

Выраженный антиаритмический эффект омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у пациентки с персистирующей фибрилляцией предсердий: закономерный результат или случайность?

Л.Е. ЛАГУНИНА,
Ю.Г. ШВАРЦ
Саратовский
государственный
медицинский университет
имени В.И. Разумовского

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из важнейших проблем кардиологии, влияющей на продолжительность и качество жизни пациентов. Распространенность ФП в мире продолжает расти, при этом основной категорией больных по-прежнему остаются лица пожилого возраста с имеющейся органической патологией сердца (1).

Приступы аритмии при пароксизмальной форме ФП нередко сопровождаются резким снижением работоспособности, а также приводят к нарастанию либо появлению симптомов сердечной недостаточности, декомпенсации коронарного кровотока, частым госпитализациям, возрастанию риска эмболий (1). В лечении пациентов с плохой переносимостью эпизодов аритмии, помимо базовых задач, немаловажным является улучшение качества жизни пациента, в частности восстановление синусового ритма, предотвращение развития эпизодов ФП и улучшение переносимости аритмии.

Современная стандартная антиаритмическая терапия далеко не всегда способна решить вышеуказанные задачи, большинство препаратов имеют значительные ограничения к применению (2) у пациентов с органической патологией сердца. Интервенционные методы при ФП также не слишком эффективны (1). Этим обусловлен поиск новых альтернативных или дополнительных лекарственных средств для лечения ФП. Одним из таких средств являются полиненасыщенные жирные кис-

лоты (ПНЖК), в частности изготовленные из омега-3 ПНЖК препараты. В настоящее время появляются новые и новые доказательства эффективности и безопасности применения омега-3 ПНЖК в разных областях кардиологии, в частности в профилактике аритмий, полученные в ходе проведения крупных рандомизированных испытаний (3, 4). Известны также электрофизиологические предпосылки антиаритмического эффекта этого рода препаратов (5). Немаловажным представляется и учет непосредственного клинического опыта. Мы представляем описание случая, демонстрирующего потенциальную пользу добавления к терапии пациентов с частыми, тяжело протекающими эпизодами ФП препарата омега-3 ПНЖК – Омакор.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Женщина 72 лет с 2004 года находилась под наблюдением в связи с частыми эпизодами ФП.

В анамнезе – перенесенный инфаркт миокарда, инфаркт мозга, в настоящее время – стенокардия напряжения 2-3 функционального класса (ФК), контролируемая артериальная гипертония, симптомы хронической сердечной недостаточности 2-3 ФК по NYHA. Получала постоянную терапию: амиодарон 200 мг/сут., лозартан 50 мг/сут., гидрохлоротиазид 6,125 мг/сут., амлодипин 10 мг/сут., статины (розувастатин) 10 мг/сут., варфарин 5 мг; β-блокаторы пациентка не принимает в связи с отсутствием эффекта при приеме в качестве единственного антиаритмического препарата и развитием выраженной брадикардии при сочетании с антиаритмика-

ми других групп. На фоне терапии цифры артериального давления (АД) были относительно стабильными в пределах 135 и 80 мм рт. ст., частота пульса в покое была 60-62 в минуту.

Частота развития нарушения ритма составляла 8-10 в месяц, каждый эпизод длился от двух до четырех суток. ФП сопровождалась выраженными клиническими проявлениями – нарастанием инспираторной одышки (эпизодически до степени «сердечной астмы»), выраженной слабостью, снижением АД до 90 и 60 мм рт. ст., учащением приступов стенокардии, появлением их в покое. Синусовый ритм восстанавливался путем наращивания дозы перорального амиодарона, через 48-86 ч, с последующим снижением дозы препарата до поддерживающей – 200 мг/сут. Продленное использование больших доз амиодарона вызвало чрезмерную брадикардию.

При проведении обследования выявлялись следующие отклонения. Допплерэхокардиография: небольшое расширение полости левого желудочка, конечнодиастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) составлял 5,1 см, конечносистолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) – 3,7 см, гипертрофия стенок левого желудочка, нормальные значения общей систолической функции: фракция изгнания 58% по формуле Simpson. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ): была диагностирована суправентрикулярная экстрасистолия в патологическом количестве (287 за время наблюдения, в том числе парная), эпизодов ишемии выявлено не было (физическая активность – в

пределах стационара), средняя частота сердечных сокращений составила 68 и 52 удара в минуту в дневные и ночные часы соответственно. По данным коронарной ангиографии обнаружено выраженное распространенное атеросклеротическое поражение артерий, со стенозами до 60%. Учитывая наличие частых, субъективно тяжело протекающих приступов аритмии, рассматривался вопрос о проведении радиочастотной абляции.

Пациентке была начата терапия препаратом омега-3 ПНЖК (Омакор 1 г/сут., компания Solvay Pharmaceuticals). При следующем осмотре через 4 недели пациентка чувствовала себя хорошо, за прошедший период у нее возникало только два эпизода аритмии, на вторые и четвертые сутки приема препарата. При этом первый эпизод длился около 14 ч, пациентка оставалась физически активной, могла выполнять домашние дела, не отмечалось характерных симптомов, описанных выше. Эпизод аритмии купировался дополнительным приемом амиодарона 200 мг. Второй приступ ФП продолжался около 2 ч, закончился на фоне приема ежедневной таблетки амиодарона. В дальнейшем самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным. На фоне регулярного приема амиодарона отмечалось урежение ЧСС до 50-55 в минуту, в связи с чем пациентка уменьшила количество принимаемого амиодарона до 50-100 мг/сут. Несмотря на это, эпизодов ФП не отмечалось.

На протяжении 6 месяцев наблюдения, прошедших с момента начала приема препарата омега-3 ПНЖК, самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным, симптомов рецидивов ФП не было, и вопрос о необходимости проведения радиочастотной абляции был отложен. Отсутствие эпизодов аритмии позволило пациентке вести более активный образ жизни, повысилась переносимость физических нагрузок.

При повторном проведении амбулаторного 24-часового мониторирования ЭКГ на фоне повседневной активности через 6 месяцев от начала лечения Омакором эпизодов желудочковой аритмии, ишемии миокарда зарегистрировано не было, за-

фиксирована 91 суправентрикулярная экстрасистола, что существенно лучше по сравнению с исходным исследованием, пароксизмов фибрилляции не отмечалось. По данным доплерэхокардиографии, через 6 месяцев терапии сохранились прежние изменения – расширение полости левого желудочка, КДР ЛЖ 5,1 см, КСР ЛЖ 3,6 см, гипертрофия левого желудочка небольшой степени (диастолическая толщина стенок 1,0-1,3 см) и нормальные значения фракции изгнания (59% по формуле Simpson).

После 6 месяцев приема Омакора наша пациентка прервала лечение, однако в связи с развитием субъективных предвестников возникновения ФП через 10 дней возобновила его прием.

ОБСУЖДЕНИЕ

Препарат Омакор, содержащий омега-3 ПНЖК, такие как эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота, имеет доказанное положительное влияние на прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Исследование GISSI-Prevention (3) продемонстрировало эффективность приема препарата, содержащего 900 мг омега-3 ПНЖК, в отношении снижения риска развития фатальных аритмий – желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков. Способность препарата омега-3 ПНЖК снижать вероятность развития фибрилляции желудочков на фоне ишемического повреждения миокарда была доказана также в ходе эксперимента с окклюзией коронарной артерии собак (6). Сообщалось о значительном снижении количества желудочковых экстрасистол у больных, получивших омега-3 ПНЖК (7). Результаты исследования GISSI-HF продемонстрировали, что применение Омакора в комбинации со стандартной терапией у пациентов с клиническими симптомами сердечной недостаточности снизило смертность и частоту госпитализации на 9% и 8% соответственно (8). У пациентов, принимавших Омакор согласно протоколу, результаты были еще более убедительными (снижение смертности на 14%). Примечательно, что, как и в исследовании CORONA, в GISSI-HF розувастатин не влиял на конечные точки у пациентов с хро-

нической сердечной недостаточностью (ХСН). Предполагается также, что омега-3 ПНЖК способны проявлять антифибрилляторное действие у больных с дилатацией сердца (4). Стоит отметить работы, показавшие, что применение омега-3 ПНЖК увеличивало ударный объем и уменьшало время восстановления ЧСС после физических нагрузок (30). Данные положительные влияния Омакора могут не только улучшить субъективное состояние больных с ХСН, но и уменьшить прогрессирование заболевания.

Исследование влияния омега-3 ПНЖК на риск мерцания предсердий не так хорошо изучен, однако имеются ряд исследований и в данном направлении. Была доказана значительная эффективность Омакора в отношении снижения риска возникновения ФП у больных ИБС после реваскуляризации миокарда (9). Омакор уменьшал однолетний риск развития ФП у пациентов, госпитализированных с инфарктом миокарда (10). Показана способность препарата в сочетании с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и амиодароном сохранять синусовый ритм и предотвращать повторные случаи ФП после электрической кардиоверсии (11).

В качестве возможных механизмов воздействия препарата омега-3 ПНЖК рассматриваются антифибротический, противовоспалительный эффекты, которые, как известно, приводят к ограничению процессов ремоделирования миокарда (12-16), причем последнее, как правило, и является морфологическим субстратом ФП у больных ИБС. Некоторые авторы также указывают на обратное электрическое ремоделирование миокарда предсердий как на один из возможных механизмов протекторного эффекта омега-3-ПНЖК у пациентов с пароксизмальной формой ФП и сообщают об уменьшении числа эпизодов ФП и уменьшении времени их купирования (17).

Предполагаемые электрофизиологические механизмы антиаритмического действия омега-3 ПНЖК следующие (5, 18): изменение активности ионных каналов миокардиоцитов – «медленные» кальциевые каналы L-типа остаются открытыми, что пре-




дотвращает перегрузку клетки кальцием (19), повышается активность Ca^{2+}/Mg^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума (20), снижается активность потенциал-зависимых натриевых каналов – угнетается быстрый входящий натриевый ток (21). Немаловажное значение имеет способность омега-3 ПНЖК к снижению ЧСС в покое и увеличению вариабельности ритма сердца, что, предположительно, является следствием снижения чувствительности миокарда к бета-адренергической стимуляции (5, 22-25).

Поскольку вышеописанные механизмы действия актуальны при коррекции как желудочковых, так и наджелудочковых аритмий, достаточно универсальный антиаритмический эффект Омакора представляется предсказуемым. Препараты с подобным действием – влияющие на субстрат аритмии – предлагается использовать в качестве дополнительной терапии к стандартным

антиаритмическим средствам для повышения эффективности действия последних (26, 27).

Улучшение самочувствия нашей пациентки подтверждает противоаритмическое действие омега-3 ПНЖК. Следует отметить также сохранение стойкого терапевтического эффекта – отсутствие приступов ФП – на фоне приема Омакора в течение полугода.

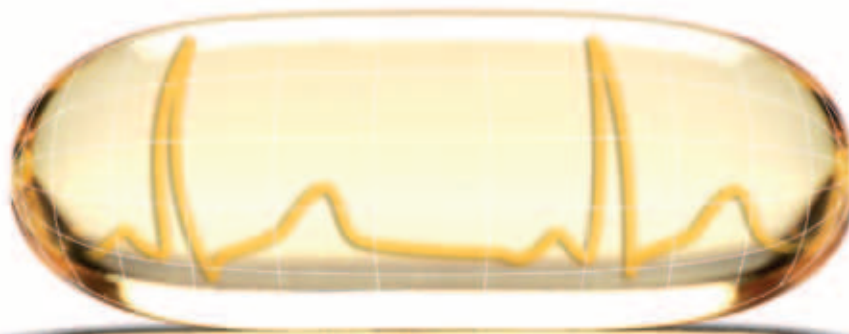
Таким образом, препарат омега-3 ПНЖК успешно выполнил задачу по улучшению качества жизни пациентки. Помимо этого, лечение омега-3 ПНЖК позволило пациентке уменьшить дозу амиодарона, снизив, таким образом, вероятность развития побочных эффектов этого антиаритмика. Необходимо отметить, что в нашем случае полученный эффект намного превзошел ожидаемый, так как, по данным клинических исследований, частота рецидивирования ФП под воздействием Омакора снижается в среднем на 59%, а тяжесть аритмии – на 67% (10, 11, 28). Одна-

ко это лишь усредненные значения. Очевидно, в реальной практике мы можем столкнуться как с блестящими результатами, так и с их полным отсутствием. В целом данные литературы и приведенный нами случай в совокупности с хорошей переносимостью и безопасностью препарата позволяют рекомендовать омега-3 ПНЖК к применению почти у всех пациентов с ФП в сочетании с коронарной болезнью сердца и ХСН. Более того, у пациентов с ИБС, ХСН и нарушениями ритма Омакор является препаратом первого ряда, так как выбор клинициста ограничен: статины при ХСН не показали эффективности, а применение прямых антиаритмиков у пациентов с ХСН ограничено из-за возможных побочных действий. В этом случае при применении Омакора врач вправе ожидать не только улучшения прогноза, уменьшения частоты рецидивов ФП, но и улучшения качества жизни пациента. 

Литература

- Fuster V., Ryden L.E., Cannon D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: 257-354.
- Breithardt G., Kottkamp H., Haverkamp W. et al. Problems with anti-arrhythmia therapy in atrial fibrillation. *Cardiol* 1994; 83: 63-69.
- 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 GISSI-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-1903.
- Maggioni A.P. Perspectives on n-3 PUFAs: primary prevention, antiarrhythmic effects, congestive heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2001; 3(Suppl D): D106-D109.
- Marchioli R., Levantesi G., Macchia et al., for the GISSI-Prevenzione Investigators. Antiarrhythmic mechanisms of n-3 ПНЖК and the results of the GISSI-Prevenzione trial. *J Membrane Biol* 2005; 206: 117-28.
- Billman G.E., Kang J.X., Leaf A. et al. Prevention of ischemia-induced sudden cardiac death by pure n-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 1997; 32: 1161-1168.
- Sellmayer A., Witzgall H., Lorenz R.L., Weber P.C. et al. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1995; 76: 974-976.
- GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 372: 9645: 1223-1230.
- Панов А.В., Татарский Б.А., Гордеев М.Л., Нильк Р.Я. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. *РФЖ* 2008; 3: 26-30.
- Macchia A., Monte S., Pellegrini F. et al. Omega 3 Fatty Acid Supplementation Reduce One-Year Risk of Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized with Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116: 518-519.
- Metra M., Nodari S., Parrinello G., Bordonali T. et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(2): 188-195.
- Boos C.J., Anderson R., Lip G.Y.H. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *European Heart J* 2006; 27: 136-149.
- Abeywardena M.Y., Charnock J.S. Dietary lipid modification of myocardial eicosanoids following ischemia and reperfusion in the rat. *Lipids* 1995; 30: 1151-6.
- Tremoli E., Mosconi C., Maderna P. et al. Effects of EPA and DHA ethylesters on plasma fatty acids and on platelets, PMN and monocytes in healthy volunteers. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1990; 21: 233-6.
- Mehta J., Lawson D., Saldeen T. Reduction in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) with omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) intake. *Am Heart J* 1988; 116: 1201-6.
- Von Schacky C. Dietary omega-3 fatty acids and human growth factor and cytokine gene expression. *Eur Heart J Suppl* 2001; 3(Suppl D): D50-D52.
- Антонченко И.В., Татарский Б.А., Родионов В.А. и др. Использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при лечении пароксизмальных форм фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии* 2009; 53: 5-11.
- 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 acid intake. *Circulation* 2005; 112: 2762-68.
- Hallaq H., Smith T.W., Leaf A. Modulation of dihydropyridene-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1760-4.
- Grimsgaard S., Bona K.H., Hansen J.B., Myhre E.S. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 52-9.
- Kang J.X., Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: recent studies. *Circulation* 1996; 94: 1774-80.
- Rupp H., Verboom C-N., Jäger B. Saving lives post MI: highly purified omega-3 PUFA for prevention of sudden death. *J Clin and Basic Cardiology* 2002; 5: 209-11.
- Leaf A. et al. Membrane Effects of the n-3 Fish Oil Fatty Acids, which Prevent Fatal Ventricular Arrhythmias. *J Membr Biol* 2005; 206(2): 129-139.
- Xiao Y.F., Sigg D.C., Leaf A. et al. The Antiarrhythmic Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Modulation of Cardiac Ion Channels as a Potential Mechanism. *J Membr Biol* 2005; 206(2): 141-154.
- Christensen J.H., Gustenhoff P., Korup E. et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double-blind randomized controlled trial. *BMJ* 1996; 312: 677-678.
- Буланова Н.А., Иванов Г.Г., Сыркин А.Л. Новые антиаритмические препараты для восстановления и поддержания синусового ритма при фибрилляции предсердий. *Кардиология, сердечно-сосудистая хирургия* 2009; 4: 58-61.
- Дженкинс Н.П., Дэвидсон Н.К., Беннет Д.Г. Успешное лечение желудочковой тахикардии, рефрактерной к медикаментозной терапии, при дополнительном назначении препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. *Обзоры клинической кардиологии* 2009; 18.
- Biscione F., Totteri A., De Vita A. et al. Effect of omega-3 fatty acids on recurrences of paroxysmal atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2004; 2: 9.
- Dorlan P., Singh B.N. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation. *European Heart J Suppl* 2008; 10: 11-31.
- James H.O'Keefe, Jr., MD, Hussam Abuissa, MD, Antonio Sastre, PhD, David M. Steinhilber, MD, and William S. Harris, PhD Effects of Omega-3 Fatty Acids on Resting Heart Rate, Heart Rate Recovery After Exercise, and Heart Rate Variability in Men With Healed Myocardial Infarctions and Depressed Ejection Fractions. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1127-1130.

Аритмии – основная причина смерти при ИБС!



ОМАКОР 
90% Омега-3 ПНЖК специальная форма этиловых эфиров

Снижает на **45%** смертность от аритмии! ^{2, 3}

- ✓ Повышает электрическую стабильность клеток сердца и блокирует запуск аритмий⁴
- ✓ Снижает общую и сердечно-сосудистую смертность при ХСН и после ИМ²⁻³
- ✓ Побочные эффекты сравнимы с плацебо²⁻³

Фармакокинетика: ЭПК и ДГК встраиваются в фосфолипиды клеточных мембран

Способ применения: по 1 капсуле (1000 мг) ежедневно вместе с приемом пищи

Длительность лечения: устанавливается лечащим врачом



1. Bayes-de-Luna A et al. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8(Suppl 2): 335-343
2. GISSI-P Investigators. Lancet 1999; 354: 447-455.
3. Marchioli R et al. Circulation 2002; 105: 1897-1903
4. Den Ruijter HM et al. Circulation 2008; 117:536-44



**SOLVAY
PHARMA**