

ВЛИЯНИЕ ОМАКОРА НА ПОКАЗАТЕЛИ АРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

© Михин В.П.¹, Швейнов А.И.¹, Харченко А.В.¹, Васильева Д.А.¹,
Савельева В.В.¹, Антопольская Е.В.², Панченко Г.В.³

¹ Кафедра внутренних болезней № 2, ² кафедра патологической физиологии
Курского государственного медицинского университета, Курск;
³ отделение кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии
Курской городской клинической больницы скорой медицинской помощи, Курск
E-mail: mr.shveynov@yandex.ru

Нами проведено открытое рандомизированное исследование (n=60), в котором оценивалось антиаритмогенное действие омакора и его влияние на параметры вариабельности сердечного ритма. Пациенты были разделены на две группы, в основной (n=30) к комплексной терапии добавлялся препарат «Омакор» в дозе 1 г/сут, в контрольной – лекарственная терапия оставалась стандартной. В основной группе отмечено снижение общего числа наджелудочковых экстрасистол по сравнению с контролем, а также повышение уровня парасимпатической и нейрогуморальной регуляции деятельности сердца, что оказывает благоприятное воздействие на дальнейшее течение заболевания.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, вариабельность сердечного ритма, аритмическая активность.

INFLUENCE OF OMACOR ON ARRHYTHMIC ACTIVITY INDICATORS AND HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Mikhin V.P.¹, Shveynov A.I.¹, Kharchenko A.V.¹, Vasilyeva D.A.¹, Savelyeva V.V.¹, Antopolskaya E.V.², Panchenko G.V.³

¹ Department of Internal Diseases N 2, ² Pathophysiology Department of Kursk State Medical University, Kursk;

³ Department of Cardiology with Resuscitation and Intensive Therapy Unit
of Kursk City Clinical Emergency Hospital, Kursk

We conducted the open-label randomized trial (n=60) to estimate antiarrhythmic effect of Omacor and its influence on the parameters of heart rate variability. The patients were divided into two groups, the basic group patients (n=30) were added Omacor in a dose of 1 g/day to the complex therapy, the control group patients were given the standard drug therapy. In the basic group a decrease in the total number of supraventricular extra systoles was noted as compared to the control one, as well as an increase in the level of parasympathetic and neurohumoral regulation of the heart activity that might have a beneficial effect on the subsequent treatment.

Keywords: acute myocardial infarction, omega-3-polyunsaturated fatty acids, heart rate variability, arrhythmic activity.

Аритмические осложнения ишемической болезни сердца (ИБС) играют ключевую роль в структуре сердечно-сосудистой летальности, что предопределяет необходимость дальнейшего совершенствования фармакотерапии ИБС в отношении профилактики и терапии этих осложнений [4]. Острый коронарный синдром (ОКС) зачастую является причиной фатальных нарушений ритма, в связи с чем лечение включает в себя антиаритмическую терапию, которая, как правило, ограничивается применением бета-адреноблокаторов и в некоторых случаях кордарона, который является йодсодержащим препаратом, и вследствие этого имеет ряд побочных эффектов, несколько ограничивающих его применение [3]. В этой связи практический интерес представляют препараты, влияющие на структуру клеточных мембран, что обуславливает их антиаритмогенные свойства, в частности омакор, содержащий в своем составе омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты [5].

Помимо этого препарат обладает доказанной антикоагулянтной активностью, осуществляющей, в частности, за счет снижения уровня тромбоксана А₂ [6]. Нами не обнаружено исследований препарата «Омакор», в которых он применяется в условиях ОКС, в частности при развившемся остром инфаркте миокарда (ОИМ). Учитывая вышеописанные фармакологические действия омакора, представляется целесообразным оценить возможность применения этого препарата в составе комплексной терапии ОИМ, как антиаритмогенного средства. Важным представляется определить его влияние на параметры вариабельности сердечного ритма (ВСР), как показателей, ассоциирующихся с фатальным исходом острого коронарного синдрома, обусловленным асистолией и гемодинамически значимыми нарушениями ритма [1]. При этом исследований, анализирующих действие омакора на параметры ВСР у пациентов с ОИМ, нами также найдено не было,

несмотря на доказанное влияние препарата на центральную нервную систему (ЦНС) [8].

Цель исследования – оценка эффективности омакора в составе комплексной терапии для профилактики аритмических осложнений и коррекции параметров ВСР при ОИМ в период госпитальной реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое рандомизированное исследование 60 пациентов (52 мужчин, 8 женщин) в возрасте 45-70 лет ($58,3 \pm 6,9$) с диагнозом «ИБС: острый Q-инфаркт миокарда», верифицированным по клиническим данным, ЭКГ, специфическим маркерам – тропонин, МВ фракцией креатинфосфокиназы. Всем больным проводилась комплексная терапия, включающая ингибиторы АПФ (эналаприл 5-15 мг/сут.), бета-блокаторы (бисопролол 2,5-10 мг/сут.), статины (аторвастатин 20-40 мг/сут.), антиангинальные препараты (продолжительные нитраты – изосорбид-5-мононитрат 20-40 мг/сут.), антикоагулянты (гепарин 20000 ЕД/сут п/к с дальнейшим уменьшением дозы), двойную антиагрегантную терапию (аспирин 75 мг/сут. + клопидогрел 75 мг/сут.).

Критерии включения: фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографии составляла не менее 45%; отсутствие лекарственной непереносимости к назначаемому средству; наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость препарата и побочные эффекты от проводимой терапии; кардиогенный шок; ДВС-синдром; хроническая почечная, печеночная недостаточность; тромболитическая терапия; отказ пациента от проводимого лечения.

Пациенты были разделены на две равные группы: в первой – основной группе комплексная терапия с первых суток дополнялась препаратом «Омакор» 1 г/сут. В контрольной группе проводилась только стандартная терапия.

На 3 и 14 сутки лечения пациентам производилось холтеровское мониторирование ЭКГ («Кардиотехника-4000, Инкарт») с оценкой числа одиночных и парных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), одиночных, парных и групповых наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ). Количество желудочковых экстрасистол также верифицировалось в соответствии с классификацией Lawn-Wolf [10]. Оценивались основные показатели ВСР: SDNN (стандартное отклонение средней длины RR-интервала), pNN50 (соотношение парасимпатической и симпатической регуляции), LF (медленная регуляция – показатель симпатических влияний), HF (быстрая регуляция

– показатель парасимпатических влияний), VLF (очень медленная регуляция – показатель гуморальных влияний). При статистическом анализе данных в обеих группах был выявлен ненормальный тип распределения количества аритмических эпизодов (согласно критерию Колмогорова-Смирнова $d_{\max} < 0,2$), поэтому обработка результатов исследования проводилась с использованием методов непараметрической статистики (критерии Вилкоксона, Манна-Уитни). Параметры ВСР имели нормальное распределение (критерий Колмогорова-Смирнова $d_{\max} > 0,25$), и статистическая обработка производилась с использованием методов параметрической статистики (критерий Стьюдента, программа Statistica 6,0).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов как в основной, так и в контрольной группах по результатам суточного мониторирования ЭКГ на 3 сут. наблюдалось значительное количество ЖЭ и НЖЭ. Достоверных различий между группами по исходным показателям не было.

При проведении суточного мониторирования ЭКГ на 14 сутки обратило на себя внимание статистически значимое снижение числа ЖЭ, НЖЭ до и после лечения (таблица 1, $p < 0,05$).

Анализ распределения желудочковых экстрасистол по Lawn показывает, что как в основной, так и в контрольной группах снижаются градации аритмий на фоне лечения в основной группе – 10 пациентов относятся к классу 0-1 до лечения, 24 пациента к 0-1 класс после лечения. В контрольной группе до лечения 14 пациентов, после лечения 22 пациента относятся к классу 0-1 (таблица 2).

Медиана общего количества желудочковых экстрасистол в основной группе до лечения составила 11 (интерквартильная ширина от 276 до 2), после лечения снизилась до 2 (117 – 1). В контрольной группе медиана до лечения – 10 (241 – 0), после лечения – уменьшилась до 1 (147 – 0) (рисунок 1).

Парные ЖЭ к 14 суткам терапии как в основной, так и в контрольной группах, согласно данным суточного мониторирования ЭКГ, нивелировались полностью, что показывает общую эффективность комплексной терапии.

Аритмическая активность миокарда у обследованных больных на 3 и 14-е сутки исследования

Группы		Показатели	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	Критерий
Основная	3 сутки	ЖЭ	11	276	2	
		НЖЭ	125	206	12	
	14 сутки	ЖЭ	2*	117	1	T
		НЖЭ	12*	70	0	T
Контрольная	3 сутки	ЖЭ	10	241	0	
		НЖЭ	131	282	65	
	14 сутки	ЖЭ	1*	147	0	T
		НЖЭ	44*	100	13	T

Примечание: * – $p < 0,05$.

Распределение желудочковых аритмий по Lawn в исследуемых группах

Классы по Lawn	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=30)	
	Время проведения исследования		Время проведения исследования	
	3 сутки	14 сутки	3 сутки	14 сутки
0	3	9	5	8
1	7	15	9	14
2	11	4	7	6
3	3	2	3	2
4А	2	0	3	0
4Б	2	0	2	0
5	2	0	1	0

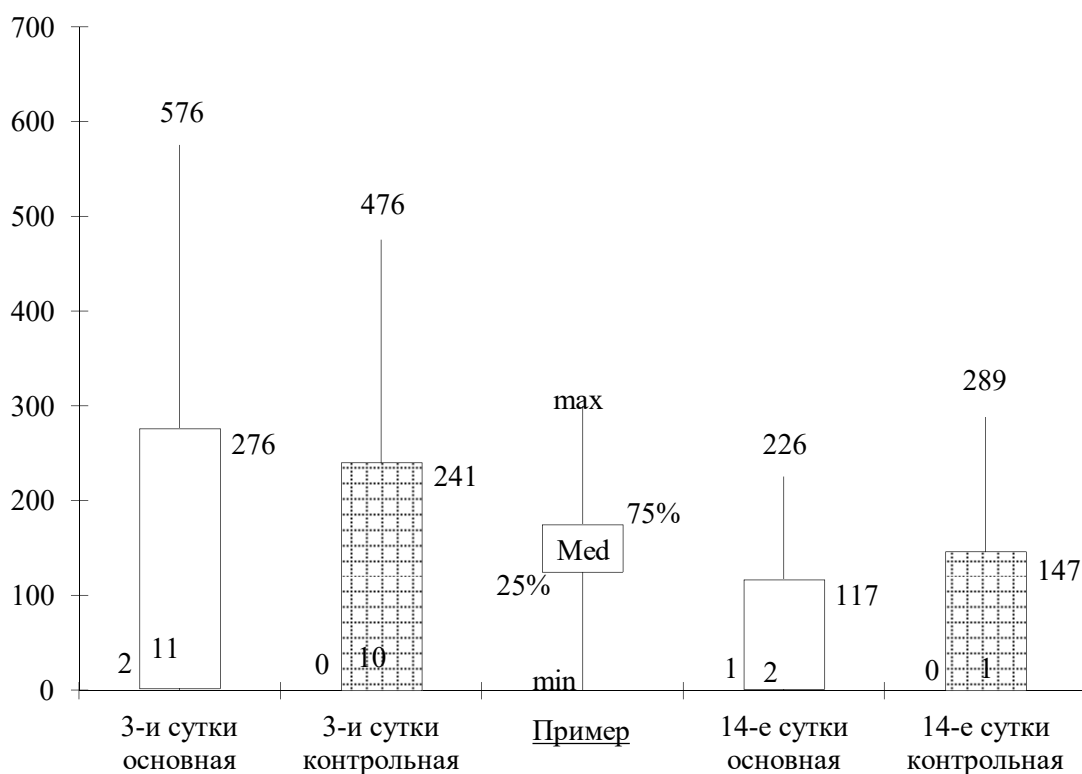


Рис. 1. Динамика общего количества желудочковых экстрасистол в исследуемых группах (за сутки).

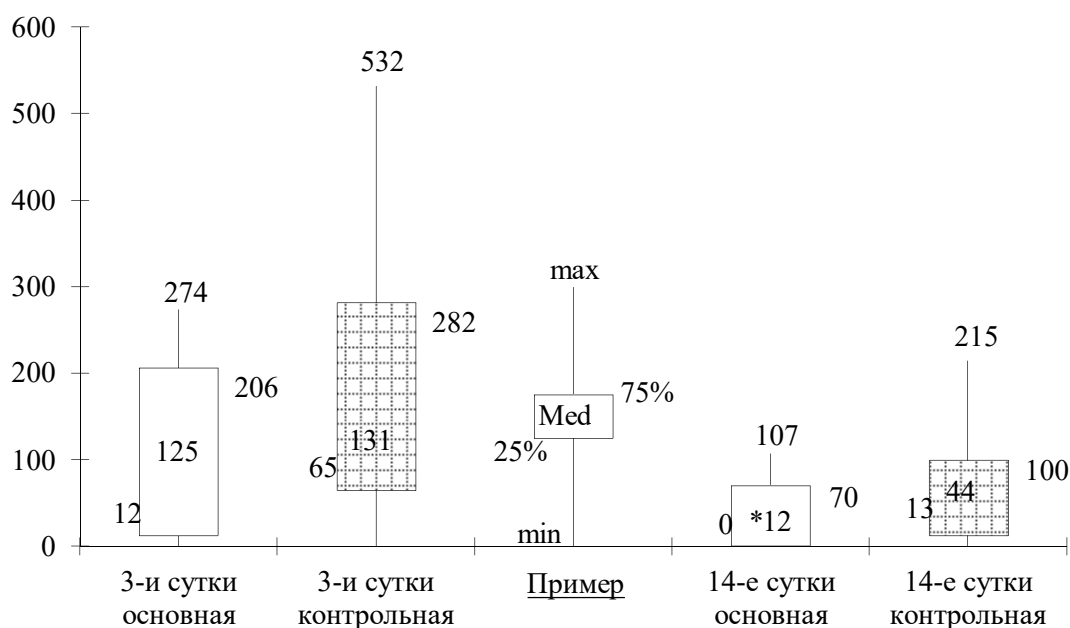


Рис. 2. Динамика общего количества наджелудочковых экстрасистол в исследуемых группах (за сутки).

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 3

Основные параметры variability сердечного ритма в исследуемых группах

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	3 сутки	14 сутки	3 сутки	14 сутки
SDNN	99,1±6,4	120,0±9,2*	94,0±2,8	101,6±3,7*
pNN50	2,9±0,3	5,3±1,0*	3,8±0,7	5,0±1,2
LF	463,1±31,3	494,6±72,2	474,2±37,1	554,0±48,7
HF	182,6±16,4	281,1±20,9*	135,6±28,2	122,6±15,2
VLF	1300,4±134,1	1968,9±218,3*	1526,2±123,7	1493,1±163,9

Примечание: * – $p < 0,05$.

Медиана общего количества наджелудочковых экстрасистол в основной группе до лечения составила 125 (интерквартильная ширина от 206 до 12), после лечения – 12 (70 – 0), а в контрольной группе медиана до лечения – 131 (282 – 65), после лечения – 44 (100 – 13). Различия между контрольной и основной группами в данном случае статистически значимы (рисунок 2, $p < 0,05$).

При оценке количества эпизодов парной и групповой НЖЭ отмечена одинаковая тенденция к снижению до нуля данных параметров в обеих группах исследования, что указывает как на общую эффективность проводимой терапии, так и на естественное течение ОИМ [4].

При анализе показателей ВСР определяется статистически значимая положительная динамика по исследуемым параметрам как в основной, так и в контрольной группе (таблица 3, $p < 0,05$). При этом в контрольной группе также наблюдалось значимое увеличение некоторых параметров (SDNN, LF).

При сравнении параметров ВСР между основной и контрольной группами (рисунок 3) обращает на себя внимание повышение показателей SDNN, pNN50 к 14 суткам в основной группе на 21,1% и 82,8% соответственно. Аналогичные значения для контрольной группы составили 8,1 и 31,6%. Показатель LF в обеих группах статистически значимо не изменился, в то время как параметры HF и VLF в основной группе увеличились на 53,9% и 51,4%, при этом в группе сравнения динамика этих показателей не была статистически значимой.

В результате анализа отмечена явная эффективность комплексной терапии омакором в отношении профилактики наджелудочковых экстрасистол по сравнению с группой контроля, что можно объяснить доказанным антиаритмогенным эффектом омакора при хронической ИБС за счет стабилизации мембран кардиомиоцитов [9].

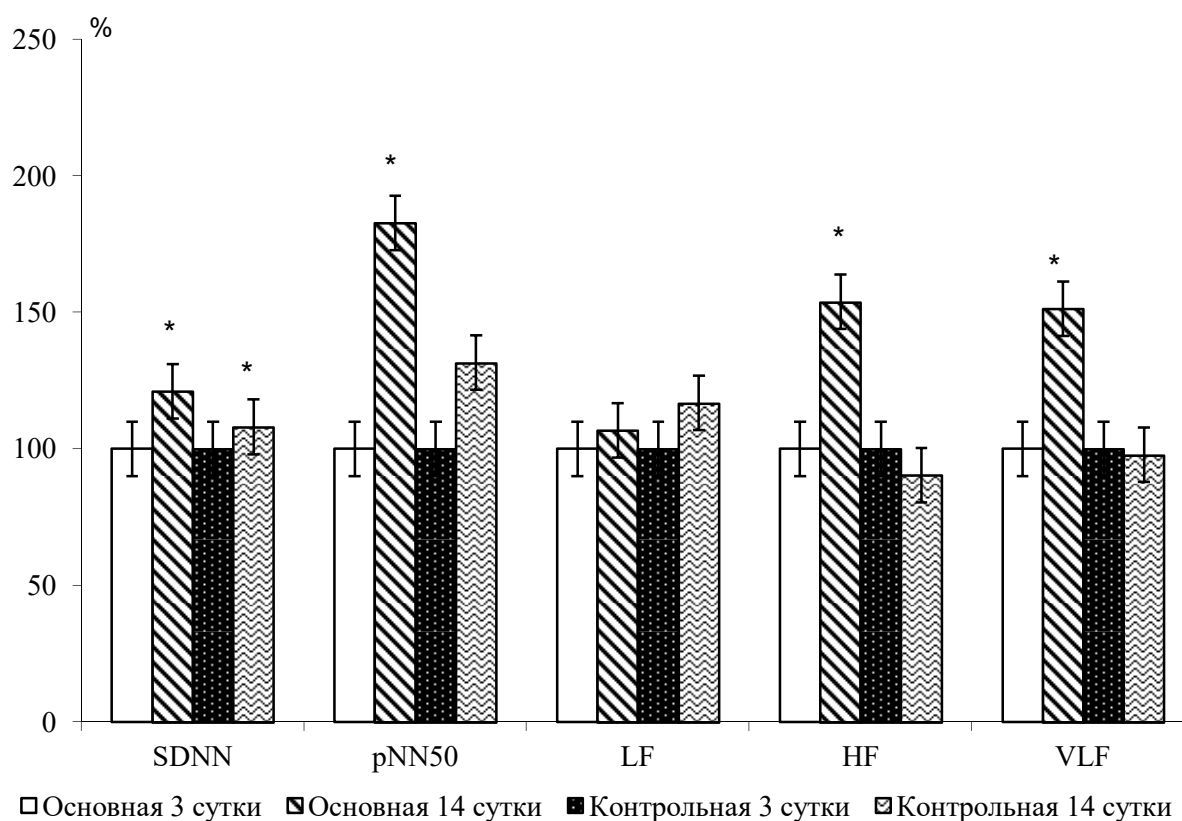


Рис. 3. Динамика показателей variability сердечного ритма в исследуемых группах (в сравнении с контрольной группой).

Примечание: * – $p < 0,05$.

Эффективная профилактика желудочковых экстрасистол обеспечивается, в первую очередь, комплексным лечением инфаркта миокарда, благодаря которому достигнуты одинаково низкие показатели в обеих группах исследования.

Полученные результаты согласуются с данными литературы, которые показали наличие антиаритмогенного эффекта омакора в условиях хронической ИБС и ПИКС [2, 11]. При этом положительное действие омакора на ранних этапах заболевания можно объяснить как его некоторым противовоспалительным действием, так и стабилизацией мембран кардиомиоцитов, благодаря которой и возможно снижение эктопической аритмической активности [3, 12].

Параметры variability сердечного ритма у пациентов, применявших омакор, улучшились в значительной степени – расширились возможности всего спектра нейрогуморальных влияний (повышение SDNN), а также отмечено увеличение парасимпатических влияний (повышение HF), что играет положительную роль в прогнозе заболевания. В ряде исследований [8] доказано влияние препаратов омега-3-ПНЖК на центральную нервную систему, поэтому полученные изменения показателей ВСР закономерны.

Таким образом, включение препарата «Омакор» (1 г/сут.) в комплексную терапию пациентам с острым коронарным синдромом приводит к снижению наджелудочковой аритмической активности, не влияя на степень сокращения количества желудочковых экстрасистол одинаково как в основной, так и в контрольной группе.

Омакор способствует нормализации баланса вегетативной нервной системы, стабилизирует показатели variability сердечного ритма, о чем свидетельствует повышение уровня парасимпатической и гуморальной модуляции, а также общего резерва нейрогуморальной регуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. Терапевтические аспекты диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов / под ред. Г.П. Арутюнова – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 608 с.
2. Михин В.П., Мальцева Л.С. Влияние омакора на variability сердечного ритма и ишемические изменения в миокарде у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 1 (9). – С. 25-32.
3. Михин В.П., Мальцева Л.С., Громнацкий Н.И. Изменение аритмической активности у больных

- ИБС с нарушением ритма в сочетании с сахарным диабетом на фоне комплексной терапии Омакором // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 1. – С. 108-112.
4. *Mouseev C.B.* n-3 Полиненасыщенные жирные кислоты: о чем свидетельствуют результаты последних мета-анализов? // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – № 22(1) – С. 23-28.
 5. *Amiano P., Machón M., Dorronsoro M., Chirlaque M.D., Barricarte A., Sánchez M.J., Navarro C., Huerta J.M., Molina-Montes E., Sánchez-Cantalejo E., Urtizberea M., Arriola L., Larrañaga N., Ardanaz E., Quirós J.R., Moreno-Iribas C., González C.A.* Intake of total omega-3 fatty acids, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC cohort study // Nutrition, metabolism & Cardiovascular Diseases. – 2014. – Vol. 24, N 3. – P. 321-327. – doi: 10.1016/j.numecd.2013.08.011.
 6. *Din J.N., Archer R.M., Harding S.A., Sarma J., Lyall K., Flapan A.D., Newby D.E.* Effect of ω -3 fatty acid supplementation on endothelial function, endogenous fibrinolysis and platelet activation in male cigarette smokers // Heart. – 2013. – Vol. 99, N 3. – P. 168-174. – doi: 10.1136/heartjnl-2012-302924.
 7. *GISSI-Prevenzione investigators.* Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial // Lancet. – 1999. – Vol. 354, N 9177. – P. 447-455.
 8. *Haberka M., Mizia-Stec K., Mizia M., Gieszczyk K., Chmiel A., Sitnik-Warchulska K., Gąsior Z.* Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on depressive symptoms, anxiety and emotional state in patients with acute myocardial infarction // Pharmacological reports. – 2013. – Vol. 65, N 1. – P. 59-68.
 9. *Khoueiry G., Abi Rafeh N., Sullivan E., Saiful F., Jaffery Z., Kenigsberg D.N., Krishnan S.C., Khanal S., Bekheit S., Kowalski M.* Do omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias? A meta-analysis of randomized trials. // Heart & Lung. – 2013. – Vol. 42, N 4. – P. 251-256. – doi: 10.1016/j.hrtlng.2013.03.006.
 10. *Lown B., Wolf M.* Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation. – 1971. – Vol. 44, N 1. – P. 130-142.
 11. *Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., Barlera S., Franzosi M.G., Latini R., Lucci D., Nicolosi G.L., Porcu M., Tognoni G.; GISSI-HF Investigators.* Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. – 2008. – Vol. 372, N 9645. – P. 1223-1230. – doi: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
 12. *Wen Y.T., Dai J.H., Gao Q.* Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials // Nutrition, metabolism & Cardiovascular Diseases. – 2014. – Vol. 24, N 5. – P. 470-475. – doi: 10.1016/j.numecd.2013.12.004.