

Применение ОМАКОРА для предупреждения фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. (Исследование АКСИОМА)

А.В. Панов, М.Л. Гордеев, Р.Я. Нильк, К.В. Корженевская, Е.А. Усова

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

Резюме

В статье представлены результаты применения ω -3 полиненасыщенных жирных кислот для предупреждения фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда.

Увеличение количества операций коронарного шунтирования в России сопряжено с необходимостью активного внедрения методов, улучшающих ближайшие и отдаленные результаты этих вмешательств. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца включает борьбу с факторами риска, применение антиагрегантов, бета-адреноблокаторов, гиполипидемических средств и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. В последние годы проведен целый ряд исследований, позволяющих рассматривать ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты в качестве дополнительного средства для улучшения исходов оперативного лечения ишемической болезни сердца.

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

Omega3-fatty acid (Omacor) therapy for atrial fibrillation prevention after surgical myocardial revascularization (AXIOMA Study)

A. V. Panov, M. L. Gordeev, R. A. Nolk, K. V. Korzhenevskaya, E. A. Usova

Resume

The article contains results of using ω -3 polyunsaturated fatty acids in atrial fibrillation prevention after myocardial revascularization.

Increased coronary artery bypass graft surgery (CABG) rates in Russia require active implementation of methods improving short and long-term outcome. Secondary coronary artery disease prevention includes risk factors control, antiaggregant, beta-adrenoblocker, lipid-lowering and ACE inhibitor therapy. Recent studies have showed beneficial ω -3 polyunsaturated fatty acids role in improving CABG outcomes.

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

Статья поступила в редакцию: 16.06.08. и принята к печати: 25.06.08.

Одним из важнейших способов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) является хирургическая реваскуляризация миокарда. Между тем, выполнение реваскуляризации миокарда у больного ИБС не приводит к его излечению. 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) [3]. Частота возникновения послеоперационной ФП достаточно широко варьирует и составляет от 10 до 65%. Такой широкий разброс объясняется различной организацией исследований, неоднородной выборкой пациентов, типом хирургического вмешательства, методом выявления и трактовки ФП. Чаще всего в исследованиях последнего десятилетия упоминаются цифры 20–40%, при этом частота возникновения послеоперационной ФП не изменяется, несмотря на

улучшение анестезиологической и хирургической техники. Послеоперационная ФП нередко сопровождается гемодинамическими нарушениями, может способствовать возникновению послеоперационных инсультов, удлинению длительности госпитального периода, что увеличивает стоимость лечения [7]. Стандартным подходом к профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий является назначение бета-адреноблокаторов и/или амиодарона. Тем не менее, частота развития аритмии после КШ остается высокой. Кроме того, применение бета-адреноблокаторов и амиодарона нередко сопровождается развитием выраженной брадикардии и персистирующей гипотензии [3].

Учитывая рост числа операций КШ, достаточно высокое число послеоперационной ФП, связанных с этим существенных экономических затрат, актуальным представляется разработка новых способов улучшения исходов операций КШ.

Значение ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) для больных ишемической болезнью сердца. Одним из многообещающих направлений в ле-

чении ИБС является применение ω -3 ПНЖК. В начале 80-х годов Dyerberg J. и Bang H. выявили взаимосвязь низкого уровня сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Гренландии с потреблением большого количества морепродуктов с высоким содержанием ω -3 ПНЖК. Было установлено, что в плазме крови жителей Гренландии, по сравнению с датчанами, регистрировалась более высокая концентрация эйкозопентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот при низком содержании линолевой и арахидоновой [1]. Позже эти данные были подтверждены в многоцентровом исследовании GISSI-Prevenzione. Проспективное, рандомизированное, открытое со слепой оценкой конечных точек исследование ω -3 ПНЖК (1 г/сутки, на протяжении в среднем 3,5 лет) у 11 324 больных, перенесших инфаркт миокарда, показало, что даже при использовании рациональной диеты, современного лечения (аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, статины) включение в терапию ω -3 ПНЖК сопровождалось снижением смертности от всех причин и смерти от некоторых видов сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности внезапной смерти [6]. Появилось сообщение о сниженном ω -3-индексе (суммарное содержание ЭПК и ДГК) в эритроцитах у пациентов, перенесших острый коронарный синдром [4]. В только что законченном крупном рандомизированном исследовании JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study, 18 645 пациентов) установлено, что дополнительное назначение к статинам ЭПК (1,8 г/сутки 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 его влияния на уровень липопротеинов низкой плотности [8]. Литературные данные последних лет свидетельствуют о противовоспалительных свойствах ω -3 ПНЖК [5]. В плацебо-контролируемом исследовании OCEAN (Omacor Carotid EndArterectomy iNtervention) показано, что назначение ОМАКОРА (лекарственный препарат, в состав которого входят высокоочищенные ω -3 ПНЖК, в том числе ДГК и ЭПК) в дозе 2 г/сутки до операции эндартерэктомии сонных артерий приводило к сниже-

нию активности интерлейкина-6 и уровня металлопротеаз в удаленных бляшках. Наконец, в 2005 году были опубликованы результаты пилотного исследования по применению ω -3 ПНЖК в профилактике фибрилляции предсердий после КШ. Установлено, что назначение ω -3 ПНЖК в дозе 2 г/сутки во время госпитализации пациентов, проходящих КШ, существенно снижало частоту послеоперационной фибрилляции предсердий (54,4%) и приводило к сокращению периода пребывания в стационаре [2].

Благоприятное влияние ω -3 ПНЖК в отношении сердечно-сосудистых событий при ИБС, возможное противовоспалительное действие, антиаритмогенные свойства позволяют предполагать возможность использования созданных на основе ω -3 ПНЖК лекарственных препаратов для улучшения исходов хирургической реваскуляризации оперативного лечения больных ИБС. В этой связи, в ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А.Алмазова» было проведено исследование АКСИОМА.

АКСИОМА — Аорто-Коронарное шунтирование С Использованием ОМАкора.

Цель исследования: оценить эффективность пред- и послеоперационного лечения ω -3 ПНЖК у больных ишемической болезнью сердца при КШ.

В рамках параллельного, рандомизированного, открытого исследования с оценкой конечных точек независимой экспертной комиссией (PROBE-дизайн) наблюдалось 189 пациентов, из них 125 мужчин и 64 женщины, средний возраст $64,2 \pm 9,4$ года, которым были определены показания к КШ. Включались пациенты старше 18 лет, имеющие нормальный синусовый ритм. Из исследования исключались пациенты, которым в раннем послеоперационном периоде планировалась антикоагулянтная терапия (одномоментное протезирование клапанов и пр.). Это определялось теоретической возможностью потенцирования проявлений постперикардотомного синдрома вследствие фармакодинамического усиления гипокоагуляции. Включенные пациенты были распределены на две группы методом компьютерной рандомизации: 1) контрольная группа (стандартное лечение) и 2) группа стандартного лечения

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Таблица 1

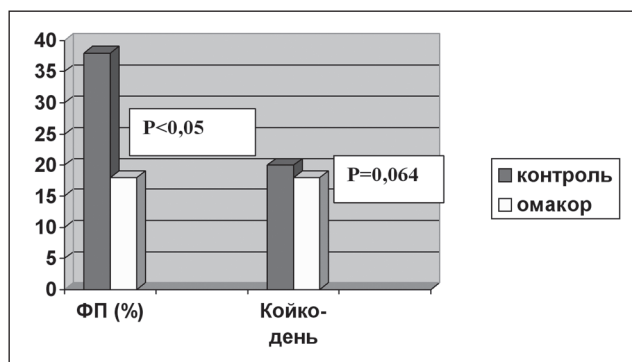
	Контрольная группа (n=95)	Группа лечения ω -3-ПНЖК (n=94)
Возраст, годы	64,8 $\pm$ 8,3	63,9 $\pm$ 9,9
Мужской пол	74%	80%
Курение	53%	56%
Отягощенная наследственность	63%	64%
Артериальная гипертензия	74%	72%
Сахарный диабет	14%	12%
Индекс массы тела > 30	32%	34%
Перенесенный инфаркт миокарда	64%	62%
Патология дыхательной системы в анамнезе	18%	16%
Патология ЖКТ в анамнезе	36%	35%
ОНМК в анамнезе	4%	3%
Дооперационная терапия:		
В-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%

плюс ω -3 ПНЖК (ОМАКОР, Solvay Pharma). Обе группы были сходны по всем клиническим характеристикам (табл. 1).

Критериями оценки являлись развитие ФП в послеоперационном периоде и продолжительность пребывания больного в стационаре. Терапия ω -3-ПНЖК в дозе 2 г/сутки начиналась за 7 ± 4 дня до операции КШ, возобновлялась в ранние сроки в послеоперационном периоде (24–36 часа) и продолжалась в течение 14 дней. После оперативного вмешательства пациенты наблюдались в условиях палаты интенсивной терапии, где им проводилось мониторирование ЭКГ, в дальнейшем вплоть до выписки пациентам ежедневно регистрировалась ЭКГ в плановом порядке, либо внепланово при возникновении соответствующей симптоматики.

Общая частота послеоперационной ФП во всей выборке составила 27% (53 пациента). Послеоперационная ФП была зарегистрирована достоверно чаще в группе контрольного лечения 38% (36 пациентов) и 18% (17 пациентов) в группе лечения ω -3-ПНЖК ($P < 0,05$) (рис. 1). У 9 пациентов из группы контрольного лечения (9,5%) были зарегистрированы повторные эпизоды ФП, в то время в группе ω -3-ПНЖК лишь у 6 пациентов (6,4%).

Рис. 1. Влияние омакора 2 г/сутки на частоту развития фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования и длительность госпитального периода



У 26 пациентов контрольной группы потребовалось введение амиодарона с целью купирования пароксизма ФП, в то время как у 10 пациентов отмечалось спонтанное восстановление синусового ритма. Напротив, в группе лечения ω -3-ПНЖК лишь 5 пациентам потребовалась инфузия амиодарона с целью восстановления синусового ритма, и у 9 произошло спонтанное восстановление синусового ритма.

Установлено уменьшение продолжительности пароксизмов ФП в группе терапии ω -3-ПНЖК. У пациентов контрольной группы средняя продолжительность пароксизма ФП составила $13,5 \pm 5$ часов, в то время как в группе терапии ω -3-ПНЖК зарегистрирована средняя продолжительность пароксизма, равная $8,3 \pm 4$ часа.

Кроме этого, была выявлена тенденция к снижению сроков госпитализации в группе пациентов, получавших терапию ω -3-ПНЖК, в том числе и за счет меньшего развития послеоперационной ФП. Так, средний койко-день в группе контрольного лечения составил 20 ± 4 койко-дня, в то время как в группе терапии ω -3-ПНЖК — 18 ± 4 койко-дня, соответственно ($P = 0,064$) (рис. 1).

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

Выводы

• Назначение омакора у больных ишемической болезнью сердца в дозе 2 г/сутки перед хирургической реваскуляризацией миокарда и в раннем послеоперационном периоде снижает риск возникновения фибрилляции предсердий, сопровождается меньшей выраженностью гемодинамических нарушений.

• Применение омакора безопасно и может быть рекомендовано всем больным, готовящимся к изолированному коронарному шунтированию.

Литература

1. Bang H., Dyerberg J. et al. The composition of the Eskimo food in Northwestern Greenland. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33: 2657–66.
2. Calo L., Bianconi L., Collivicchi F. et al. Prevention of atrial fibrillation by n-3 polyunsaturated fatty acids after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:1723–8.
3. Eagle and Guyton et al. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. AHA www.americanheart.org.
4. Harris W., Reid K., Sands S., Spertus J. Red blood cell omega-3 fatty acids in acute coronary syndrome patients. *Circulation* 2007; Vol.115(8): P267.
5. John A. Belperio, Michael P. et al. CXC chemokines in angiogenesis *Journal of Leukocyte Biology* 2000;68:123–6
6. Marchioli R. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the GISSI-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105:1897–1903.
7. Ommen S., Odell J., Stanton M. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1429–34
8. Yokoyama M. et al. Fish oil bolsters statin reduction of coronary events 2007; 369: 1090–1098.