

## **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**\*И.В.Антонченко, \*\*Б.А.Татарский, \*В.А.Родионов, \*Р.Е.Баталов,  
\*Г.М.Савенкова, \*Е.В.Борисова, \*\*И.Н.Бисерова, \*С.В.Попов**

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ ФОРМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ  
\*ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, \*\*Федеральный центр сердца, крови и  
эндокринологии им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург**

*С целью изучения влияния омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на электрофизиологические процессы в предсердиях и клиническое течение пароксизмальных форм фибрилляции предсердий на фоне постоянного приема препарата обследовано 135 больных в возрасте от 19 до 63 лет.*

**Ключевые слова:** пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, электрофизиологическое исследование, антиаритмическая терапия, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, пропafenон, прокаинамид.

*To study the effect of  $\omega$  3 polyunsaturated fatty acids ( $\omega$  3 PUFA) on electrophysiological processes in atria and on clinical course of paroxysmal atrial fibrillation at the background of continuous treatment, 135 patients aged 19 63 years were examined.*

**Key words:** paroxysmal atrial fibrillation, electrophysiological study, antiarrhythmic treatment,  $\omega$  3 polyunsaturated fatty acids, Propafenone, Procainamide.

На сегодняшний день фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией, встречающаяся в клинической практике. Распространенность ФП увеличивается с возрастом и при наличии структурных заболеваний сердца [1]. Кроме того, возникновение этого вида аритмии ассоциируется с рядом легочных заболеваний, а также метаболических, токсических и эндокринных нарушений [2]. Распространенность ФП в мире продолжает возрастать, в основном поражая пожилую контингент. В последние годы регистрируется увеличение случаев ФП у молодых пациентов как автономного заболевания, вследствие генетического отклонения или осложнения хирургического вмешательства [3]. Несмотря на значимые достижения в понимании электрофизиологических механизмов инициации и поддержания ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается симптоматическим [4].

Пароксизмальная форма ФП составляет более 40% всех случаев ФП. Однако, учитывая возможность бессимптомного течения пароксизмов, распространенность этой формы ФП представляется значительно выше. Течение пароксизмальной ФП различается по частоте и длительности пароксизмов: от редких, быстро проходящих эпизодов (секунды-минуты), до редких, но длительных; частые пароксизмы могут продолжаться от нескольких часов до суток [5]. Таким образом, пароксизмальная форма ФП разнородна по проявлениям и не может рассматриваться как единое нарушение.

При определении тактики лечения пароксизмальной ФП, также как и для всех форм рецидивирующей ФП, существует дилемма: осуществлять контроль частоты сокращений желудочков или контроль ритма. Восстановление и поддержание синусового ритма (СР) может уменьшать клинические проявления ФП, улучшая сократительную функцию левого желудочка. Вместе с тем, протекторная антиаритмическая терапия

(ААТ) имеет ограниченную эффективность и связана со значимым риском возникновения проаритмических и органно-токсических эффектов [6]. С другой стороны, даже адекватный контроль частоты сокращений желудочков у значительной части пациентов с ФП не сопровождается уменьшением клинических проявлений. Полученные результаты исследований PIAF, STAF, AFFIRM и RACE можно экстраполировать лишь на выделенные группы пациентов при определении долговременной терапии [7, 8].

В настоящее время определены антиаритмические препараты (ААП) с доказанной эффективностью восстановления СР. Так, в ряде исследований [9, 10] была показана высокая (более 80%) купирующая эффективность различных ААП, но группы пациентов были разнородными, при этом не учитывались особенности клинического течения эпизодов ФП. Поскольку в этих исследованиях купирующий эффект обычно оценивался через 12-24 часа, эффективность различных классов ААП оказывалась сходной.

Среди многообразных форм эпизодов ФП существует достаточно большая группа пациентов с пароксизмами ФП, у которых тактика лечения может сводиться только лишь к назначению купирующей терапии. У этой группы пациентов отмечаются редкие, хорошо переносимые пароксизмы ФП и пероральная протекторная терапия не является методом лечения первой линии для таких пациентов. Ранее была показана [11] перспективность альтернативного метода лечения «таблетка в кармане», при котором пациент принимал однократную дозу пропafenона (пропанорма) в момент начала ФП.

Одним из многообещающих направлений лечения аритмий является использование омега-3-полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -3-ПНЖК). Так, в исследовании GISSI-Prevenzione [12] было показано, что применение  $\omega$ -3-ПНЖК (1 грамм в сутки на про-

тяжении 3,5 лет) у больных, перенесших инфаркт миокарда, сопровождалось снижением смертности от всех причин, внезапной смерти и числа случаев повторного инфаркта миокарда. В 2005 году были опубликованы данные исследования, что потребление жирных сортов рыбы, богатых длинноцепочечными  $\omega$ -3-ПНЖК может снижать риск ФП [13]. Авторы объясняли такой антиаритмический эффект  $\omega$ -3-ПНЖК снижением АД и улучшением диастолической функции левого желудочка.

Целью данного исследования являлось изучение влияния  $\omega$ -3-ПНЖК на электрофизиологические процессы в предсердиях и клиническое течение пароксизмальных форм фибрилляции предсердий на фоне постоянного приема препарата.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая поставленные задачи, данное исследование было разделено на две части. В формат первой части исследования было включено 45 человек в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст  $55,5 \pm 12,3$ ) с ФП, длительностью менее 48 часов. Критериями включения в исследование являлись: наличие в анамнезе пароксизмов ФП, отсутствие гемодинамических нарушений во время эпизодов аритмии (одышка, пре- и синкопальные состояния), отсутствие протекторной антиаритмической терапии. Критериями исключения являлись: ФП длительностью более 48 часов, синусовая брадикардия, синдром тахикардии-брадикардии (ЧСС покоя менее 50 уд/мин или повторяющиеся синоатриальные блокады в течение дневного времени), наличие дополнительных предсердно-желудочковых путей проведения, блокады ножек пучка Гиса, дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия, фракция выброса (ФВ) менее 50%, патология клапанов сердца, хроническое легочное сердце, электрическая болезнь сердца (удлиненный интервал QT или синдром Бругада), данные о предыдущих эпизодах атриовентрикулярной (АВ) блокады II-III степени, тромбоэмболические эпизоды в анамнезе, почечная или печеночная недостаточность, гипокалиемия, беременность. Также, из исследования исключались пациенты с изменениями личности, обусловленными органическим поражением центральной нервной системы, грубыми психическими и поведенческими нарушениями.

Диагноз основного заболевания устанавливался на основании клинического обследования и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, исследование липидного и углеводного обмена, определение острофазовых реакций, кислотно-щелочного состояния, электролитов сыворотки крови, тиреоидных гормонов). Инструментальные методы исследования сердца включали ЭКГ, двухмерную эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, спиральную компьютерную томографию левого предсердия, суточное мониторирование ЭКГ. По показаниям для диагностики ИБС проводились велоэргометрия, чреспищеводный ишемический тест, стресс-эхокардиография с физической нагрузкой. Для оценки электрофизиологических показателей проводи-

лось внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ВС ЭФИ) с помощью электрофизиологической лаборатории «ЭЛКАРТ» (МПК «Электропульс», Россия). Изучались следующие электрофизиологические показатели: АВ проводимость (точка Венкебаха); эффективные рефрактерные периоды (ЭРП) синоатриальной области, нижних отделов свободной стенки правого предсердия и коронарного синуса. ВС ЭФИ пациентам проводилось до проведения катетерного лечения ФП (эндокардиальный MAZE).

Контрольную группу (I группа) составили 23 пациента, не принимавших антиаритмических препаратов (ААП) до ВС ЭФИ. Во II группу вошли 12 пациентов, принимавших  $\omega$ -3-ПНЖК в течение 10 дней до ВС ЭФИ. В III группу включено 13 пациентов, которые принимали  $\omega$ -3-ПНЖК в течение 20 дней до ВС ЭФИ. Всем пациентам отменяли ААП, и исследование проводилось только по истечению не менее 5 периодов полувыведения препарата. В случае развития пароксизма ФП купирование аритмии проводилось введением прокаинамида (ФГУП «Мосхимфармпрепараты», Россия) однократно, в дозе 1000 мг. При сохранении ФП пациенты исключались из исследования.

При сравнении групп пациентов, не отмечено достоверных различий по среднему возрасту, анамнезу аритмии, исходному уровню АД, предыдущему приему ААП. С учетом поставленной задачи все пациенты либо не имели признаков органической патологии сердца, либо имели заболевания сердца без выраженных структурных изменений. Значения ФВ, диаметр левого предсердия в выделенных группах достоверно не различались (ФВ составляла в среднем  $61 \pm 5\%$ , диаметр левого предсердия -  $40 \pm 3$  мм).

Из обследованных 48 пациентов с пароксизмальной формой ФП в исследование включены 43 (89,6%), остальные выведены из исследования из-за наличия критериев исключения. Из них трое пациентов исключены из-за отсутствия купирующего эффекта прокаинамида в течение 6 часов, у одного пациента на прием препарата  $\omega$ -3-ПНЖК развились кишечные расстройства, и один пациент был исключен в связи с развитием симптомов острого респираторного заболевания.

В рамках второй части исследования было обследовано 90 больных в возрасте от 19 до 63 лет с документированными эпизодами ФП. Для купирования эпизодов ФП использовался препарат IC класса пропранолон (пропанорм, PRO.MED.CS Praha) в разовой дозе в 600 мг. После назначения препарата проводилось мониторирование ЭКГ и АД. Лечение расценивалось как успешное, при условии купирования ФП в течение 6 часов и отсутствии побочных эффектов: артериальной гипотензии (АД менее 80 мм рт. ст.), симптоматической брадикардии, одышки, пре- или синкопальных состояний; проаритмических эффектов (трансформация ФП в трепетание предсердий или предсердную тахикардию, эпизодов устойчивой или неустойчивой желудочковой тахикардии).

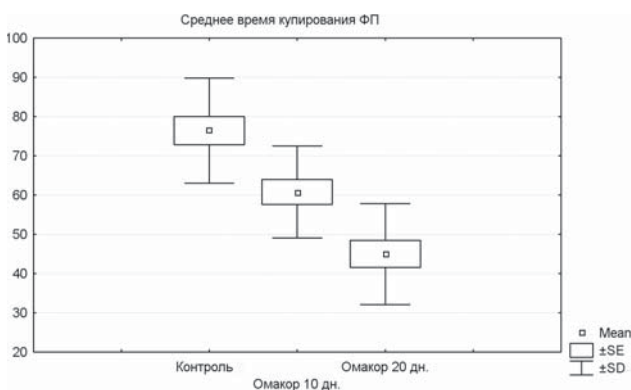
В случае успешного лечения в стационаре на амбулаторном этапе больные самостоятельно принимали препарат в подобранной дозе. Пропанорм рекомендовался принимать в течение первых 10 минут после на-

чала эпизода ФП. Пациенты самостоятельно заполняли форму, где отмечались число эпизодов аритмии, точное время начала пароксизма и время приема препарата, купирование ФП и любые побочные эффекты. Обратная связь осуществлялась в ряде случаев с помощью транстелефонного мониторинга ЭКГ или телефонных звонков. Контрольные осмотры осуществлялись каждые 3 месяца в случаях отсутствия побочных эффектов и сохранения эффекта препарата. При отсутствии купирующего эффекта через 6-8 часов пациенты, как правило, госпитализировались в стационар.

Статистическая обработка результатов производилась с использованием программы SPSS 6.0. Для оценки различия двух независимых непараметрических выборок использовался тест Колмогорова-Смирнова. Для проверки средних значений независимых выборок использовался t-критерий Стьюдента.

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках первой части исследования в I группе (20 пациентов) было отмечено 80 эпизодов ФП за 30 дней наблюдения. Время от начала пароксизма до введения прокаидама внутривенно составило в среднем  $34 \pm 11,56$  минут. Полный эффект был отмечен в 77 (96,5%) из 80 эпизодов. Среднее время купирования пароксизмов ФП составило в среднем  $76 \pm 12,8$  минуты. В группе II у 11 пациентов, принимавших  $\omega$ -3-ПНЖК в течение 10 дней, зарегистрирован 61 эпизод ФП. Купирующий эффект прокаидама отмечался в 59 (96,7%) случаях, среднее время купирования составило  $60,7 \pm 11,3$  минут ( $p > 0,05$ ). В III группе, 12 пациентов принимавших  $\omega$ -3-ПНЖК в течение 20 дней, зарегистрировано 43 эпизода ФП, препарат оказался эффективным у всех пациентов, а среднее время купирования составило  $45 \pm 12,39$  мин ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).



**Рис. 1** Время купирования пароксизмов ФП в минутах после внутривенного введения прокаидама в дозе 1 грамм в контрольной группе и в группах пациентов принимавших  $\omega$ -3-ПНЖК.

Электрофизиологические показатели (табл. 1): точка Венкебаха в I группе -  $194,2 \pm 26,6$  имп/мин; во II группе -  $173,5 \pm 17,9$  имп/мин; в III группе -  $167 \pm 21,4$  имп/мин. Рефрактерный период синоатриальной области правого предсердия в I группе составил  $185 \pm 20,2$  мс против  $192,1 \pm 28,5$  мс ( $p > 0,05$ ) во II группе и  $243,5 \pm 27,9$  мс в III группе ( $p < 0,005$ ). Рефрактерный период нижних отделов свободной стеки правого пред-

сердия в I группе составил  $208,5 \pm 31,5$  мс, во II группе -  $208,5 \pm 16,8$  мс, в III группе -  $235,5 \pm 21,0$  мс ( $p > 0,05$ ). Рефрактерный период коронарного синуса в I группе составил  $200,5 \pm 28,5$  мс, во II группе -  $203,5 \pm 18,3$  мс и в III группе -  $230,5 \pm 23,0$  мс ( $p > 0,05$ ).

Повышение ЭРП предсердий у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне приема  $\omega$ -3-ПНЖК привело к уменьшению дисперсии рефрактерности на  $30 \pm 6,5$  мс в II группе и на  $22 \pm 22,7$  мс в III группе ( $p < 0,005$ ), в то время как в группе контроля данный показатель составил  $47 \pm 11,7$  мс.

Таким образом, проведенное исследование показало влияние  $\omega$ -3-ПНЖК на электрофизиологические показатели у пациентов с пароксизмальной формой ФП. Препарат увеличивает ЭРП, что отражается на сглаживании дисперсии рефрактерности, влияя на аритмогенный субстрат, играющий роль в поддержании ФП и, как следствие данной теории, приводит к снижению частоты развития пароксизмов ФП в группе пациентов, принимающих  $\omega$ -3-ПНЖК и уменьшению времени купирования ФП прокаидамом.

Из обследованных 90 пациентов с длительностью пароксизма ФП менее 48 часов, в исследование было включено 63 больных (70%), остальные были выведены из исследования из-за наличия критериев исключения. В стационаре у включенных пациентов пероральная доза пропанорма составила в среднем  $550 \pm 34$  мг. Из них 13 больных были исключены из амбулаторного этапа по следующим причинам: отсутствие купирующего эффекта препарата в течение 6 часов у 9 (14%), у 2 (3%) пациентов прием препарата сопровождался возникновением побочных эффектов (транзиторная гипотензия у одного пациента, симптомная брадикардия - у другого). Трансформация ФП в транзиторное трепетание предсердий было зарегистрировано у двух пациентов, причем у одного больного регистрировалось трепетание предсердий с проведением 1:1. Ни в одном случае не потребовалось проведение кардиоверсии.

Оставшиеся 50 пациентов были выписаны с рекомендацией приема пропанорма для амбулаторного купирования рецидивирующей ФП. У этих пациентов продолжительность ФП до стационарного лечения была от 2 до 48 часов, временной интервал трансформации в СР не оценивался, поскольку все пациенты принимали разные ААП. Из 50 пациентов, которым был назначен пропанорм, 35 (70%) больных не имели признаков органической патологии сердца, а оставшиеся 15 (30%) имели заболевания сердца без выраженных структурных изменений. Значения ФВ составляли в среднем  $61 \pm 5\%$ , диаметр левого предсердия -  $40 \pm 3$  мм. С учетом поставленной задачи выделенная группа (25 пациентов) принимала  $\omega$ -3-ПНЖК в дозе 2 г/сут в течение всего периода наблюдения, контрольную группу составили 25 пациентов.

Средний период наблюдения составил  $17 \pm 5$  месяцев. Из 25 пациентов контрольной группы двое были из исследования: один больной переехал, другой пациент самостоятельно прекратил прием препарата. Из оставшихся 23 пациентов у двух не отмечались рецидивы ФП за период наблюдения. Полученный ре-



зультат с одной стороны согласуется с известными данными о возможности отсутствия рецидивов у пациентов с редкими пароксизмами ФП без антиаритмического лечения, с другой стороны нельзя исключить трансформацию симптомной формы в бессимптомную.

У 21 больного было отмечено 97 эпизодов ФП. Время от начала пароксизма до приема пропанорма составило 5-10 минут. Препарат был эффективен в 89 из 97 эпизодов. Среднее время купирования пароксизмов ФП составило  $110 \pm 63$  минуты. В трех случаях пароксизмы купировались через 6 часов после приема пропанорма, при этом за медицинской помощью пациенты не обращались. В двух случаях, несмотря на развившийся пароксизм ФП, пациенты препарат не принимали. Большинство этих случаев объяснялось хорошей переносимостью эпизодов аритмии. Из общего количества 97 эпизодов ФП в 5 случаях потребовалось обращение за медицинской помощью: у одного пациента пароксизм длился более 8 часов (купировался без дополнительного лечения в приемном отделении больницы), у двух больных регистрировался ускоренный сердечный ритм, возникший после приема препарата, и также не требовавший дополнительного лечения. В оставшихся случаях необходима была госпитализация для продолжения лечения.

У пациентов контрольной группы за время наблюдения на фоне приема пероральной купирующей терапии пропанормом не отмечено уменьшения числа пароксизмов по сравнению с началом исследования, хотя количество госпитализаций и обращений за медицинской помощью значительно уменьшилось. Побочные эффекты и проаритмические эффекты во время одного или более эпизодов были отмечены у 3 из 21 пациента, принимавших препарат. В одном случае только на третьем пароксизме ФП на ЭКГ был зарегистрирован пароксизм трепетания предсердий 1:1, что потребовало корректировки дозы препарата с последующим хорошим эффектом. У остальных пациентов регистрировались внесердечные побочные эффекты: тошнота, астения, парестезии, головокружения.

К окончанию исследования из 21 пациента один больной выбыл из исследования из-за возникновения частых эпизодов ФП, потребовавших назначения протекторной терапии пропанормом с последующим хорошим протекторным эффектом. В целом купирующий эффект на амбулаторном этапе был отмечен в 91%.

Из 25 пациентов основной группы, наряду с подобранной купирующей терапией пропанормом и принимавших постоянно  $\omega$ -3-ПНЖК в дозе 2 грамма в сутки, у 6 больных не отмечались рецидивы ФП за период наблюдения. Эти больные были тщательно обследованы с использованием многосуточного мониторинга ЭКГ и частого транстелефонного мониторинга: в одном случае выявлена бессимптомная форма ФП, в остальных - эпизоды аритмии не регистрировались.

У 19 больных было отмечено 67 эпизодов ФП. Время от начала пароксизма до приема пропанорма

Таблица 1.

**Электрофизиологические показатели сердца в группах пациентов с пароксизмами фибрилляции предсердий**

ЭФ показатели	I группа	II группа	III группа
т. Венкебаха	194,2 $\pm$ 26,6	173,5 $\pm$ 17,9	167 $\pm$ 21,4
ЭРП СА	185 $\pm$ 20,2 мс	192,1 $\pm$ 28,5 мс	243,5 $\pm$ 27,9 мс *
ЭРП СС	208,5 $\pm$ 31,5 мс	208,5 $\pm$ 16,8 мс	235,5 $\pm$ 21,0 мс
ЭРП КС	200,5 $\pm$ 28,5 мс	203,5 $\pm$ 18,3 мс	230,5 $\pm$ 23,0 мс *
Дисперсия ЭРП	47 $\pm$ 11,7 мс	30 $\pm$ 6,5 мс	22 $\pm$ 22,7 мс *

где, ЭРП - эффективный рефрактерный период, СА - сино-атриальная область правого предсердия; СС - нижний отдел свободной стенки правого предсердия; КС - коронарный синус; \* - достоверные различия.

также составило 5-10 минут. Препарат был эффективен в 64 из 67 эпизодов. Среднее время купирования пароксизмов ФП составило  $86 \pm 43$  минуты. В двух случаях пароксизмы купировались через 6 часов после приема пропанорма, при этом за медицинской помощью пациенты не обращались. Из общего количества 67 эпизодов ФП только в одном случае потребовалось обращение за медицинской помощью и госпитализация для продолжения лечения.

Побочные эффекты в виде парестезии и головокружения были зарегистрированы только у одного пациента, что не потребовало отмены препарата. Проаритмических эффектов зафиксировано не было. К окончанию исследования в основной группе ни одному пациенту не потребовался переход на протекторную терапию из-за учащения эпизодов ФП. В целом купирующий эффект в этой группе на амбулаторном этапе составил 95%.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило принципиальную возможность использования препарата IC класса пропанорм для амбулаторного купирования редких пароксизмов ФП. В более ранних контролируемых исследованиях [14,15] была продемонстрирована достаточна высокая эффективность пропанорма первые 6 часов у госпитализированных больных, причем выявленный эффект превосходил не только плацебо, но и амиодарон, а также хинидин с дигоксином. В данном случае, выполненное исследование ориентировалось на выбор оптимальной купирующей терапии у пациентов с редкими приступами ФП для амбулаторного (самостоятельного) приема.

Выбранный временной интервал в 6 часов соответствовал представлению, показанном в ряде исследований [16, 17], что после 6 часов уровень эффективности перорального приема препаратов IC класса сравним с плацебо. Предложенные дозы в проведенном исследовании являлись наиболее приемлемыми для перорального амбулаторного купирования ФП, а риск возникновения побочных эффектов был минимизирован. Достаточна высокая эффективность амбулаторного перорального купирующего эффекта пропанорма, вероятно, объясняется тщательностью отбора пациентов в стационарных условиях.

Данная стратегия «таблетки в кармане» значительно снизила количество обращений за медицинской помощью, что способствовало улучшению психологического статуса больных. Во время наблюдения аритмичес-

кие эпизоды и сопутствующее лечение пропанормом оценивалось по основным симптоматическим проявлениям аритмии. Вместе с тем, нельзя исключить потенциальной возможности возникновения других типов нарушений ритма.

В целом можно констатировать, что использование данного подхода представляется эффективным и безопасным методом купирования редких эпизодов ФП после селекции пациентов по базовым клиническим признакам и результатам стационарной терапии. Естественно, что число эпизодов ФП не уменьшилось, поскольку данная стратегия направлена на выбор оптимальной, безопасной, самостоятельно проводимой купирующей терапии. Преимущество выбранной стратегии «таблетки в кармане» была продемонстрирована в контрольной группе пациентов. Вместе с тем, логичным представляется расширение спектра терапии с добавлением препаратов, влияющих на основные патогенетические механизмы возникновения ФП.

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что использование антиаритмической терапии имеет ограниченную эффективность и сопряжено со значимым риском возникновения проаритмических и органно-токсических эффектов. Эти ограничения в применении ААП послужили толчком к разработке новых специфических терапевтических стратегий. Одна из них - возможность подавления ФП с помощью препаратов, не относящихся к антиаритмическим средствам, так называемая «umstream» терапия. Под этим термином понимают лечебную тактику, целью которой является лечение основного заболевания, приводящего к ФП путем дезорганизации гемодинамики или развития предсердной патологии (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы HMG CoA редуктазы и  $\omega$ -3-ПНЖК).

Представляется достаточно перспективным использование  $\omega$ -3-ПНЖК для профилактики возникновения ФП. Несмотря на то, что предложено несколько механизмов антиаритмического эффекта  $\omega$ -3-ПНЖК [18, 19], до настоящего времени точного определенного механизма не было установлено. Тем не менее, представляется, что  $\omega$ -3-ПНЖК связываются с белками натриевых каналов, что ведет к пролонгированию инактивированного состояния ионных каналов, по которым передается быстрый, потенциал-зависимый входящий натриевый ток.

Гипотеза, объясняющая подобный результат наблюдения, заключается в том, что при ориентации  $\omega$ -3-ПНЖК внутри клеточных мембран отрицательно заряженной карбоксильный конец оказывается рядом с положительно заряженной областью альфа-блока ионного канала. Такое защитное действие вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны кардиомиоцитов, приводя к увеличению примерно на 50% амплитуды электрического стимула, требуемого для генерации потенциала действия.

Последовательность действия этих механизмов и возможное их взаимодействие также до конца не определены. Возможным объяснением антиаритмического действия  $\omega$ -3-ПНЖК у пациентов с пароксизмальной формой ФП является способность  $\omega$ -3-ПНЖК модифи-

цировать структуры мембраны клетки и их прямой эффект на кальциевые каналы кардиомиоцитов. Угнетение  $\omega$ -3-ПНЖК притока кальция в клетки через потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа, предотвращает перегрузку кардиомиоцитов кальцием. Известно, что перегрузка клеток кальцием отрицательно сказывается на электрофизиологическом ремоделировании миокарда предсердий у пациентов с пароксизмальными тахикардиями и, как следствие, способствует изменению продолжительности потенциала действия в сторону укорочения, повышая чувствительность клеток миокарда к развитию ФП.

Другие механизмы, которые в настоящее время исследуются, включают роль  $\omega$ -3-ПНЖК в передаче сигналов клетки и их эффект на различные ферменты и рецепторы. Достаточно важным, по нашим представлениям, является способность  $\omega$ -3-ПНЖК уменьшать вазоконстрикторную реакцию на активацию ангиотензина II и возможностью блокирования его местных электрофизиологических эффектов.

В проведенном пилотном исследовании назначение  $\omega$ -3-ПНЖК в течение 20 дней приводило к характерным изменениям, определяющим электрофизиологическое ремоделирование. Кроме того, назначение  $\omega$ -3-ПНЖК в дозе 2 г/сутки привело к достоверному уменьшению количества эпизодов ФП, купирование их на фоне приема пропанорма было более быстрым. Выбор определенной формы ФП для данного исследования был осознанным, поскольку у пациентов отсутствовали или были минимально выраженными структурные заболевания сердца, что позволяло говорить об унифицированности механизмов возникновения ФП. С другой стороны, отсутствие постоянной антиаритмической терапии давало возможность судить о наличии протекторного антиаритмического эффекта используемого препарата.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований определения места  $\omega$ -3-ПНЖК при лечении пациентов с пароксизмальной формой ФП без структурных заболеваний сердца.

## ВЫВОДЫ

1. Электрофизиологические эффекты применения  $\omega$ -3-ПНЖК в дозе 1 г/сутки возникают не ранее 20 дня приема.
2. Одним из возможных механизмов протекторного эффекта  $\omega$ -3-ПНЖК у пациентов пароксизмальной формой фибрилляции предсердий является обратное электрическое ремоделирование миокарда предсердий.
3. Использование стратегии «таблетка в кармане» является патогенетически обоснованным методом купирования редких эпизодов ФП у пациентов при отсутствии либо слабо выраженных структурных заболеваниях сердца.
4. Добавление к купирующей терапии  $\omega$ -3-ПНЖК уменьшает число эпизодов фибрилляции предсердий и уменьшает время их купирования.
5. Назначение  $\omega$ -3-ПНЖК хорошо переносится и не сопровождается побочными действиями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kannel W., Wolf P., Benjamin E. et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // *Am J Cardiol.* 1998; 82: 2N-9N.
2. Benajmim E., Levy D., Vaziri S. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study // *JAMA* 1994;171:840-44.
3. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика).- Санкт-Петербург 1999; 175 с.
4. Сулимов В.А. Медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: настоящее и будущее // *Кардиология* 1999; 7: 69-75.
5. Wyse D., Waldo A., DiMarco J. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
6. Breithardt G., Kottkamp H., Haverkamp W. et al. Problems with anti-arrhythmia therapy in atrial fibrillation // *Cardiol.* 1994; 83: 63-69.
7. Carlsson J., Miketic S., Windeler J. et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study // *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-1696.
8. Van Gelder I., Hagens V., Bosker H., et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840.
9. Mannino M., Metha D., Gomes J. Current treatment options for paroxysmal supraventricular tachycardia // *Am Heart J* 1994; 127: 475-480.
10. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation // *Circulation* 2001; 104: 2118-2150.
11. Б.А.Татарский. Стратегия «таблетка в кармане» при купировании фибрилляции предсердий // *Российский кардиологический журнал*, 2005, № 1, с. 45-54.
12. GISSI-Investigators. Dietary supplementation with  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: the GISSI-Prevenzione trial // *Lancet.* 1999; 354: 447-455.
13. Strauss M., Dorian P., Verma S. Fish Oil Supplementation and Arrhythmias // *JAMA*,2005; 294(17): 2165-2165.
14. Miller J., Zipes D. Management of the patient with cardiac arrhythmias. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B.Saunders company. 2001. P. 731-736.
15. Botto G., Bonini W., Broffoni T. et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation with single loading oral dose of propafenone // *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1939-1943.
16. Capucci A., Boriani G., Botto G. et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide // *Am J Cardiol* 1994; 74: 503-505.
17. Boriani G., Capucci A., Lenzi T. et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration // *Chest* 1995; 108: 355-358.
18. Mozaffarian D., Geelen A., Brouwer I.A. et al. Effect of Fish Oil on Heart Rate in Humans: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Circulation*, September 27, 2005; 112(13): 1945-1952.
19. McLennan PL. Myocardial membrane fatty acids and antiarrhythmic actions of dietary fish oil in animal models // *Lipids.* 2001; 36: 111S-114S.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ ФОРМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

*И.В.Антонченко, Б.А.Татарский, В.А.Родионов, Р.Е.Баталов, Г.М.Савенкова,  
Е.В.Борисова, И.Н.Бисерова, С.В.Попов*

С целью изучения влияния омега-3-полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -3-ПНЖК) на электрофизиологические процессы в предсердиях и клиническое течение пароксизмальных форм фибрилляции предсердий (ФП) на фоне постоянного приема препарата обследовано 135 больных. В формат первой части исследования было включено 45 человек в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст  $55,5 \pm 12,3$ ) с ФП, длительностью менее 48 часов, которым перед проведением катетерного лечения ФП (эндокардиальный MAZE) выполнялось внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ЭФИ). Контрольную группу (I группа) составили 23 пациента, не принимавших  $\omega$ -3-ПНЖК, во II группу вошли 12 пациентов, принимавших  $\omega$ -3-ПНЖК в течение 10 дней и в III группу включено 13 пациентов, которые принимали  $\omega$ -3-ПНЖК в течение 20 дней до ВС ЭФИ. Пароксизмы ФП купировали введением прокаинамида в дозе 1000 мг. В рамках второй части исследования было обследовано 90 больных в возрасте от 19 до 63 лет с документированными эпизодами ФП. Для купирования эпизодов ФП использовался пропанорм в разовой дозе в 600 мг, который рекомендовали принимать в течение первых 10 минут после начала эпизода ФП.

В I группе было отмечено 80 эпизодов ФП за 30 дней наблюдения. Время от начала пароксизма до введения прокаинамида внутривенно составило в среднем  $34 \pm 11,56$  минут. Полный эффект был отмечен в 77 (96,5%) из 80 эпизодов, среднее время купирования в среднем  $76 \pm 12,8$  минуты. В группе II зарегистрирован 61 эпизод ФП, купирующий эффект прокаинамида отмечался в 59 (96,7%) случаях, среднее время купирования составило  $60,7 \pm 11,3$  минут ( $p > 0,05$ ). В III группе зарегистрировано 43 эпизода ФП, препарат оказался эффективен у всех пациентов, а среднее время купирования составило  $45 \pm 12,39$  мин ( $p < 0,05$ ). В ходе ЭФИ: точка Венкебаха в I группе -  $194,2 \pm 26,6$  имп/мин; во II группе -  $173,5 \pm 17,9$  имп/мин; в III группе -  $167 \pm 21,4$  имп/мин; рефрактерный период синоатриальной области правого предсердия в I группе составил  $185 \pm 20,2$  мс против  $192,1 \pm 28,5$  мс ( $p > 0,05$ ) во II группе и  $243,5 \pm 27,9$  мс в III группе ( $p < 0,005$ ); рефрактерный период нижних отделов свободной стеки правого

предсердия в I группе составил  $208,5 \pm 31,5$  мс, во II группе -  $208,5 \pm 16,8$  мс, в III группе -  $235,5 \pm 21,0$  мс ( $p > 0,05$ ); рефрактерный период коронарного синуса в I группе составил  $200,5 \pm 28,5$  мс, во II группе -  $203,5 \pm 18,3$  мс и в III группе -  $230,5 \pm 23,0$  мс ( $p > 0,05$ ). Из обследованных 90 пациентов 50 пациентов были выписаны с рекомендацией приема пропанорма для амбулаторного купирования рецидивирующей ФП, в том числе 25 пациентов принимавших  $\omega$ -3-ПНЖК в дозе 2 г/сут. в течение всего периода наблюдения, который составил  $17 \pm 5$  месяцев. В контрольной группе у 21 больного было отмечено 97 эпизодов ФП, пропанорм был эффективен в 89 эпизодах, среднее время купирования пароксизмов ФП составило  $110 \pm 63$  минуты. Из 25 пациентов основной группы у 6 больных не отмечались рецидивы ФП за период наблюдения. У 19 больных было отмечено 67 эпизодов ФП, препарат был эффективен в 64 из 67 эпизодов, среднее время купирования пароксизмов ФП составило  $86 \pm 43$  минуты. Таким образом электрофизиологические эффекты применения  $\omega$ -3-ПНЖК в дозе 1 г/сутки возникает не ранее 20 дня приема, добавление к купирующей терапии  $\omega$ -3-ПНЖК уменьшает число эпизодов ФП и уменьшает время их купирования, назначение  $\omega$ -3-ПНЖК хорошо переносится и не сопровождается побочными действиями.

#### USE OF $\Omega$ -3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS FOR TREATMENT OF PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

*I.V. Antonchenko, B.A. Tatarskiy, V.A. Rodionov, R.E. Batalov,  
G.M. Savenkova, E.V. Borisova, I.N. Biserova, S.V. Popov*

To study the effect of  $\omega$  3 polyunsaturated fatty acids ( $\omega$  3 PUFA) on electrophysiological processes in atria and clinical course of paroxysmal atrial fibrillation, 135 patients permanently treated medically with  $\omega$  3 PUFA were examined. The first stage of the study considered 45 patients aged 40 60 years (mean  $55.5 \pm 12.3$  years) with atrial fibrillation of duration not exceeding 48 hours, in whom intracardiac electrophysiological study had been performed prior to the catheter treatment of atrial fibrillation (endocardial MAZE procedure). The control group (Group I) consisted of 23 patients not treated with  $\omega$  3 PUFA. Twelve and thirteen patients medically treated with  $\omega$  3 PUFA within 10 days and 20 days prior to the intracardiac electrophysiological study, respectively, made up Group II and Group III, respectively. Procainamide in a dose of 1000 mg was used as a rescue medication in paroxysms of atrial fibrillation. Within the second stage of the study, 90 patients aged 19 63 years with documented episodes of atrial fibrillation were examined. For treatment of paroxysms of atrial fibrillation, Propanorm (Propafenone) was given one time only in a dose of 600 mg during the first 10 minutes of the paroxysm.

In Group I, within 30 days of study, 80 episodes of atrial fibrillation were observed. The interval between the paroxysm onset and Procainamide administration was  $34 \pm 11.56$  min. A complete curative effect was found for 77 episodes of 80 (96.5%); the mean time of the sinus rhythm recovery was  $76 \pm 12.8$  min. In Group II, 61 episodes of atrial fibrillation were recorded, a complete curative effect of Procainamide was found in 59 cases (96.7%), the mean time of the sinus rhythm recovery was  $60.7 \pm 11.3$  min ( $p > 0.05$ ). In Group III, 43 episodes of atrial fibrillation were recorded, the medical treatment was effective in all patients, and the mean time of the sinus rhythm recovery was  $45 \pm 12.39$  min ( $p < 0.05$ ).

According to the data of electrophysiological study, Wenckebach point was  $194.2 \pm 26.6$  beat/min in Group I,  $173.5 \pm 17.9$  beat/min in Group II, and  $167 \pm 21.4$  beat/min in Group I. The refractory period of sinoatrial area of the right atrium was  $185 \pm 20.2$  ms in Group I,  $192.1 \pm 28.5$  ms in Group II ( $p > 0.05$ ), and  $243.5 \pm 27.9$  ms in Group III ( $p < 0.005$ ); the refractory period of lower parts of the free right atrial wall was  $208.5 \pm 31.5$  ms in Group I,  $208.5 \pm 16.8$  ms in Group II, and  $235.5 \pm 21.0$  ms in Group III ( $p > 0.05$ ); and the refractory period of coronary sinus was  $200.5 \pm 28.5$  ms in Group I,  $203.5 \pm 18.3$  ms in Group II, and  $230.5 \pm 23.0$  ms in Group III ( $p > 0.05$ ).

Fifty patients of 90 were discharged and Propranolol was recommended for ambulatory treatment of recurrent atrial fibrillation, including 25 patients who received  $\omega$  3 PUFA in a daily dose of 2 g within the entire study duration ( $17 \pm 5$  months). In the control group, 21 patients reported 97 episodes of atrial fibrillation, Propanorm was effective in 89 episodes, the duration of the paroxysm sinus rhythm recovery was  $110 \pm 63$  min. Six patients of the study group did not experience recurrences of atrial fibrillation during the study. In 19 patients, 67 episodes of atrial fibrillation was observed, the medication was effective in 64 of 67 cases, with the mean time of sinus rhythm recovery of  $86 \pm 43$  min.

Thus, electrophysiological effects of  $\omega$  3 PUFA in a daily dose of 1 g are developed not earlier than at the 20th day of treatment; addition of  $\omega$  3 PUFA to the medical treatment scheme decreases the number of episodes of atrial fibrillation and reduced their duration; the treatment with  $\omega$  3 PUFA is well tolerated and is not accompanied with adverse reactions.