

УДК 616.12-008.313+616-008.318

*Д.О. Кучеренко*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НЕАНТИАРИТМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Изложены современные подходы к лечению фибрилляции предсердий неантиаритмическими препаратами, а именно с использованием  $\omega$ -3-полиненасыщенных жирных кислот. Показана важность использования  $\omega$ -3-ПНЖК, позволяющих снизить риск развития и хронизации фибрилляции предсердий, желудочковых аритмий. Проведение up-stream-терапии у больных с сопутствующими нарушениями углеводного обмена способствует обратному развитию предсердного ремоделирования, снижению риска развития фибрилляции предсердий.

**Ключевые слова:** аритмии, антиаритмические препараты, фибрилляция предсердий,  $\omega$ -3-полиненасыщенные жирные кислоты.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространённой формой аритмий, требующей врачебного вмешательства [1, 2]. В Украине ежегодно регистрируется около 300 тыс. пациентов с ФП [3]. И если в детском и молодом возрасте это редкая патология, то после 55 лет частота ФП удваивается каждые 10 лет [4, 5]. Данное нарушение ритма, как никакое другое, предрасполагает к возникновению и развитию тромбоэмболических осложнений [1, 5]. В связи с этим представляется важным использование новых терапевтических подходов, направленных на улучшение результатов лечения ФП.

Развитие ФП инициируется различными пусковыми механизмами и вызывает формирование соответствующего электрофизиологического субстрата, который поддерживает проаритмическую готовность предсердий. В этом случае предсердия становятся значительно более восприимчивыми к стимулам, которые способствуют возникновению и поддержанию аритмического процесса [3, 5].

У больных ФП, в том числе и у лиц, страдающих сахарным диабетом, развивается аритмогенное ремоделирование предсердий [1, 6], которое включает электрические, сократительные и структурные изменения (ремоделирование), наблюдающиеся в миокарде левого и правого предсердий.

Электрическое ремоделирование характеризуется укорочением рефрактерности предсердий. Оно возникает в течение первых дней ФП и способствует развитию стабильной ФП [3, 7] или повторению её пароксизмов. Сократительное (контрактивное) ремоделирование характеризуется снижением предсердной «транспортной» функции после проведения кардиоверсии. Снижение предсердной сократимости усугубляет (усиливает) выраженность дилатации, что способствует персистенции ФП. Снижение сократительной функции миокарда предсердий развивается в течение нескольких дней после восстановления синусового ритма [8, 9]. Именно в эти сроки существует высокий риск образования тромбов в предсердиях [1, 10, 11].

Структурное ремоделирование, вызванное тахикардией, развивается в разные временные сроки (от недель до месяцев). Развитие миолиза у таких больных ведёт к более быстрому ослаблению сократимости предсердий. В большинстве своём структурное ремоделирование является результатом имеющейся сердечной недостаточности или других сердечно-сосудистых заболеваний [6, 11].

С развитием атриального фиброза связаны нарастающее усугубление нарушений внутрипредсердной проводимости и высокая «чувствительность» к стимулам, провоци-

© Д.О. Кучеренко, 2012

рующим развитие ФП [9, 11]. Изложенное свидетельствует, что как сама ФП, так и имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания способствуют образованию анатомического субстрата, необходимого для последующих рецидивов аритмии. С учётом имеющихся на сегодняшний день знаний о ФП логичным представляется комплексное воздействие на электрическое (с помощью «чистых» антиаритмиков), сократительное и структурное ремоделирование предсердий с помощью неантиаритмических препаратов, положительно влияющих на метаболические процессы в предсердиях и замедляющих нарастание анатомических изменений (up-stream-терапия с использованием иАПФ,  $\omega$ -3-ЖК, статинов и т. д.) [11, 12].

По-видимому, именно развитие структурных изменений в предсердиях, вызванных ФП, является причиной стойкости аритмии к лечебным воздействиям [10, 11, 13].

Обычно структурные изменения в кардиомиоцитах, вызванные ФП, включают в себя увеличение клеток в размерах, перинуклеарную аккумуляцию гликогена, миолиз, нарушение экспрессии белка коннексина, изменение формы митохондрий, фрагментацию саркоплазматического ретикулула, наличие гомогенного ядерного хроматина, изменение структурных клеточных белков. Названные изменения могут быть обусловлены воздействием нейрогуморальных факторов (например, AngII), воспалением (маркер – С-реактивный белок), имеющимся основным заболеванием и т. п. Рассмотрим возможности up-stream-терапии ФП, которая используется в клинической практике [10, 13].

В настоящее время в клиническую практику активно внедряются  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты ( $\omega$ -3-ПНЖК). Они оказывают протекторный антиаритмический эффект на миокард предсердий, таким образом способствуя снижению частоты пароксизмов ФП [10, 13]. Это относительно новое направление в лечении ФП, когда препараты, не относящиеся к группе классических антиаритмических средств, положительно воздействуют на её течение. Такая терапия получила название up-stream, то есть лечение неантиаритмическими препаратами [5, 13].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что  $\omega$ -3-ПНЖК

способствуют замедлению предсердного ремоделирования у больных ФП даже в том случае, когда к их применению нет обычных показаний [7]. В настоящее время установлено, что длинноцепочечные  $\omega$ -3-ПНЖК (эйкозопентаеновая и докозагексаеновая) обладают рядом важных фармако-терапевтических эффектов, которые могут быть использованы в современной кардиологической практике [14]. Достаточное потребление этих веществ приводит к снижению гипертриглицеридемии, выраженности воспалительных процессов, тромбогенеза, тонуса сосудов;  $\omega$ -3-ПНЖК, являясь структурными компонентами клеточных мембран, модифицируют функции трансмембранных ионных каналов, увеличивают абсолютный рефрактерный период, оказывая антиаритмическое действие и повышая вариабельность сердечного ритма [15].

При изучении влияния  $\omega$ -3-ПНЖК на электрофизиологические процессы в предсердиях и клиническое течение пароксизмальной формы ФП было установлено, что они увеличивают эффективный рефрактерный период предсердий [8, 16], влияя на аритмогенный субстрат, играющий роль в хронизации аритмии. Это приводило к снижению частоты пароксизмов ФП в группе больных, принимающих  $\omega$ -3-ПНЖК, и уменьшению времени купирования ФП новокаиномидом [9, 13].

В настоящее время представляется достаточно перспективным использование  $\omega$ -3-ПНЖК для профилактики возникновения ФП [5, 17]. Для объяснения антиаритмического действия данных лекарственных средств можно отметить их способность модифицировать структуры мембраны клетки и оказывать прямое действие на кальциевые каналы кардиомиоцитов [18]. При угнетении  $\omega$ -3-ПНЖК притока ионов кальция в клетки через потенциалзависимые кальциевые каналы типа L предотвращается перегрузка кардиомиоцитов кальцием. Известно, что этот процесс отрицательно сказывается на электрофизиологическом ремоделировании предсердий у больных с пароксизмальными тахикардиями и способствует изменению продолжительности потенциала действия в сторону его укорочения, повышая таким путём чувствительность кардиомиоцитов к развитию ФП [18, 19].

Среди других антифибрилляторных механизмов следует отметить роль  $\omega$ -3-ПНЖК в процессе передачи сигналов клетки и их воздействие на различные ферменты и рецепторы [19]. Важное значение может иметь способность  $\omega$ -3-ПНЖК уменьшать вазоспастическую реакцию при воздействии ангиотензина II и, таким образом, блокировать местные электрофизиологические процессы [12, 19].

Перспективным направлением является использование  $\omega$ -3-ПНЖК для профилактики ФП после аортокоронарного шунтирования [9, 20]. У таких больных послеоперационная ФП может способствовать возникновению нарушений мозгового кровообращения, увеличению длительности госпитального периода, а следовательно, повышению стоимости лечения. Польза от применения  $\omega$ -3-ПНЖК у этих пациентов существенно возрастает, так как стандартная антиаритмическая терапия связана с существенным риском возникновения проаритмических и внесердечных побочных эффектов. Назначение  $\omega$ -3-ПНЖК в дозе 2 г в сутки в течение 7 дней до и 7 дней после операции способствовало снижению частоты ФП в послеоперационном периоде [6, 9]. Показательным в этом отношении является рандомизированное исследование, включавшее 160 пациентов, перенёвших аортокоронарное шунтирование. Пациенты были разделены на две группы: 81 пациент получал стандартную терапию, 79 – в дополнение к стандартной терапии  $\omega$ -3-ПНЖК за 5 дней до операции и до момента выписки. Анализ показал, что частота ФП в группе больных, получавших  $\omega$ -3-ПНЖК, снизилась на 54,4 % в послеоперационном периоде и к тому же сократился период пребывания больных в стационаре [5, 17].

Антиаритмические эффекты  $\omega$ -3-ПНЖК могут быть особенно полезны для больных с нарушениями углеводного обмена, у которых риск развития аритмий, в том числе и ФП, существенно выше. Способность этих лекарственных средств оказывать модулирующее действие на кальциевые каналы типа L в сарколемме кардиомиоцитов и нивелировать местные электрофизиологические эффекты ангиотензина II может иметь большое практическое значение – предупреждать развитие ФП и других нарушений сердечного ритма, в том числе фатальных [5, 13].

Одним из возможных механизмов, лежащих в основе ряда эпизодов пароксизмов ФП у больных сахарным диабетом (СД) может быть воспаление. Исследования показали, что больные с персистирующей формой ФП имеют более высокий уровень С-реактивного белка, чем пациенты с пароксизмальной ФП, а те имеют более высокий уровень по сравнению с контрольной группой. С учётом этого можно отметить, что повышение уровня С-реактивного протеина – важный фактор риска рецидивирования и хронизации ФП [9, 11, 21]. Воспаление, как фактор риска ФП, опасно для больных с нарушениями углеводного обмена из-за имеющейся у них склонности к развитию различных воспалительных процессов, в том числе и в миокарде предсердий. Развитие специфической диабетической кардиопатии является важным фоном для развития структурных изменений в миокарде предсердий таких больных, что способствует возникновению ФП. Пароксизмальная форма ФП особенно часто встречается у больных СД при наличии ожирения [1, 5].

С-реактивный белок способствует развитию провоспалительного состояния через индукцию воспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО. Часто местная воспалительная реакция может быть связана с апоптозом предсердных кардиомиоцитов, вызванным перегрузкой кальцием. Увеличение циркулирующего и местного уровней С-реактивного протеина при воспалительных состояниях может активизировать местные комплементарные компоненты, что приводит к клеточной мембранной дисфункции, нарушая трансмембранный ионный поток, связанный с фосфохолином [3, 5, 10]. Прослеживается выраженная взаимосвязь С-реактивного белка с такими факторами риска, как курение, артериальная гипертензия и сахарный диабет [11, 22]. Проведение противовоспалительного лечения с использованием низких доз глюкокортикоидов в дополнение к антиаритмической терапии снижало уровень С-реактивного белка в плазме, приводя к уменьшению числа рецидивов ФП у больных с персистирующей формой. Противовоспалительное действие оказывали метилпреднизолон, дексаметазон. Значительное снижение эпизодов ФП наблюдалось и в том и в другом случаях. Способность  $\omega$ -3-ПНЖК оказывать

противовоспалительное действие может иметь важное значение при лечении больных с ФП [9, 13].

В настоящее время продемонстрирована высокая эффективность  $\omega$ -3-ПНЖК (омакор) при проведении вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда (исследование GISSI-Prevenzione) [22]. Всего в исследование было отобрано 11300 больных, прошедших рандомизацию в 172 центрах Италии, поэтому оно может считаться одним из крупнейших по вторичной профилактике. На момент завершения периода наблюдения за больными снижение риска внезапной смерти оставалось статистически достоверным и составляло примерно 59 % общего влияния на выживаемость при назначении  $\omega$ -3-ПНЖК по сравнению с контролем. Полученные данные настолько неоспоримы, что послужили основанием для внесения  $\omega$ -3-ПНЖК в рекомендации по профилактике внезапной аритмической сердечной смерти после острого инфаркта миокарда [3, 20, 22].

Нами изучена эффективность амиодарона и  $\omega$ -3-жирных кислот у 34 больных ИБС, страдающих пароксизмальной формой ФП. Функциональные возможности больных соответствовали II–III ФК по NYHA. Среди обследованных было 19 мужчин и 15 женщин в возрасте от 54 до 69 лет. Восемнадцать больных страдали компенсированным СД 2-го типа лёгкой и средней степени тяжести. Девятнадцать больных (55,9 %) перенесли инфаркт миокарда ранее, в сроки от 6 мес до 2 лет. Среди них 11 (32,4 %) пациентов страдали СД. Первую группу составили 16 больных ИБС и ФП, 2-ю – 18 больных ИБС, страдающих СД 2-го типа и ФП. Всем больным до назначения препаратов выполнены ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, УЗИ сердца. При проведении кардиоверсии амиодарон вводили внутривенно струйно в дозе до 1,2 г. Дозу препарата снижали после регистрации ЭКГ.  $\omega$ -3-ЖК назначали дополнительно больным в суточной дозе 2 г перорально в случае недостаточной эффективности кардиоверсии. Повторное исследование проводили спустя три недели после приёма препаратов. Кардиоверсия амиодароном была успешной у 13 (81,3 %) больных 1-й группы и у 11 (61,1 %) –

2-й. Дополнительное назначение  $\omega$ -3-ЖК не влияло на успешность кардиоверсии. В процессе лечения амиодароном наблюдалось значимое урежение ЧСС, САД и ДАД достоверно не изменились. С целью профилактики рецидивов ФП больные продолжили приём амиодарона в дозе 400 мг в сутки и дополнительно  $\omega$ -3-ЖК в суточной дозе 2 г на протяжении полугода. Полное прекращение пароксизмов ФП или урежение до 2–3 в сутки наблюдалось у 11 (68,75 %) больных 1-й группы и у 8 (44,4 %) – 2-й. Назначение  $\omega$ -3-ЖК не влияло на частоту повторных пароксизмов ФП. В большинстве случаев отмечалась тенденция к снижению уровня триглицеридов на фоне лечения  $\omega$ -3-ЖК [23].

Эффекты  $\omega$ -3-ЖК напоминают эффекты от антиаритмических препаратов IV класса, которые заключаются в первую очередь в способности подавлять желудочковые эктопии [10, 13]. С учётом этого можно понять наличие противоречивых результатов при лечении больных с ФП [7, 11], когда в одних случаях эффект проявлялся, а в других был недостаточным.

Наши наблюдения за больными свидетельствуют о значительном усилении антиаритмического эффекта у больных, в первую очередь за счёт подавления желудочковых эктопий [23]. Это может быть особенно полезным для больных, у которых наблюдается появление желудочковой экстрасистолии на фоне периодически повторяющихся пароксизмов ФП.

Таким образом, результаты проведённых клинических исследований показали важность использования  $\omega$ -3-ПНЖК, позволяющих снизить риск развития и хронизации ФП, желудочковых аритмий. Положительное воздействие полиненасыщенных жирных кислот может быть связано с их способностью регулировать уровень кальция в клетках миокарда посредством влияния на кальциевые каналы типа L, снижать поток ионов натрия внутрь клетки и, таким образом, увеличивать продолжительность абсолютного рефрактерного периода. Проведение up-stream-терапии у больных с сопутствующими нарушениями углеводного обмена будет способствовать обратному развитию предсердного ремоделирования и снижению риска развития фибрилляции предсердий.

**Список литературы**

1. Мерцательная аритмия / под ред. С. Л. Бойцова. – СПб. : ЭЛБИ–СПб, 2001. – 335 с.
2. *Heeringa J.* Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation in the Rotterdam study / J. Heeringa, D. A. Kuip, A. Hofman // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 949–953.
3. Аритмии: механизмы развития, диагностика, лечение / под ред. проф. И. К. Латогуза. – К. : Здоров'я, 2001. – 200 с.
4. *Naccarelli G. V.* Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G. V. Naccarelli, H. Varker, J. Lin // *Am. J. Cardiology.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1534–1539.
5. Guidelines for management of atrial fibrillation. The Task Force for management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *The European Society of Cardiology.* – 2010. – 61 p.
6. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation / D. Mozaffarian, B. M. Psaty, E. B. Rimm [et al.] // *Circulation.* – 2004. № 110 (4). – P. 368–373.
7. *Savelieva I.* Statins and PUFAs in AF: potential targets / I. Savelieva, J. Camm // *Nat. Cardiovasc. Clin. Pract.* – 2008. – № 5. – P. 30–41.
8. *Aizer A.* Relationship between fish consumption and the development of atrial fibrillation in men [abstract] / A. Aizer. // *Heart Rhythm.* – 2006. – № 3 (Suppl. 1). – P. 5.
9. *Татарский Б. А.* Использование  $\omega$ -3-полиненасыщенных жирных кислот для профилактики фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования / Б. А. Татарский // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 52–59.
10. *Моисеев В. С.* Полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии / В. С. Моисеев // *Клин. фармакология и терапия.* – 2006. – Т. 15, № 3. – С. 48–50.
11. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal / U. Shotten, S. Verheule, P. Kirchhof, A. Goette // *Physiological Review.* – 2001. – Vol. 91, № 1. – P. 265–325.
12. *Macleod J. C.* The electrical and mechanical response of adult guinea pig and rat ventricular myocytes to omega-3 polyunsaturated fatty acids / J. C. Macleod, A. D. Macknight, G. C. Rodrigo // *Eur. J. Pharmacol.* – 1998. – № 356 (2–3). – P. 261–270.
13. *Татарский Б. А.* Лечение фибрилляции предсердий неантиаритмическими препаратами (Ч. 2) / Б. А. Татарский, И. Н. Бисерова // *Сердце.* – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 244–251.
14. *Frost L.*  $\omega$ -3-fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet Cancer and Health Study / L. Frost, P. Vestergaard // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – № 81 (1). – P. 50–54.
15. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model / D. M. Ninio, K. J. Murphy, P. R. Howe, D. A. Saint // *J. Cardiovasc Electrophysiol.* – 2005. – № 16 (11). – P. 1189–1194.
16. *Перова Н. В.* Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике и лечении ишемической болезни сердца / Н. В. Перова. – М. : Мед-пресс, 2006. – 102 с.
17.  $\omega$ -3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial / L. Calo, L. Bianconi, F. Colvicchi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – № 45 (10). – P. 1723–1728.
18. Cardiac repolarization: current knowledge, critical gaps and new approaches to drug development and patient management / M. E. Anderson, Al– S. M. Khatib, D. M. Roden [et al.] // *Am. Heart J.* – 2002. – № 144 (5). – P. 769–781.
19. Specific polyunsaturated fatty acids drive TRPV-dependent sensory signalling in vivo / A. H. Kahn-Kirby, J. L. Dantzer, A. J. Apicella [et al.] // *Cell.* – 2004. – № 119 (6). – P. 889–900.
20. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils / A. Leaf, J. X. Kang, Y. F. Xiao, G. E. Billman // *Circulation.* – 2003. – № 107 (21). – P. 2646–2652.
21. Intake of very long chain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam Study / L. A. Brouwer, J. Heeringa, J. M. Geleijnse [et al.] // *Am. Heart J.* – 2006. – № 151 (4). – P. 857–862.

22. GISSI–Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI–Prevenzione trial // Lancet. – 1999. – № 354 (9177). – P. 447–455.

23. Кучеренко О. Д. Комбинированное антиаритмическое лечение амиодароном и  $\omega$ -3 жирными кислотами больных желудочковой экстрасистолией и сахарным диабетом / О. Д. Кучеренко // Матер. II конгресса терапевтов. – М., 2007. – С. 122–123.

*Д.О. Кучеренко*

#### СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕАНТИАРИТМІЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Викладені сучасні підходи до лікування фібриляції передсердь неантиаритмічними препаратами, а саме з використанням  $\omega$ -3-поліненасичених жирних кислот. Показана важливість використання  $\omega$ -3-ПНЖК, що дозволяє знизити ризик розвитку й хронізації фібриляції передсердь, шлуночкових аритмій. Проведення up-stream-терапії у хворих із супутніми порушеннями вуглеводного обміну сприяє зворотному розвитку передсердного ремоделювання і зниженню ризику розвитку фібриляції передсердь.

**Ключові слова:** аритмії, антиаритмічні препарати, фібриляція передсердь,  $\omega$ -3-поліненасичені жирні кислоти.

*D.O. Kucherenko*

#### MODERN APPROACHES OF ATRIAL FIBRILLATION TREATMENT BY NONANTIARRHYTHMIC DRUGS

Modern approaches of atrial fibrillation treatment by nonantiarrhythmic drugs, especially by  $\omega$ -3-polyunsaturated fatty acids are stated in the article. It has been shown an importance of  $\omega$ -3-polyunsaturated fatty acids using that enable to decrease a risk of atrial fibrillation and ventricular arrhythmias development and setting. Up-stream-therapy implementation in patients with accompanied carbohydrate metabolic disorders furthers to reverse development of atrial remodeling. Thus it is conducive to reducing of atrial fibrillation risk development.

**Key words:** arrhythmias, antiarrhythmic preparations, atrial fibrillation,  $\omega$ -3-polyunsaturated fatty acids.

*Поступила 02.04.12*