

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

А.В. Панов, Б.А. Татарский, М.Л. Гордеев, Р.Я. Нильк

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда

А.В. Панов, Б.А. Татарский, М.Л. Гордеев, Р.Я. Нильк

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург

Цель. Оценить эффективность пред- и послеоперационного лечения ω -3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) при коронарном шунтировании (КШ).

Материал и методы. У 189 пациентов (125 мужчин, 64 женщины; возраст $64,2 \pm 9,4$ лет) были определены показания к КШ. Пациенты первой группы (контрольной) получали стандартное лечение. Пациенты второй группы дополнительно к стандартной терапии получали ω -3 ПНЖК (Омакор, Solvay Pharma) в дозе 2 г/сут. Обе группы были сходны по всем клиническим характеристикам. Терапию ω -3 ПНЖК начинали за 7 ± 4 дня до КШ, возобновляли в раннем послеоперационном периоде (24–36 ч) и продолжали в течение 14 дней. Эффективность терапии оценивали по частоте развития фибрилляции предсердий (ФП) в послеоперационном периоде и продолжительности пребывания больного в стационаре. С целью оценки изменений предсердного проведения до и после КШ использовался автоматизированный комплекс для чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца.

Результаты. Назначение Омакора больным ИБС перед хирургической реваскуляризацией миокарда и в раннем послеоперационном периоде снижает риск возникновения ФП. Это приводит к уменьшению выраженности гемодинамических нарушений и продолжительности пребывания пациентов в стационаре.

Заключение. Применение Омакора безопасно и может быть рекомендовано всем больным, подвергающимся КШ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, фибрилляция предсердий, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты.

РФК 2008;3:26–30

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in atrial fibrillation prevention after surgical myocardial revascularization

A.V. Panov, B.A. Tatarskiy, M.L. Gordeev, R.I. Nilk

V.A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre of Rosmedtechnology, Saint-Petersburg

Aim. To estimate an efficacy of therapy with ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in patients with ischemic heart disease (IHD) before and after coronary artery bypass graft (CABG).

Material and methods. 189 patients (125 men, 64 women; aged $64,2 \pm 9,4$ y.o.) with IHD having indications to CABG were enrolled in the study. Patients of the first group (control) had standard pre- and postoperative treatment. Patients of the second group received ω -3 PUFA (OMACOR, Solvay Pharma) 2 g/daily in addition to standard therapy. Both groups were similar in clinical characteristics. ω -3 PUFA therapy started 7 ± 4 day before CABG, renewed in early postoperative period (24–36 hours after surgery) and lasted next 14 days. Efficacy of the therapy was estimated by atrial fibrillation frequency in postoperative period and time before hospital discharge after CABG. An automatic complex for transesophageal electrophysiological cardiac examination was used for the estimation of atrial conduction before and after CABG.

Results. Omacor therapy in patients with ICD before CABG and in the early postoperative period reduces atrial fibrillation risk. It results in reduction of hemodynamic disorders and time before hospital discharge.

Conclusion. Omacor therapy is safe and can be recommended to all patients going through CABG.

Key words: coronary artery disease, coronary artery bypass surgery, atrial fibrillation, ω -3 polyunsaturated fatty acids.

Rational Pharmacother. Card. 2008;3:26–30

Введение

Одним из наиболее эффективных способов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) является хирургическая реваскуляризация миокарда. Между тем, эта операция не приводит к излечению больного. Сам факт выполнения коронарного шунтирования (КШ) отражает наличие выраженного и часто распространенного атеросклероза. Хирургическая реваскуляризация миокарда сопряжена с риском как операционных, так и послеоперационных осложнений. Госпитальный послеоперационный период нередко осложняется неврологическими расстройствами, постперикардотомным синдромом, фибрилляцией предсердий (ФП) [1].

Частота возникновения послеоперационной ФП колеблется от 10 до 65%. Столь широкий разброс объясняется различной организацией исследований, неоднородной выборкой пациентов, типом хирургического вмешательства, методами выявления и трактовки ФП. По данным последних исследований, частота послеоперационной ФП – 20–40% и не изменяется, несмотря на улучшение анестезиологической и хирургической техники. Послеоперационная ФП нередко сопровождается гемодинамическими нарушениями, способствует возникновению инсультов и удлинению госпитального периода, тем самым увеличивая стоимость лечения [2]. Стандартным подходом к профилактике послеоперационной ФП является назначение

β-адреноблокаторов и/или амиодарона. Однако частота развития аритмии после КШ остается высокой. Кроме того, применение β-адреноблокаторов и амиодарона нередко сопровождается развитием выраженной брадикардии и персистирующей гипотензии [1].

Учитывая рост числа операций КШ, достаточно высокую частоту послеоперационной ФП и связанных с этим существенных экономических затрат, разработка новых способов улучшения исходов операций КШ представляется актуальной задачей.

Одним из многообещающих направлений в лечении ИБС является применение ω-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω-3 ПНЖК). В начале 80-х годов J. Dyerberg и H. Bang выявили взаимосвязь низкого уровня сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Гренландии с потреблением большого количества морепродуктов с высоким содержанием ω-3 ПНЖК. В плазме крови жителей Гренландии по сравнению с датчанами регистрировались более высокие концентрации эйкозопентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот при низком содержании линолевой и арахидоновой [3]. Эти данные были подтверждены многоцентровым проспективным рандомизированным исследованием GISSI-Prevenzione, изучавшим эффективность ω-3 ПНЖК (1 г/сутки на протяжении, в среднем, 3,5 лет) у 11 324 больных, перенесших инфаркт миокарда. Добавление к диете и фармакотерапии (аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, статины) ω-3 ПНЖК сопровождалось снижением смертности от всех причин и от ряда сердечно-сосудистых заболеваний (в особенности внезапной смерти) [4]. Появилось сообщение о сниженном ω-3 индексе (суммарное содержание ЭПК и ДГК) в эритроцитах у пациентов с острым коронарным синдромом [5]. Недавно закончилось крупное рандомизированное исследование JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study), включавшее 18 645 пациентов. Дополнительное к статинам назначение ЭПК (1,8 г/сут в течение 4,6 лет) при гиперхолестеринемии привело к снижению числа внезапных смертей, фатального инфаркта миокарда и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Следует подчеркнуть, что эффект ЭПК не зависел от ее влияния на уровень липопротеинов низкой плотности [6]. Литературные данные последних лет свидетельствуют о противовоспалительных свойствах ω-3 ПНЖК [7]. В плацебо-контролируемом исследовании OCEAN (Omacor Carotid EndArterectomy iNtervention) изучалась эффективность Омакора (в состав которого входят высокоочищенные ω-3 ПНЖК, в том числе ДГК и ЭПК). Назначение препарата в дозе 2 г/сут до эндартерэктомии сонных артерий приводило к снижению активности интерлейкина-6 и уровня металлопротеаз в удаленных бляшках. Наконец, в 2005 году были опубликованы результаты пилотного иссле-

дования по применению ω-3 ПНЖК в профилактике ФП после КШ. Назначение ω-3 ПНЖК в дозе 2 г/сут при госпитализации пациентов, проходящих КШ, существенно снижало частоту послеоперационной ФП на 54,4% и приводило к сокращению периода пребывания в стационаре [8].

Благоприятные эффекты ω-3 ПНЖК в отношении сердечно-сосудистых событий при ИБС позволяют использовать препараты, созданные на основе ω-3 ПНЖК, для улучшения исходов оперативного лечения больных ИБС. В этой связи в Федеральном центре сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова было проведено исследование АКЦИОМА (Аорто-Коронарное шунтирование С Использованием ОМАкора), целью которого явилась оценка эффективности пред- и послеоперационного лечения ω-3 ПНЖК у пациентов ИБС при КШ.

Материал и методы

В рамках параллельного рандомизированного открытого исследования с оценкой конечных точек независимой экспертной комиссией (PROBE-дизайн) наблюдали 189 пациентов. Всем пациентам (125 мужчин, 64 женщины; возраст $64,2 \pm 9,4$ г) были определены показания к КШ. Включались пациенты старше 18 лет, имеющие синусовый ритм. Исключались пациенты, которым в раннем послеоперационном периоде планировалась антикоагулянтная терапия (одномоментное протезирование клапанов и пр.). Это определялось теоретической возможностью потенцирования проявлений постперикардитомного синдрома вследствие фармакодинамического усиления гипокоагуляции. Больные обеих групп получали стандартную терапию, включающую β-адреноблокаторы и были распределены на две группы методом компьютерной рандомизации. Пациенты первой группы (контроль) получали стандартное лечение. Пациенты второй группы дополнительно к нему получали ω-3 ПНЖК (Омакор, Solvay Pharma). Обе группы были сходны по всем клиническим характеристикам (табл.).

Критериями оценки были развитие ФП в послеоперационном периоде и продолжительность пребывания больного в стационаре. Терапию ω-3 ПНЖК в дозе 2 г/сут начинали за 7 ± 4 дня до КШ, возобновляли в ранние сроки в послеоперационном периоде (24–36 ч) и продолжали в течение 14 дней. После оперативного вмешательства пациенты наблюдались в условиях палаты интенсивной терапии, где проводилось мониторирование ЭКГ; в дальнейшем вплоть до выписки ежедневно регистрировали ЭКГ как в плановом порядке, так и внепланово (при возникновении соответствующей симптоматики).

Для изучения фармакодинамических особенностей Омакора в рамках проведенного исследования

была выделена подгруппа больных (20 человек), имеющих в анамнезе эпизоды ФП. До КШ эти пациенты антиаритмической терапии не получали. Ранее нами было показано, что у больных с пароксизмальной формой ФП отмечаются характерные изменения внутри- и межпредсердного проведения [9]. С целью оценки изменений предсердного проведения у пациентов с ФП до и после КШ использовался автоматизированный комплекс для чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца «Astrocard-Polysystem-EP/L» (ЗАО Медитек, Москва).

После полной отмены всех препаратов, влияющих на предсердное проведение, пациенту натошак в положении лежа или сидя вводили биполярный электрод в пищевод через носовой ход на глубину 35-45 см. Оптимальная локализация электрода определяется по максимальной амплитуде и двухфазной форме зубца Р с положительной начальной фазой при регистрации чреспищеводной электрограммы (ЧП ЭГ) на дистальном контакте электрода. Производили униполярную регистрацию ЭГ с дистального и проксимального контактов электрода, а также биполярную, при которой активный электрод регистратора подключался к дистальному контакту, а пассивный – к проксимальному контакту. Запись вводилась в память компьютера. Анализ ЧП ЭГ осуществляли при скорости развертки 100-400 мм/с, чувствительности от 20 до 100 мм/мВ и последующего ручного измерения временных интервалов с помощью визиров. При регистрации и анализе ЧП фильтрованной ЭГ применялись фильтры высоких и низких частот в диапазоне 0,5-40 Гц. Время проведения возбуждения по правому предсердию определяли от начала восходящего колена первой положительной волны (пре-Р-зубец) до точки пересечения нисходящего колена этой волны с началом косовосходящего пре-Р-интервала. Время межпредсердного проведения возбуждения измеряли от точки пересечения нисходящего колена первой положительной волны с началом косовосходящего пре-Р-интервала до пересечения этого интервала с точкой крутого подъема первой фазы зубца Р. Время проведения возбуждения по левому предсердию определяли от точки пересечения косовосходящего пре-Р-интервала с точкой крутого подъема первой фазы зубца Р до вершины второго спайка Р-зубца. Время внутрипредсердного проведения возбуждения вычисляли от начала восходящего колена первой положительной волны пре-Р-зубца до вершины второго спайка Р-зубца.

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 6,0 для Windows. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий) был принят равным 0,05. Досто-

Таблица. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	1 группа (n=95)	2 группа (n=94)
Возраст, годы	64,8 $\pm$ 8,3	63,9 $\pm$ 9,9
Мужской пол	74%	80%
Курение	53%	56%
Отягощенная наследственность	63%	64%
Артериальная гипертензия	74%	72%
Сахарный диабет	14%	12%
Индекс массы тела > 30 кг/м ²	32%	34%
Перенесенный инфаркт миокарда	64%	62%
Патология дыхательной системы в анамнезе	18%	16%
Патология желудочно-кишечного тракта в анамнезе	36%	35%
Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе	4%	3%
Дооперационная терапия:		
β-блокаторы	94%	98%
иАПФ	76%	77%
антагонисты кальция	22%	21%
нитраты	86%	88%
диуретики	16%	17%
статины	89%	90%
ацетилсалициловая кислота (отменялась за 5 дней до КШ)	92%	91%

верность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок.

Результаты и обсуждение

Общая частота послеоперационной ФП во всей выборке составила 27% (51 пациент). Послеоперационная ФП достоверно чаще наблюдалась в контрольной группе (38%), чем среди пациентов, принимавших ω-3 ПНЖК (18%, $p < 0,05$) (рис.). У 9 пациентов из контрольной группы (9,5%) были зарегистрированы повторные эпизоды ФП, тогда как в группе приема ω-3 ПНЖК – лишь у 6 пациентов (6,4%).

У 26 пациентов контрольной группы потребовалось введение амиодарона с целью купирования пароксизма ФП, в то время как у 11 пациентов отмечалось спонтанное восстановление синусового ритма. Напротив, в группе лечения ω-3 ПНЖК лишь у 5 пациентов потребовалась инфузия амиодарона с целью восстановления синусового ритма и у 9 произошло спонтанное его восстановление.

У пациентов контрольной группы средняя продолжительность пароксизма ФП составила $13,5 \pm 5$ ч, по сравнению с $8,3 \pm 4$ ч в группе терапии ω-3 ПНЖК.

Была выявлена тенденция к снижению сроков госпитализации в группе пациентов, получавших ω-3 ПНЖК, в том числе и за счет меньшей частоты послеоперационной ФП. Так, средний койко-день в группе

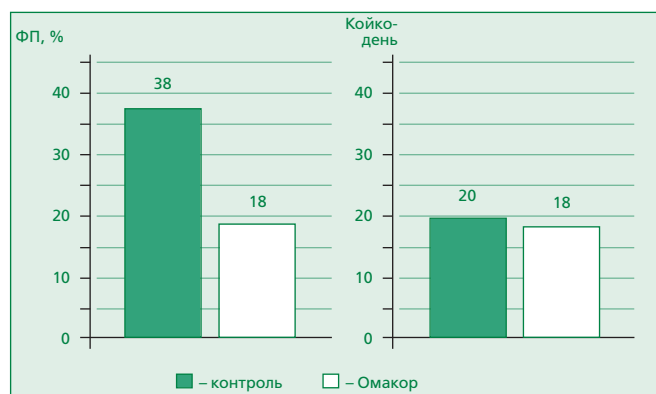


Рисунок. Влияние Омакора 2 г/сут на частоту развития фибрилляции предсердий (ФП) после коронарного шунтирования и длительность госпитального периода

терапии ω -3 ПНЖК составил 18 ± 4 койко-дня против 20 ± 4 в контрольной группе ($p=0,064$) (рис.).

У одного пациента из группы приема ω -3 ПНЖК в первый день приема Омакора развилась аллергическая кожная сыпь, в связи с чем препарат был отменен.

В подгруппе пациентов, имеющих в анамнезе эпизоды ФП, ЧП ЭГ высокого разрешения позволила оценить время внутрипредсердного проведения (ВВП) по правому (ПП) и левому (ЛП) предсердиям, время межпредсердного проведения (ВМПП), общее время возбуждения предсердий (ОВВП). Исходно у этих пациентов проведение возбуждения по правому и левому предсердиям составляло $58,7 \pm 7,8$ и $60,3 \pm 5,2$ мс, соответственно; ВМПП – $52,3 \pm 6,8$ мс; ОВВП – $135,3 \pm 7,2$ мс. Представляется, что данные показатели могут являться основой прогнозирования возникновения послеоперационной ФП. На фоне приема Омакора регистрировались изменения электрофизиологических параметров, характеризующих нарушения предсердного проведения. Так, отмечалось достоверное ускорение проведения возбуждения по правому и левому предсердиям ($43,5 \pm 4,2$ и $51,1 \pm 3,3$ мс, соответственно, $p < 0,01$); ВМПП – $41,3 \pm 3,2$ мс, ($p < 0,01$); ОВВП – $119,1 \pm 6,3$ мс, ($p < 0,01$).

По мнению ряда исследователей [10, 11], ФП возникает в результате прогрессирующего процесса, который способствует активизации триггерных факторов и формирует электрофизиологический субстрат для поддержания аритмии. Факторы, ответственные за возникновение ФП, включают пусковые механизмы, индуцирующие аритмию и поддерживающий ее субстрат. Пусковые механизмы разнородны и, более того, не вызывают ФП в отсутствие других вспомогательных факторов. Возникновение ФП традиционно считается следствием множественных re-entry, которые движутся беспорядочно по всему предсердию. В свою очередь, возникновение re-entry обусловлено снижением реф-

рактерного периода клеток предсердия, замедлением проведения и увеличением массы кардиомиоцитов [12, 13]. Поддержание ФП порождает дальнейшие электрофизиологические и структурные изменения миокарда предсердий. Данный процесс, определяемый как ремоделирование предсердий, еще больше способствует аритмогенезу.

В начале развития ФП тахи-индуцированная перегрузка миоцитов предсердий кальцием может быть связана с экспрессией гена, ответственного за регуляцию медленного кальциевого тока. Это приводит к уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий за счет уменьшения продолжительности волны возбуждения, что способствует возникновению множественных re-entry. Активация кардиомиоцитов фибриллирующих предсердий ведет к повышению в них уровня кальция и генерирует кальциевый ток, который обеспечивает задержку последеполяризации и триггерной активности. Повышение дисперсии рефрактерности и потеря или изменение частотной адаптации рефрактерного периода – две другие составляющие электрофизиологического ремоделирования [14]. С другой стороны, нарушения внутри- и межпредсердного проведения играют основную, а в ряде случаев и ведущую роль в генезе инициации и поддержания ФП.

Механизмы антиаритмического действия ω -3 ПНЖК могут быть классифицированы следующим образом [15, 16]: модификация системы эйкозаноида; модификация состава жирных кислот мембраны фосфолипидов; прямой эффект неэстерифицированных жирных кислот на миокард; эффект ω -3 ПНЖК на инозитол липидный цикл и сигнальные клетки; влияние ω -3 ПНЖК на Ca^{2+} – каналы; воздействие ω -3 ПНЖК на ферменты и рецепторы.

Представляется, что снижение частоты ФП после КШ является результатом взаимодействия двух или более этих механизмов. Не исключено, что протекторный механизм действия ω -3 ПНЖК обусловлен модулированием каналов кальция L-типа в сарколемме кардиальных миоцитов, что предотвращает увеличение цитозольных уровней кальция. Такая модуляция, контролируя вход и выход кальция, обеспечивает нивелирование предсердной дисперсии рефрактерности.

Заключение

Назначение Омакора в дозе 2 г/сут больным ИБС перед хирургической реваскуляризацией миокарда и в раннем послеоперационном периоде снижает риск возникновения ФП, сопровождается меньшей выраженностью гемодинамических нарушений.

Применение Омакора безопасно и может быть рекомендовано всем больным, готовящимся к изолированному КШ.

Литература

1. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R. et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110(14):e340-437.
2. Ommen S., Odell J.A., Stanton M.S. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997; 336(20):1429-34.
3. Bang H.O., Dyerberg J., Sinclair H.M. The composition of the Eskimo food in Northwestern Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980;33(12):2657-66.
4. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105(16):1897-903.
5. Harris W.S., Reid K.J., Sands S.A., Spertus J.A. Blood omega-3 and trans fatty acids in middle-aged acute coronary syndrome patients. *Am J Cardiol* 2007;99(2):154-8.
6. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369(9567):1090-8.
7. Belperio J.A., Keane M.P., Arenberg D.A. et al. CXC chemokines in angiogenesis. *J Leukoc Biol* 2000;68(1):1-8.
8. Cal L., Bianconi L., Colivicchi F. et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1723-8.
9. Татарский Б.А. Использование ω -3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования. *Кардиоваск тер профилакт* 2007;(2):52-9.
10. Kalman J.M., Munawar M., Howes L.G. et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995;60(6):1709-15.
11. Hogue C.W.Jr., Hyder M.L. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment. *Ann Thorac Surg* 2000;69(1):300-6.
12. Aranki S.F., Shaw D.P., Adams D.H. et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996;94(3):390-7.
13. Asher C.R., Miller D.P., Grimm R.A. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol* 1998;82(7):892-5.
14. Ha ssaguerre M., Ja s P., Shah D.C. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339(10):659-66.
15. Demaison L., Blet J., Sergiel J.P. et al. Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on contractile function of hearts isolated from sedentary and trained rats. *Reprod Nutr Dev* 2000;40(2):113-25.
16. Pepe S., McLennan P.L. Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function. *Circulation* 2002; 105(19): 2303-2308.