

Роль омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий

Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.Н. Шевелёк

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рецидивы фибрилляции предсердий, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее частых аритмий сердца. Рецидивы ФП являются основной причиной госпитализаций больных и приводят к значительному ухудшению качества их жизни, возрастанию экономических затрат на лечение и увеличению летальности [8]. В настоящее время в качестве противорецидивной терапии, как правило, применяют антиаритмические препараты (ААП) I и III классов. Однако их использование ограничено из-за возможности развития серьезных проаритмогенных эффектов, которые нередко превышают неблагоприятные последствия ФП и порой бывают фатальными. Кроме того, при применении этих препаратов сохранения синусового ритма удается добиться только у 50–70 % пациентов [7]. Следует также отметить, что стандартные ААП не предотвращают структурное и электрофизиологическое ремоделирование предсердий [1]. В связи с этим особенно актуальным является поиск препаратов, которые обладают антиремоделирующим эффектом и могут служить альтернативой или дополнением к стандартной антиаритмической терапии.

В последние годы исследователи все больше обращают внимание на препараты, не относящиеся к традиционным ААП, но способные предотвращать рецидивы ФП, влияя на ее субстрат [1]. Особую роль отводят ω -3-полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК). В ряде проспективных и ретроспективных исследований [2, 3, 11] продемонстрирована несомненная эффективность препаратов ω -3-ПНЖК в профилактике ишемической болезни сердца, в частности инфаркта миокарда, некоторых нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти. Тем не менее, значение этих препаратов в

предотвращении пароксизмов ФП почти не изучено.

Цель исследования – оценить роль ω -3-полиненасыщенных жирных кислот в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий.

Материал и методы

В исследование включены 75 пациентов (49 мужчин и 26 женщин) в возрасте 46–78 лет (в среднем $57,2 \pm 7,4$ года) с умеренной артериальной гипертензией (ESC, 2007), стабильной стенокардией напряжения I–II функционального класса (ФК) (Канадская ассоциация кардиологов) и компенсированной (не выше II ФК по NYHA) хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Больные имели пароксизмальную, часто рецидивирующую (1 раз и более в мес) ФП, купируемую спонтанно или с помощью медикаментозной кардиоверсии. Пациенты в течение как минимум 3 мес до начала исследования принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, статины, пероральные антикоагулянты, антитромбоцитарные средства и ААП III класса. Все пациенты имели синусовый ритм на момент начала исследования.

Критериями исключения явились острый коронарный синдром, клапанные пороки сердца, дисфункция щитовидной железы, инсулин-зависимый сахарный диабет, хронические инфекционные и воспалительные заболевания, тяжелая почечная недостаточность и другие сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Все больные были разделены на две группы: 1-ю (n=43) составили пациенты, получавшие в

Таблиця
Характеристика рецидивов фибрилляції предсердий

Показатель	Величина показателя ($M \pm \sigma$), в группах		P
	Время от начала исследования до развития первого эпизода ФП, сут	32±18	
Продолжительность одного эпизода ФП, мин	121±56	86±24	0,04
	Величина показателя (Me (25-; 75-перцентили))		
Количество эпизодов ФП на одного больного	4 (2,5; 5)	2 (1; 3)	0,033
Доза пропafenона, необходимая для восстановления синусового ритма, мг	450 (450; 600)	300 (300; 450)	0,013
Количество эпизодов ФП со спонтанным восстановлением синусового ритма	4 (5 %)	7 (19 %)	0,027
Количество эпизодов ФП, купированных внутривенным введением амиодарона	8 (9 %)	1 (3 %)	0,895
Количество эпизодов ФП, сопровождавшихся нарушениями гемодинамики	31 (37 %)	6 (17 %)	0,047

течение 6 мес только стандартную терапию, 2-ю (n=32) – пациенты, дополнительно получавшие капсулированный препарат высокоочищенных длинноцепочечных ω -3-ПНЖК в дозе 1 г/сут. При этом оценивали количество рецидивов ФП и их продолжительность. Перед включением в исследование всем пациентам при развитии пароксизма ФП длительностью 2 сут и менее в стационарных условиях проводили медикаментозную кардиоверсию с помощью перорального приема пропafenона по следующей схеме: 1-й прием – 300 мг внутрь, при отсутствии эффекта через 1 ч – 2-й прием (150 мг внутрь), при отсутствии эффекта через 4–6 ч – 3-й прием (150 мг внутрь). При нормальной переносимости препарата эту схему рекомендовали пациентам для последующего амбулаторного купирования аритмии. При этом оценивали дозу препарата и время, необходимые для восстановления синусового ритма. Кроме того, при возникновении эпизода аритмии регистрировали наличие у пациентов признаков нарушения гемодинамики (одышка, дискомфорт за грудной, изменение артериального давления). Каждому пациенту были даны четкие письменные инструкции по приему препарата. При персистировании аритмии, несмотря на прием полной нагрузочной дозы пропafenона, пациента госпитализировали с проведением фармакологической кардиоверсии амиодароном внутривенно. В случае сохранения аритмии более 2 сут пациентов исключали из исследования.

За период наблюдения из исследования по разным причинам были исключены или выбыли 4 больных: перенесших инфаркт миокарда

(n=1), нерегулярно принимающих препараты (n=1) и у которых ФП перешла в персистирующую форму (n=2). Таким образом, в статистический анализ были включены результаты обследования 41 пациента 1-й группы и 30 – 2-й.

Результаты обрабатывали на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа Statistica 6.0. Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро – Уилка. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), при отличном от нормального – обозначены как медиана (первый и третий квартиль) (Me (Q1–Q3)). Для сравнения средних двухвыборок использовали критерий Стьюдента. Снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии определяли с 95-процентным доверительным интервалом (ДИ). Для его расчета использовали угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считали статистически значимыми при величине $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В течение периода наблюдения рецидивы ФП были зарегистрированы у 20 (49 %) больных 1-й группы и лишь у 6 (20 %) 2-й ($\chi^2=5,00$; $P=0,025$). При этом снижение абсолютного риска развития рецидива ФП на фоне приема ω -3-ПНЖК составило 29 % (ДИ 6,2–46,9 %, $P=0,05$). У больных 2-й группы отмечено достоверно ($P < 0,05$) меньшее количество пароксизмов ФП на одного пациента и большее число

эпизодов со спонтанным восстановлением синусового ритма по сравнению с 1-й (таблица). С помощью перорального приема пропafenона купированы 72 (86 %) пароксизма в 1-й группе и 28 (78 %) – во 2-й ($P>0,05$). При этом у пациентов 2-й группы отмечали более быстрое восстановление синусового ритма, а доза пропafenона, необходимая для этого, была значительно меньше. Дозу амиодарона, которая понадобилась для купирования пароксизма аритмии, не анализировали в связи с малым числом наблюдений. Частота развития нарушений гемодинамики при возникновении пароксизмов ФП также была значимо ниже во 2-й группе по сравнению с 1-й.

Результаты нашего исследования показали, что применение ω -3-ПНЖК ассоциировалось с существенным уменьшением частоты и продолжительности пароксизмов ФП, более быстрым их купированием и меньшей дозой препаратов, необходимой для этого, а также снижением частоты развития аритмогенных нарушений гемодинамики по сравнению с больными, получающими лишь стандартную терапию.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы. Так, в работе [6] назначенные капсулированные ω -3-ПНЖК в дозе 2 г за 5 дней до аортокоронарного шунтирования привели к снижению риска возникновения ФП в послеоперационный период на 58 % ($P=0,017$). В ряде других исследований [2, 3] продемонстрировано существенное уменьшение частоты развития рецидивов аритмии у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП на фоне применения ω -3-ПНЖК.

Механизм антиаритмического действия

ω -3-ПНЖК до конца не изучен. Предполагают, что эти кислоты способны влиять на функцию ионных каналов миокардиоцитов. Встраиваясь в фосфолипидный слой мембран кардиомиоцитов и замещая в нем насыщенные жирные кислоты, ω -3-ПНЖК вызывают угнетение внутриклеточного потока ионов кальция через каналы L-типа [12]. Это предотвращает перегрузку клеток предсердий кальцием, которая, как известно [5], вызывает укорочение эффективного рефрактерного периода кардиомиоцитов и повышает их аритмогенную готовность.

Кроме того, антиаритмическое действие ω -3-ПНЖК может быть опосредовано их противовоспалительным эффектом. Известно [4], что воспалительные изменения в миокарде пред-

сердий играют важную роль в развитии их структурного ремоделирования и развития ФП, а в крови больных с ФП отмечают повышение уровня таких маркеров воспаления, как интерлейкин-6 и высокочувствительный С-реактивный протеин. В то же время показано [14], что ω -3-ПНЖК подавляют активность таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 β и -6, фактор некроза опухоли α , а также способствуют увеличению уровня адипонектина – белка, обладающего противовоспалительными свойствами [9].

Существенную роль в профилактике ФП также могут играть антиоксидантные свойства препарата [10] и его способность предотвращать структурное ремоделирование предсердий [13].

Таким образом, ω -3-ПНЖК могут быть использованы для профилактики рецидивов ФП.

Выводы

1. Применение ω -3-полиненасыщенных жирных кислот в течение 6 мес в дополнение к стандартной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией снижает риск развития рецидивов фибрилляции предсердий на 29 %.

2. На фоне приема ω -3-полиненасыщенных жирных кислот наблюдают более быстрое купирование пароксизмов, меньшую дозу антиаритмических препаратов, необходимую для восстановления синусового ритма, а также более низкую частоту развития аритмогенных нарушений гемодинамики.

Литература

1. Ватутін М.Т., Калінкіна Н.В., Шевельок А.М. Роль неканальних антиаритмічних препаратів у профілактиці фібриляції передсердь // Університетська клініка. – 2008. – № 2. – Т. 4. – С. 52-57.
2. Канорский С.Г., Бодрикова В.В., Канорская Ю.С. Влияние периндоприла, розувастатина и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот на эффективность противорецидивной терапии соталолом у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий // Кардиология. – 2007. – № 12. – С. 39-44.
3. Татарский Б.А., Бисерова И.Н. Лечение фибрилляции предсердий неантиаритмическими препаратами // Сердце. – 2009. – № 5. – Т. 8. – С. 244-251.
4. Amar D., Zhang H., Paul M. Statin use is associated with a reduction in atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery independent of C-reactive protein // Heart Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 3421-3427.
5. Anderson M.E., Al-Khatib S.M., Roden D.M. Cardiac repolarization: current knowledge, critical gaps, and new approaches

- to drug development and patient management // Amer. Heart J. – 2002. – Vol. 144. – P. 769-781.
6. Calo L., Bianconi L., Colivicchi F. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 1723-1728.
7. Chung M., Shemanski L., Sherman D. Functional status in rate-versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation. Results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Functional Status Substudy // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 1891-1899.
8. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // Europace. – 2006. – Vol. 8, № 9. – P. 651-745.
9. Itoh M., Suganami T., Satoh N. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 1918-1925.
10. Kim Y.H., Lim D.S., Lee J.H. Gene expression profiling of oxidative stress on atrial fibrillation in humans // Exp. Mol. Med. – 2003. – Vol. 35. – P. 336-349.
11. Lavie C.J., Milani R.V., Mehra M.R. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 585-594.
12. Macleod J.C., Macknight A.D., Rodrigo G.C. The electrical and mechanical response of adult guinea pig and rat ventricular myocytes to omega-3 polyunsaturated fatty acids // Eur. J. Pharmacol. – 1998. – Vol. 356. – P. 261-270.
13. Ninio D.M., Murphy K.J., Howe P.R., Saint D.A. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2005. – Vol. 16. – P. 1-6.
14. Zhao G., Etherton T.D., Martin K.R. Dietary alpha-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects // Amer. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 85. – P. 385-391.

Поступила 14.01.2011 г.

The role of omega-3-polyunsaturated fatty acids in the prevention of recurrent atrial fibrillation

N.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, A.N. Shevelyok

The objective of the study was to evaluate the role of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in preventing of atrial fibrillation (AF) recurrence. The study included 75 patients (49 men and 26 women, mean age 57.2±7.4 years) with moderate hypertension and stable coronary heart disease who had a history of paroxysmal AF and sinus rhythm at the start of the study. Patients were divided into two groups: 1st group (n=43) consisted of patients who received only standard therapy within 6 months, in the 2nd group (n=32) the encapsulated highly purified long-chain omega-3 PUFA 1 g/day were added. The number and duration of atrial fibrillation recurrences, dosage of propafenone and time required to restore sinus rhythm and frequency of arrhythmogenic hemodynamic disorders were estimated. During follow-up period AF recurrences were recorded in 20 (49 %) patients in 1st group and only in 6 (20 %) of the 2nd group ($\chi_2=5.00$; $P=0.025$). The decrease of absolute risk of AF recurrent in patients receiving omega-3 PUFA was 29 % (confidence interval 6.2–46.9 %, $P=0.05$). There was significantly fewer ($P<0.05$) number of AF paroxysms per patient and greater number of episodes with spontaneous restoration of sinus rhythm in the 2nd group compared with the 1st. In group 2 there was a more rapid restoration of sinus rhythm with less dosage of propafenone required. The incidence of hemodynamic disorders during AF paroxysm was also significantly lower in the 2nd group. In conclusion, omega-3 PUFAs added to standard therapy in patients with coronary artery disease and hypertension for 6 months reduced the risk of AF recurrence by 29 %.