

## **СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ОМАКОР У ПАЦИЕНТА С ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИЕЙ, РЕФРАКТЕРНОЙ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ**

*Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ1,  
ГУ «432 Главный военный клинический медицинский центр ВС РФ»2*

Профилактика внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, является сложной проблемой, поскольку общепринятые фармакологические методы не всегда приводят к желательным результатам. Мы представляем описание клинического случая, демонстрирующего положительный эффект добавления к стандартной терапии у больных, перенесших инфаркт миокарда препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Ключевые слова: внезапная смерть, инфаркт миокарда, желудочковая тахикардия, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Несмотря на значительные достижения кардиологии в течение последних десятилетий, внезапная смерть по-прежнему представляет собой основную труднопреодолимую проблему в терапии больных, перенесших инфаркт миокарда [24]. Отсутствие каких-либо надежных предвестников внезапной смерти наряду с множеством возможных патогенетических факторов и мгновенным развитием этого состояния в большинстве случаев вне медицинских учреждений приводят к тому, что внезапную смерть крайне сложно предвидеть и предупредить [24,28,29]. Практический опыт применения с профилактической целью антиаритмических препаратов в лучшем случае является противоречивым, в худшем - указывает на возможное неблагоприятное воздействие такого лечения [22]. Успешное применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов доказано лишь в группах пациентов высокого риска [21]. Кроме того, в общей популяции широкая доступность этих достаточно дорогих приборов для профилактики внезапной смерти ограничена скудным бюджетом современного здравоохранения. Опыт внедрения так называемых «общедоступных дефибрилляторов» (РАD), также оказался малоэффективным в связи с тем, что число случаев внезапной смерти в местах их нахождения является очень низким [28,30].

Поскольку большинство случаев внезапной смерти происходит вне стационаров и отмечается у лиц, которые не являются кандидатами для имплантации кардиовертера-дефибриллятора, для существенного снижения данного вида смерти, крайне необходима широкая доступность терапии, обладающей доказанной эффективностью в профилактике внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда [24]. Мы представляем описание клинического случая, демонстрирующего потенциальную пользу добавления к стандартной терапии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК) Омакор (компания Solvay Pharma).

Клинический случай

Больной Ф., 56 лет поступил в клинику с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, перебои в работе сердца, эпизоды сердцебиения, сопровождающиеся головокружением, артериальной гипотензией, отеки голеней и

стоп. В августе 2007 года перенес задне-базальный инфаркт миокарда. Год спустя отметил появление одышки, перебоев в работе сердца, отеков на нижних конечностях. До последнего времени амбулаторно принимал бисопролол, лизиноприл, аспирин, симвастатин, при появлении отеков – фуросемид. При поступлении общее состояние удовлетворительное. Гиперстенического телосложения. Избыточного питания (индекс массы тела 38,1 кг/м<sup>2</sup>). В легких дыхание везикулярное, в нижних отделах ослабленное, там же выслушиваются единичные влажные хрипы. Число дыханий 17 в минуту. Границы сердечной тупости расширены влево до левой среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, акцент II тона над аортой. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 90 ударов в минуту, экстрасистолия. Артериальное давление 160/100 мм рт. ст. Печень выступает на 1 см из-под края реберной дуги, край плотный. Отеки голеней и стоп.

На электрокардиограмме (ЭКГ): умеренная синусовая тахикардия, желудочковая экстрасистолия. Рубцовые изменения миокарда задней стенки гипертрофированного левого желудочка.

На эхокардиограмме: фиброз кольца аортального клапана. Уплотнение кольца митрального клапана. Дилатация левых отделов: левое предсердие увеличено (5,1 см), левый желудочек расширен (конечный диастолический размер 6,7 см, конечный систолический размер 4,8 см). Снижение сократительной функции миокарда (фракция выброса 53%). Нарушение диастолической функции миокарда. Гипертрофия миокарда левого желудочка (индекс миокарда 236,1 г/м<sup>2</sup>).

Крупноочаговые рубцовые изменения миокарда задне-нижней стенки с гипокинезией базальных двух третей и отклонением этого участка кнаружи. Гипокинез миокарда межжелудочковой перегородки.

Доплерография брахиоцефальных артерий: утолщение и уплотнение интимы с участками кальциноза в области бифуркации правой общей сонной артерии (коэффициент интима-медиа 1,6 мм), уплотнение интимы в области бифуркации левой общей сонной артерии (коэффициент интима-медиа 1,4 мм).

Рентгенологически: легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Корни тяжистые. Усиление легочного рисунка в нижних отделах обоих легких. Сердце умеренно расширено влево. Аорта уплотнена, развернута.

Результаты лабораторных методов исследования. Общий анализ крови без патологии. Биохимический анализ крови: общий белок 73,0 г/л, глюкоза 5,6 ммоль/л, мочевины 5,0 ммоль/л, креатинин 76,2 мкмоль/л, мочевая кислота 545,0 мкмоль/л, общий билирубин 7,0 мкмоль/л, АСТ 20,8 Е/л, АЛТ 29,2 Е/л. Липидный спектр: общий холестерин 5,0 ммоль/л, холестерин ЛПНП 2,76 ммоль/л, холестерин ЛПОНП 1,04 ммоль/л, холестерин ЛПВП 1,2 ммоль/л, триглицериды 2,3 ммоль/л.

Начато лечение: калий-поляризующая смесь, фуросемид 40 мг внутривенно, бисопролол 5 мг/сутки, лизиноприл 20 мг/сутки, аспирин 100 мг, симвастатин 20 мг, спиронолактон 25 мг внутрь.

На третий день нахождения в стационаре утром через 30 минут после подъема у больного развился приступ сердцебиения, сопровождающийся головокружением, артериальной гипотензией до 80/50 мм рт. ст. На ЭКГ зафиксирована мономорфная желудочковая тахикардия с длительностью цикла 290 мс (рис. 1). Концентрация калия в сыворотке составляла 4,1 ммоль/л, магния - 0,9 ммоль/л.

Синусовый ритм был восстановлен путем кардиоверсии постоянным током (мощность разряда 100 Дж). К стандартной проводимой терапии добавлен амиодарон (внутривенно 600 мг в сутки, далее перорально в поддерживающей дозе 200 мг в сутки).

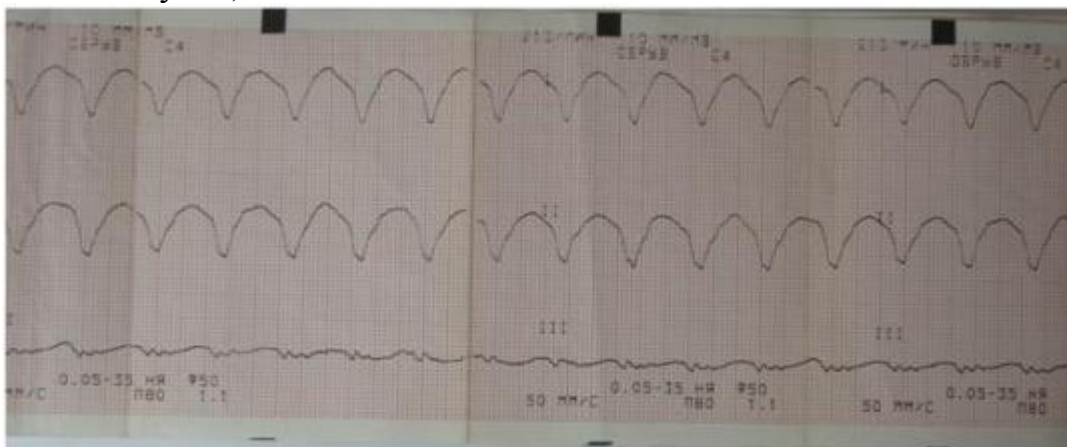


Рис. 1. Пароксизм устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии (50 мм/ч, 10 мВ/сек.)

На 14-й день нахождения в стационаре проведено суточное мониторирование ЭКГ на фоне приема бисопролола в дозе 5 мг и кордарона в поддерживающей дозе 200 мг/сутки. Средняя ЧСС составила 56 ударов в минуту, максимальная 88 ударов в минуту, минимальная 44 удара в минуту. Выявлена частая политопная, в том числе один период бигеминии, парная желудочковая экстрасистолия, 3 коротких пароксизма неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии (рис. 2).

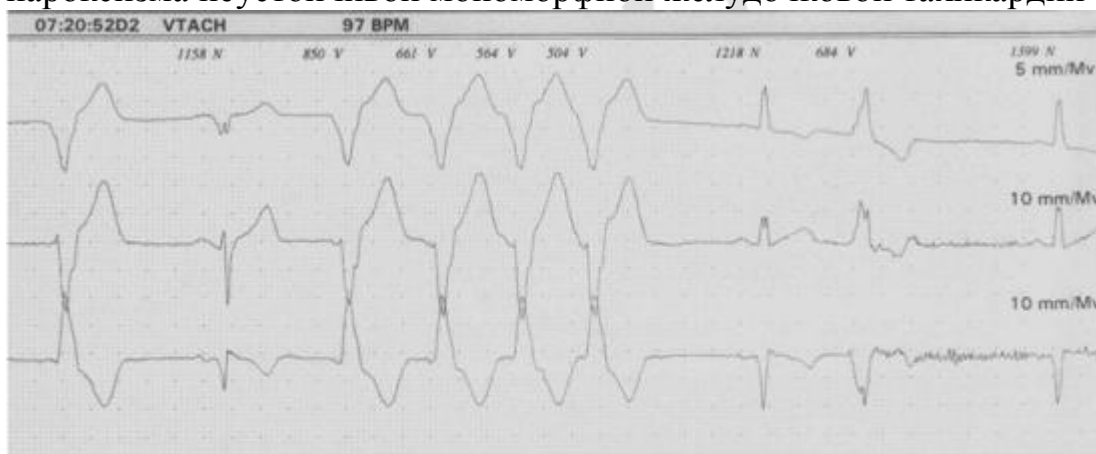


Рис. 2. Пароксизм неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии (25 мм/ч).

Рассматривался вопрос об установке пациенту имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора. Пациенту была назначена терапия препаратом омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (Омакор 1 г/сутки). При следующем осмотре через 4 недели пациент чувствовал себя хорошо за это время он отметил только один короткий эпизод сердцебиения продолжительностью несколько секунд, который возник в первую неделю от начала приема препарата. Проведено суточное мониторирование ЭКГ на фоне приема бисопролола в дозе 5 мг/сутки, кордарона в поддерживающей дозе 200 мг/сутки и омакора в дозе 1 г/сутки. Средняя ЧСС составила 55 ударов в минуту, максимальная 92 удара в минуту, минимальная 40 ударов в минуту. Выявлена редкая желудочковая экстрасистолия (2-17 в час). Нарушений ритма высоких градаций, пауз, ишемических изменений сегмента ST не выявлено. Пациент настаивал на отмене кордарона, ссылаясь на

плохую переносимость физических нагрузок, слабость. Доза кордарона снижена до 100 мг/сутки. По данным суточного мониторирования ЭКГ через 4 недели сохранялся хороший антиаритмический эффект комбинации препаратов бисопролола 5 мг/сутки, кордарон 100 мг/сутки и омакора 1 г/сутки. На протяжении 6 месяцев, прошедших с момента начала приема препарата омега-3 ПНЖК, самочувствие пациента оставалось удовлетворительным, эпизодов сердцебиения сопровождающихся падением АД не отмечалось и вопрос о необходимости установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора отпал.

**Обсуждение**

Еще в середине 70-х годов прошлого столетия в ряде эпидемиологических исследований было отмечено, что некоторые северные народы, традиционно потребляющие в пищу большое количество высококалорийной, жирной рыбы, отличаются низким уровнем смертности от ишемической болезни сердца. Причина – высокое содержание в потребляемой рыбе омега-3 ПНЖК, прежде всего эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот, обладающих антиатерогенным действием [1,2,9,16]. В 1999 году были опубликованы результаты исследования GISSI-Prevenzione, проведенного итальянской группой Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico [11]. Ежедневный прием препарата, содержащего 900 мг омега-3 (ЭПК/ДГК в соотношении 1,2:1) полиненасыщенных жирных кислот (препарат «Омакор»), снижал общую смертность на 20%, сердечно-сосудистую смертность - на 30%, смертность от ИБС - на 32% и риск внезапной смерти - на 45% (рис. 3).

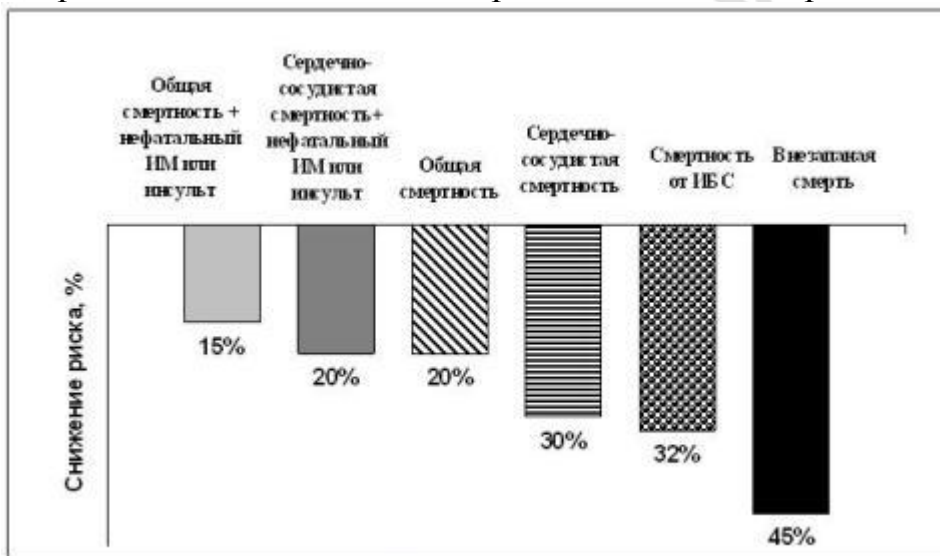


Рис. 3. Результаты исследования GISSI-Prevenzione.

Результаты, полученные в исследовании GISSI-Prevenzione [11,18,19], согласуются с данными более раннего исследования DART, в котором у пациентов через 2 года терапии омега-3 ПНЖК было установлено снижение общей смертности на 29%, но наиболее ранним и выраженным было снижение количества внезапных смертей [5]. Позже в работах, посвященных изучению взаимосвязи между потреблением с пищей омега-3 ПНЖК и ишемической болезнью сердца в различных группах населения, было обнаружено значимое участие омега-3 ПНЖК в профилактике внезапной смерти [3,14,27].

В настоящее время доказано, что омега-3 ПНЖК обладают целым рядом антиаритмических эффектов: предотвращение перегрузки клетки кальцием путем поддержания «медленных» кальциевых каналов (L-каналов) открытыми во время

клеточного стресса [13], повышение активности  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ -АТФазы в митохондриях сердца [12], а также мощное подавление потенциал-зависимых натриевых каналов [15]. Можно предположить, что омега-3 ПНЖК модулируют активность ионных каналов (прежде всего натриевых и кальциевых) в сарколемме миоцитов, в результате чего происходит сдвиг потенциала инактивации и наступления равновесной стадии в сторону отрицательных значений, примерно на 50% возрастает порог деполяризации, необходимый для возникновения потенциала действия, а также в 3 раза удлиняется рефрактерный период [4,15,17]. Возможно, это достигается расположением молекулы омега-3 ПНЖК на ключевом месте, соседствующем с трансмембранным каналом. Предполагается, что ориентация омега-3 ПНЖК в клеточной мембране такова, что отрицательно заряженный карбоксильный конец ее молекулы находится вблизи положительно заряженной области альфа-субъединицы ионного канала [2,23]. Другим проявлением антиаритмического действия омега-3 ПНЖК является их влияние на вариабельность сердечного ритма. Обнаружена корреляция между количеством поступающих в организм омега-3 ПНЖК и вариабельностью сердечного ритма, снижение которой, в свою очередь, жестко связано с повышенным риском внезапной смерти [7]. Ряд исследований показал, что парэнтеральное назначение омега-3 ПНЖК повышает вариабельность сердечного ритма [6,10,26]. Это может являться одним из механизмов предотвращения внезапной смерти при применении омега-3 ПНЖК у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Имеющиеся сегодня научные данные подтверждают гипотезу о том, что благоприятное влияние на частоту внезапной смерти при применении омега-3 ПНЖК в дозе 1 г в сутки у больных, перенесших инфаркт миокарда, связано с наличием у них антиаритмогенных механизмов, а не обусловлено антиатерогенными и антитромботическими свойствами этих веществ [11,17,18,24]. В пользу данного заключения свидетельствуют многочисленные доказательства, полученные в экспериментах на животных и в лабораторных экспериментах на изолированных миоцитах [4,17,20], а также в эпидемиологических и клинических исследованиях [5,8,11,25].

Следует принимать во внимание, что характер исследования GISSI-Prevenzione был таким, что данные благоприятные эффекты наблюдались в популяции больных с высокой приверженностью к соблюдению диетических рекомендаций, которым назначались современные эффективные препараты для вторичной профилактики инфаркта миокарда [18]. Это позволяет утверждать, что благоприятные эффекты омега-3 ПНЖК являются дополняющими к уже проявляемому положительному влиянию на выживаемость, достигнутому на фоне приема традиционных препаратов в сочетании с коррекцией образа жизни и диеты [24].

Соотношение благоприятных эффектов приема Омакора в дозе 1 г в сутки и риска такого лечения, бесспорно, свидетельствует в пользу широкого применения данного препарата у больных, перенесших инфаркт миокарда [11,18,24], в качестве интегральной части терапевтической стратегии лечения.

## Заключение

Высокоочищенные омега-3 ПНЖК занимают особую нишу среди препаратов для вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда. Они

являются единственными препаратами, напрямую влияющими на электрическую нестабильность миокарда (рис. 4). Благоприятные терапевтические эффекты омега-3 ПНЖК обусловлены в значительной степени снижением риска внезапной смерти, который обладает известной устойчивостью к другим формам лекарственного воздействия.



Рис. 4. Место высокоочищенных омега-3 ПНЖК среди препаратов для вторичной профилактики среди инфарктных больных (Rupp H. et al. // J. Clin. and Basic Cardiology 2002; 5: 209-11)

#### Литература

1. Атрощенко, Е. С. Препарат «Омакор» в терапии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Е. С. Атрощенко. Медицинские новости. 2008. № 6. С. 82–84.
2. Перова, Н. В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии / Н. В. Перова. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 4(4). С. 112–118.
3. Albert, C. M. Blood levels of long-chain n-3 PUFAs and the risk of sudden death / C. M. Albert [et al.]. N Engl J Med 2002; 346: 1113–8.
4. Billman, G. E. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs / G. E. Billman, J. X. Kang, A. Leaf. Circulation. 1999; 99: 2452–7.
5. Burr, M. L. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART) / M. L. Burr [et al.]. Lancet. 1989; 8666: 757–61.
6. Christensen, J. H. n-3 fatty acids and ventricular extra systoles in patients with ventricular tachyarrhythmias / J. H. Christensen [et al.]. Nutr Res. 1995; 15: 1–8.
7. Christensen, J. H. Fish consumption, n-3 PUFAs in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction / J. H. Christensen [et al.]. Am J Cardiol 1997; 79: 1670–3.
8. Christensen, J. H. n-3 fatty acids and ventricular arrhythmias in patients with ischaemic heart disease and implantable cardioverter defibrillators / J. H. Christensen [et al.]. Europace 2005; 7: 338–44.
9. Dyeberg, J. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos / J. Dyeberg, H. O. Band, N. Hjorne. Am Clin-Nutr 1975; 28: 958–66.
10. Fauchier, L. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / L. Fauchier [et

al.]. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1203–1207.

11. 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; 354: 447–55.

12. Grimsgaard, S. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans / S. Grimsgaard [et al.]. *Am J Clin Nutr* 1998;68:52–9.

13. Hallaq, H. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids / H. Hallaq, T. W. Smith, A. Leaf. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1760–4.

14. Hu, F. B. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women / F. B. Hu [et al.]. *JAMA* 2002; 287: 1815–21.

15. Kang, J. X. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids / J. X. Kang, A. Leaf. *Circulation* 1996; 94:1774–80.

16. Kromann, N. Epidemiological studies in the Upernavic district Greenland: incidence of some chronic disease 1950–1974 / N. Kromann, A. Green. *Acta Med Scand* 1980; 208: 401–6.

17. Leaf, A. The electrophysiological basis for the antiarrhythmic actions of polyunsaturated fatty acids / A. Leaf. *Eur Heart J Suppl* 2001; 3 (Suppl D): D98–D105.

18. Marchioli, R. On behalf of the GISSI-Prevenzione investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction / R. Marchioli [et al.]. *Circulation* 2002; 105: 1897–903.

19. Marchioli, R. Treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione Trial / R. Marchioli. *Eur Heart J Suppl* 2001; 3 (Suppl D): D85–D97.

20. McLennan, P. L. Influence of dietary lipids on arrhythmias and infarction after coronary artery ligation in rats / P. L. McLennan, M. Y. Abeywardena, J. S. Charnock. *Can J Physiol Pharmacol* 1985;63: 1411–7.

21. Myerburg, R. J. Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials: design features and population impact / R. J. Myerburg [et al.]. *Circulation*. 1998; 97:1514–21.

22. Priori, S. G. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology / S. G. Priori [et al.]. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374–450.

23. Rosenberg, I. H. Fish - Food to calm the heart / I. H. Rosenberg. *N Engl J Med* 2002; 346: 1102–3.

24. Rupp, H. Saving lives post MI: highly purified omega-3 PUFA for prevention of sudden death / H. Rupp, C-N. Verboom, B. Jäger. *J Clin and Basic Cardiology* 2002; 5: 209–11.

25. Schrepf, R. Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia / R. Schrepf [et al.]. *Lancet* 2004;363:1441–2.

26. Sellmayer, A. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes / A. Sellmayer [et al.]. *Am J Cardiol*. 1995; 76: 974–977.

27. Siscovick, D. S. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest / D. S. Siscovick [et al.]. *JAMA* 1995; 274: 1363–7.

28. Sotoodehnia, N. Reducing mortality from sudden cardiac death in the community: lessons from epidemiology and clinical applications research / Sotoodehnia N. [et al.]. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 197–209.

29. Spooner, P. M. Spotlight on sudden cardiac death / P. M. Spooner, S. G. Priori, R. J.

Myerburg. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 173–6.

30. Weaver, W. D. Defibrillators in public places – one step closer to home / W. D.

Weaver, M. A. Peberdy. *N Engl J Med* 2002; 347: 1223–4.

Репозиторий БГМУ