии	Группа	Период наблюдения		
		До лечения	1,5 месяца	3 месяца
Одиночная НЭ	I группа	155,7±5,8	29,3±2,2*	10,8±1,8*
	II группа	101±3,5	118,8±5,2	121,5±3,5
	III группа	907±19,9	380,9±17,5*	103,8±6,1*
Парная НЭ	I группа	3,6±0,7	0,6±0,3*	1±0,5*
	II группа	15,5±1,2	17,1±1,1	14,8±1,2
	III группа	36,4±2,0	33,9±1,7	0
Групповая НЭ	I группа	8,5±0,9	4,0±0,8*	0
	II группа	5,4±1,6	3,9±2,1	4,5±2,2
	III группа	21,7±1,4	4,9±2,3*	0
Периоды бигеминии и тригеминии	I группа	17,5±3,5	0	0
	II группа	0	0	0
	III группа	0	0	0

Примечание: * - $p < 0,05$.

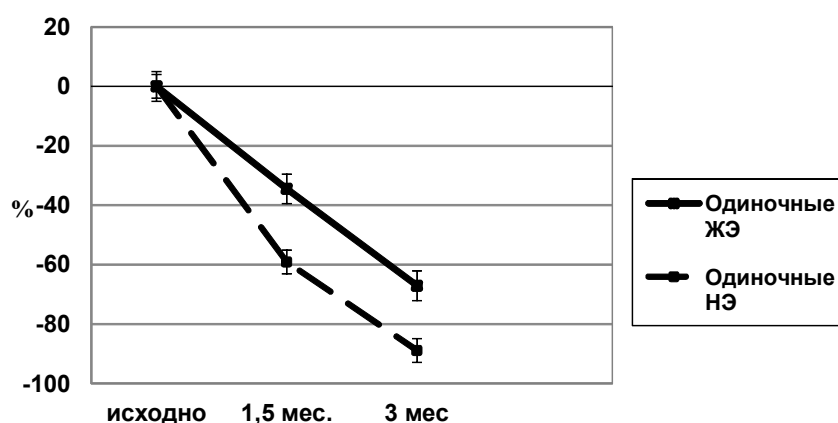


Рис. 1. Сравнительная эффективность влияния омакора на частоту одиночной желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолии у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

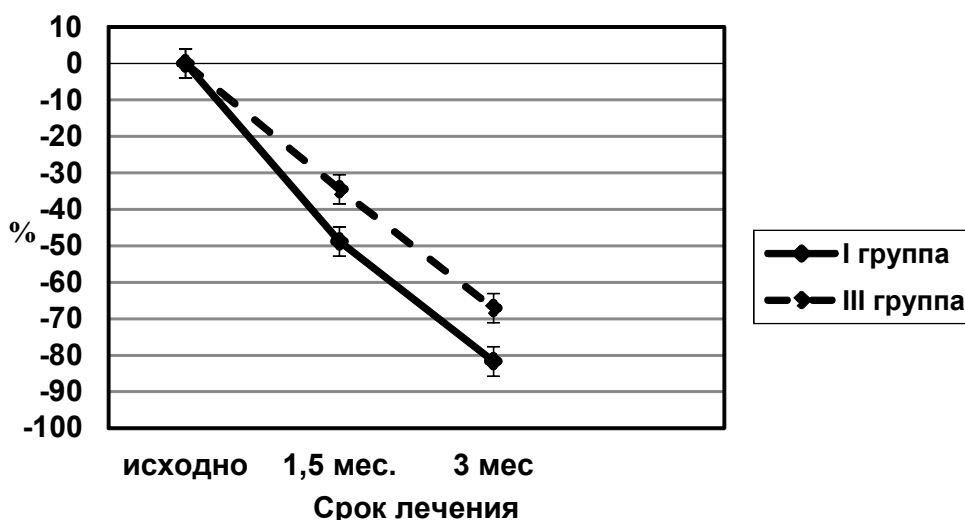


Рис. 2. Сравнительная эффективность влияния омакора и бисопролола на однократную желудочковую экстрасистолию у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Включение ω -3 ПНЖК в виде препарата омакор (1 г/сут) в состав комплексной терапии больных хронической ИБС с нарушением ритма на фоне СД 2 типа приводит к выраженному уменьшению частоты эпизодов желудочковых и суправентрикулярных аритмий.

2. Применение омакора в составе комплексной терапии у пациентов с хронической ИБС, нарушениями сердечного ритма на фоне СД 2 типа позволяет повысить антиаритмическую активность бета-блокаторов и получить терапевтический эффект в более короткий срок.

3. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности назначения омакора как дополнительного антиаритмического препарата в состав комбинированной терапии больных хронической ИБС с нарушением ритма в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Атеросклероз и коронарная болезнь сердца* (пер. с англ.) / Ред. V. Fuster et al. – М.: Медицина, 2004. – 646 с.
2. *Балаболкин М.И.* Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – 723 с.
3. *Джананшия П.Х., Мирина Е.Ю.* Сахарный диабет в практике врача-терапевта. – М., 2007. – 461 с.
4. *Киякбаев Г.К., Шелепин А.А.* Эндокринология для кардиолога. – М.: РУДН, 2005. – 547 с.
5. *Лукьянчиков В.С., Зверева И.В.* Патогенез и профилактика сосудистых осложнений при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа // РМЖ, Эндокринология. – 2009. – № 10. – С. 34-38.
6. *Метелица В.И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: МИА, 2005. – 667 с.
7. *Моисеев С.В.* N-3 полиненасыщенные жирные кислоты – новый подход к лечению аритмий // Клини. фармакол. тер. – 2011. – Т. 1, № 20. – С. 30-36.
8. *Нифонтов Е.М., Шихалиев Д.Р., Богачев М.И. и др.* Антиаритмическая эффективность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных стабильной ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма // Кардиология. – 2010. – № 12. – С. 41-46.
9. *Царегородцев Д.А., Гавва Е.М., Сулимов В.А.* Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2010. – № 8. – С. 56-62.
10. *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.* // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2099-2140.
11. *American Diabetes Association.* Standards of medical care in diabetes. // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 15-35.
12. *GISSI-HF investigators.* Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 1123-1130.
13. *GISSI-Prevenzione Investigators.* Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 447-455.
14. *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Followup report on the diagnosis of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 316-327.
15. *Leaf A., Albert C.M., Josephson M. et al.* for the Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acids intake // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 2762-2768.
16. *Reiffel J., McDonald A.* Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98 (suppl.). – P. 50-60.
17. *Sellmayer A., Witzgall H., Lorenz R., Weber P.* Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes // Am. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 76. – P. 974-977.
18. *Singer P., Wirth M.* Can omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce cardiac arrhythmias? Result of a clinical trial. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. – 2004. – Vol. 71. – P. 153-159.
19. *Zimmet P., Shaw J., Alberti G.* Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // Diabetic medicine. – 2003. – Vol. 20, N9. – P. 693-702.