

ПРОФИЛАКТИКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА С ПОМОЩЬЮ ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ (ИССЛЕДОВАНИЕ АКСИОМА)

Панов А.В., доктор медицинских наук,
Гордеев М.Л., доктор медицинских наук,
Козулин В.Ю., кандидат медицинских наук,
Нильк Р.Я.*,
Корженевская К.В.,
Усова Е.А.

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий»,
197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, 2

РЕЗЮМЕ Представлены результаты исследования АКСИОМА по применению омега-3-полиненасыщенных жирных кислот для предупреждения фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. В рамках параллельного рандомизированного открытого исследования с оценкой конечных точек установлено уменьшение частоты возникновения и продолжительности пароксизмов фибрилляции предсердий в группе больных с использованием в терапии омакора. Выявлено сокращение сроков госпитализации больных после хирургической реваскуляризации миокарда при применении омакора.

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

* Ответственный за переписку (corresponding author): тел.: 8-921-942-90-22

Увеличение количества операций коронарного шунтирования в России сопряжено с необходимостью активного внедрения методов, улучшающих ближайшие и отдаленные результаты этих вмешательств.

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 распространенного атеросклероза. Хирургическая реваскуляризация миокарда сопряжена с риском как операционных, так и послеоперацион-

ных 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 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 может

Panov A.V., Gordeev M.L., Kozulin V.Yu., Nilk R.Ya., Korzhenevskaya K.V., Usova E.A.

**PREVENTION OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER MYOCARDIUM SURGICAL REVASCULARIZATION
BY OMEGA-3-POLYINSATURATED FATTY ACIDS
(«AORTOCORONARY SHUNTING WITH OMACOR APPLICATION» RESEARCH)**

ABSTRACT Results of the research for aortocoronary shunting with omacor application in prevention of atrial fibrillation after myocardium surgical revascularization by using of omega-3polyunsaturated fatty acids are presented. Within parallel randomized open research with evaluation of final points we determined the decrease of incidence rate and duration of the atrial fibrillation paroxysms in patients with omacor therapy. Hospitalization terms' shortening in patients after myocardium surgical revascularization by omacor application is revealed.

Key words: myocardial ischemia, coronary shunting, atrial fibrillation, omega-3-polyunsaturated fatty acids.

способствовать возникновению гемодинамических нарушений, послеоперационных инсультов, удлинению 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 значительное увеличение числа операций КШ, рост послеоперационной ФП и связанных с этим существенных экономических затрат, актуальным представляется разработка новых способов оптимизации исходов оперативного лечения ИБС.

Многообещающим направлением в лечении ИБС является применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ω -3-ПНЖК). В начале 80-х гг. Bang H. и Dyerberg J. выявили взаимосвязь низкого уровня сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Гренландии с потреблением большого количества ω -3-ПНЖК [1]. 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/сут на протяжении в среднем 3,5 года) 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/сут в течение 4,6 года) при гиперхолестеринемии привело к снижению числа внезап-

ных смертей, фатального инфаркта миокарда и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Следует подчеркнуть, что эффект ЭПК не зависел от его влияния на уровень липопротеидов низкой плотности [8]. Литературные данные последних лет свидетельствуют о противовоспалительных свойствах ω -3-ПНЖК [5].

В плацебоконтролируемом 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/сут до операции эндартерэктомии сонных артерий приводило к снижению активности интерлейкина-6 и уровня металлопротеаз в удаленных бляшках.

Наконец, в 2005 г. 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/сут во время госпитализации пациентов, проходящих КШ, существенно снижало частоту послеоперационной ФП (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 оперативного лечения больных ИБС. В этой связи ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» принял участие в проведении исследования АКСИОМА.

АКСИОМА – Аорто-Коронарное шунтирование с использованием ОМАкора.

Цель исследования – оценить эффективность пред- и послеоперационного лечения ω -3-ПНЖК больных ИБС при КШ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

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. В группу наблюдения включались пациенты старше 18 лет, имеющие нормальный синусовый ритм. Из исследования исключались пациенты, которым в раннем послеоперационном периоде планировалась антикоагулянтная терапия (одномоментное протезиро-

вание 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 с использованием ω -3-ПНЖК (омакор, Solvay Pharma). Обе группы были сходны по всем клиническим характеристикам (табл.).

Таблица. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Контрольная группа (n = 95)	Группа лечения ω -3-ПНЖК (n = 94)
Возраст, годы	64,8 ± 8,3	63,9 ± 9,9
Мужской пол	74%	80%
Курение	53%	56%
Отягощенная наследственность	63%	64%
Артериальная гипертензия	74%	72%
Сахарный диабет	14%	12%
Индекс массы тела более 30	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%
<i>Дооперационная терапия</i>		
Бета-блокаторы	94%	98%
Ингибиторы АПФ	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%

Критериями оценки являлись развитие ФП в послеоперационном периоде и продолжительность пребывания больного в стационаре. Терапия ω -3-ПНЖК в дозе 2 г/сут начиналась за 7 ± 4 дня до операции КШ, возобновлялась в ранние сроки в послеоперационном периоде (24–36 часов) 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая частота послеоперационной ФП во всей выборке составила 27% (51 пациент). Послеоперационная ФП зарегистрирована достоверно чаще в группе контрольного лечения 38% (36 пациентов) и 18% (17 пациентов) в группе лечения ω -3-ПНЖК ($p < 0,05$) (рис.). У 9 пациентов из группы контрольного лечения (9,5%) зарегистрированы повторные эпизоды ФП, в то время как в группе ω -3-ПНЖК – лишь у 6 пациентов (6,4%).

26 пациентам контрольной группы потребовалось введение амиодарона с целью купирования пароксизма ФП, а у 11 пациентов отмечалось спонтанное восстановление синусового ритма. В группе лечения ω -3-ПНЖК лишь 5 пациентам потребовалась инфузия амиодарона с целью восстановления синусового ритма, и у 9 произошло спонтанное восстановление ритма.

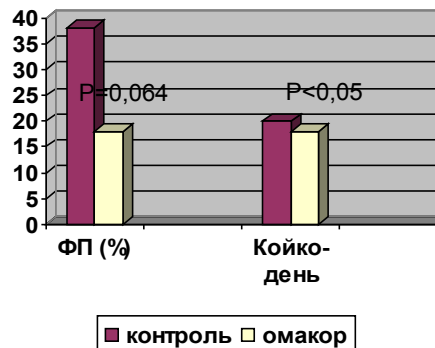


Рис. Влияние омакора в дозе 2 г/сут на частоту развития фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования и длительность госпитального периода

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

Кроме того, была выявлена тенденция к снижению сроков госпитализации в группе больных, получавших терапию ω -3-ПНЖК, в том числе и за счет уменьшения частоты развития послеоперационной ФП.

перационной ФП. Так, средняя продолжительность пребывания пациентов группы контроля составила 20 ± 4 койко-дня, а группы терапии – 18 ± 4 койко-дня ($p = 0,064$) (рис.).

ВЫВОДЫ

1. Назначение омакора больным ИБС в дозе 2 г/сут перед хирургической реваскуляриза-

цией миокарда и в раннем послеоперационном периоде снижает риск возникновения ФП, сопровождается меньшей выраженностью гемодинамических нарушений.

2. Использование омакора 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. – Vol. 33. – P. 2657–2666.
2. Calo L., Bianconi L., Collivicchi F. et al. Prevention of atrial fibrillation by ω -3-polyunsaturated fatty acids after coronary artery bypass grafting // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 2657–2666.
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). – P. 267.
5. John A. Belperio, Michael P. et al. CXC chemokines in angiogenesis // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2000. – Vol. 68. – P. 123-126.
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. – Vol. 105. – P. 1897–1903.
7. Ommen S., Odell J., Stanton M. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1429–1434
8. Yokoyama M. et al. Fish oil bolsters statin reduction of coronary events. – 2007. – Vol. 369. – P. 1090-1098.

Поступила 3.10.2008 г.