



Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на аритмическую активность миокарда и показатели variability сердечного ритма у пациентов с нестабильной стенокардией

Михин В.П., Швейнов А.И.*, Харченко А.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
305041 г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Авторы

Михин Вадим Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, Россия;
Швейнов Александр Игоревич, аспирант кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, Россия;
Харченко Александр Владимирович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, Россия.

Резюме

Цель

Оценить влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на аритмическую активность миокарда и показатели variability сердечного ритма у больных с нестабильной стенокардией.

Материал и методы

Проведено открытое, рандомизированное исследование 41 пациента в возрасте 45–70 лет, с диагнозом ИБС: нестабильная стенокардия. Всем больным проводилась стандартная комплексная терапия. Пациенты были разделены на две группы: в первой – основной группе комплексная терапия с первых суток дополнялась препаратом омега-3-ПНЖК 1 г/сут. В контрольной группе проводилась только стандартная терапия. На 3 и на 14 сутки лечения, пациентам производилось холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой желудочковой и наджелудочковой экстрасистолической активности а также основных показателей variability сердечного ритма.

Результаты

При оценке наджелудочковой экстрасистолической активности за сутки отмечено достоверное снижение количества экстрасистол как в основной, так и в контрольной группах, (понижение с 40,5 (21,8–122,5) до 29,5 (6–68,3) в основной группе, при $p < 0,01$; также понижение с 7,5 (3,8–56,3) до 10 (0–18) в контрольной группе при $p < 0,05$). Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$). Количество желудочковых экстрасистол достоверно изменилось только в основной группе с 7,5 (1,8–31,8) до 1 (0–18,8) при $p < 0,05$. При сравнении параметров ВСП выявлено достоверное повышение показателей SDNN (на 38, 28,7% соответственно в основной и контрольной группах, при $p < 0,01$), HF в обеих группах ($p < 0,05$), pNN50 и VLF в основной группе на 41,4% и 21,5% соответственно ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Заключение

Включение препарата омега-3-ПНЖК (1 г/сут) в комплексную терапию пациентов с нестабильной стенокардией приводит к снижению желудочковой аритмической активности и повышает общий резерв нейрогуморальной регуляции.

Ключевые слова

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, нестабильная стенокардия, аритмическая активность, вариабельность сердечного ритма.

Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on arrhythmic activity of myocardium and characteristics of cardiac rhythm in patients with unstable angina

Mikhin V.P., Shveynov A.I.*, Kharchenko A.V.

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Autors

Vadim P. Mikhin, M.D., Ph.D., doctor of sciences, head of the department of internal medicine № 2, Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

Alexander I. Shveynov, Ph.D. student of the department of internal medicine № 2, Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

Alexander V. Kharchenko, M.D., Ph.D., assistant professor of the department of internal medicine № 2, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

Summary

Objective

To evaluate the impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUSFA) on myocardial arrhythmic activity and characteristics of cardiac rhythm variability in patients with unstable angina

Materials and methods

We've conducted an open randomized trial that involved 41 patients aged 45–70 years and diagnosed with coronary heart disease (CHD): unstable angina. All patients underwent standard complex therapy. Patients were subdivided into two groups: omega-3 PUSFA supplement (1g/day) was added to the therapy in the first (main) group, whereas the patients of the second (control) group received standard therapy. Patients underwent 24-h electrocardiogram (ECG) monitoring with estimation of ventricular and supraventricular extrasystolic activity and main characteristics of cardiac rhythm variability on the 3rd and 14th days of treatment.

Results

Estimation of supraventricular activity during 24 hours revealed significant reduction of the number of extrasystoles both in the main and control groups (reduction from 40,5 (21,8–122,5) to 29,5 (6–68,3) in the main group ($p < 0,01$) and reduction from 10 (0–18) to 7,5 (3,8–56,3) in the control group ($p < 0,05$). Differences between groups were statistically significant. In the main group the number of ventricular extrasystoles reduced significantly from 7,5 (1,8–31,8) to 1 (0–18,8), $p < 0,05$. Comparison of cardiac rhythm variability parameters revealed significant increase of SDNN (by 38%

and 28,7% in main and control groups, respectively, $p < 0,01$) and HF in both groups ($p < 0,05$), pNN50 and VLF in the main group by 41,4% and 21,5%, respectively ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

Conclusion

Addition of omega-3 PUSFA (1g/day) supplement to the complex therapy of patients with unstable angina leads to reduction of ventricular arrhythmic activity and increases total reserve of neurohumoral regulation.

Key words

omega-3 polyunsaturated fatty acids, unstable angina, arrhythmic activity, cardiac rhythm variability

Список сокращений

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
BCP — вариабельность сердечного ритма
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ОЖЭ — одиночные желудочковые экстрасистолы
Омега-3-ПНЖК — омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

ОНЖЭ — одиночные наджелудочковые экстрасистолы
ПЖЭ — парные желудочковые экстрасистолы
ПНЖЭ — парные наджелудочковые экстрасистолы

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему занимает ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности в большинстве стран мира. Важным фактором, оказывающим существенное влияние на исход ИБС и, в частности, ее острых форм является риск развития фатальных аритмий, вследствие электрической нестабильности поврежденных мембран кардиомиоцитов. В связи с этим, лечение включает в себя антиаритмическую терапию, которая, как правило, ограничивается применением бета-адреноблокаторов, амиодарона, наличие йода в котором, ограничивает его длительное применение из-за опасности побочных эффектов [5, 6].

Приведенные недостатки антиаритмической терапии диктуют поиск новых средств с целью мягкой коррекции проаритмогенной активности. В этой связи представляется перспективным применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (омега-3-ПНЖК), обладающих доказанным положительным влиянием на аритмическую активность миокарда, за счет изменения структуры мембран кардиомиоцитов. Также омега-3-ПНЖК оказывают положительное влияние на параметры вариабельности сердечного ритма (BCP), нарушение которых предшествует развитию фатальных аритмий, а отдельные параметры BCP могут служить предикторами внезапной сердечной смерти [3, 7].

Цель исследования

Оценить влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на аритмическую активность ми-

окарда и показатели вариабельности сердечного ритма у больных с нестабильной стенокардией.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое, рандомизированное исследование 41 пациента в возрасте 45–70 лет, с диагнозом «ИБС: нестабильная стенокардия», верифицированным по клиническим данным, ЭКГ. 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 20 000 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 группы: в первой – основной группе комплексная терапия с первых суток дополнялась препаратом омега-3-ПНЖК 1 г/сут. В контрольной группе проводилась только стандартная терапия.

На 3 и на 14 сутки лечения, пациентам производилось холтеровское мониторирование ЭКГ, с оценкой числа одиночных и парных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), одиночных и парных наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ). Оценивались основные показатели ВСП: SDNN (стандартное отклонение средней длины RR-интервала), рNN50 (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 (критерий знаков, Манна-Уитни). Параметры ВСП 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

У пациентов как в основной, так и в контрольной группах исследования исходно отмечался повышенный уровень аритмической активности, кото-

рый с различной степенью достоверности снижался к 14 суткам (табл. 1).

При оценке наджелудочковой экстрасистолической активности за сутки отмечено достоверное снижение их количества как в основной, так и в контрольной группах, однако в основной группе статистическая значимость результатов выше (понижение с 40,5 (21,8–122,5) до 29,5 (6–68,3) в основной группе, при $p < 0,01$; также понижение с 7,5 (3,8–56,3) до 10 (0–18) в контрольной группе при $p < 0,05$). Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$). Количество желудочковых экстрасистол достоверно изменилось только в основной группе с 7,5 (1,8–31,8) до 1 (0–18,8) при $p < 0,05$.

Состояние основных параметров ВСП у пациентов с нестабильной стенокардией в течение суток представлены в табл. 2.

При сравнении параметров ВСП в основной и контрольной группах за сутки, обращает на себя внимание достоверное повышение показателей SDNN (на 38, 28,7% соответственно в основной и контрольной группах, при $p < 0,01$), HF в обеих группах ($p < 0,05$), рNN50 и VLF в основной группе на 41,4% и 21,5% соответственно (рис. 1, $p < 0,01$, $p < 0,05$).

Обсуждение

При оценке аритмической активности миокарда у пациентов с диагнозом нестабильная стенокардия, обращает на себя внимание снижение как

Таблица 1

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

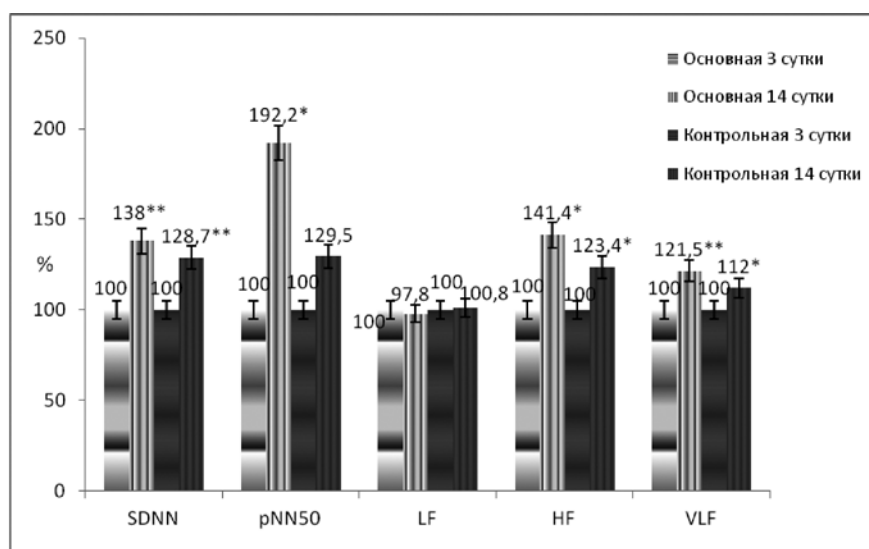
Группа	День мониторирования	Показатели	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	Критерий и достоверность различий
Основная (n=24)	3 сутки	ОНЖЭ	40,5	21,8	122,3	-
		ПНЖЭ	3	0	3	-
		ОЖЭ	7,5	1,8	31,8	-
		ПЖЭ	0,5	0	2	-
	14 сутки	ОНЖЭ	29,5	6	68,3	КЗ, $p < 0,01$
		ПНЖЭ	0	0	0,25	КЗ, $p < 0,05$
		ОЖЭ	1	0	18,8	КЗ, $p < 0,05$
		ПЖЭ	0	0	0	КЗ, $p < 0,05$
Контрольная (n=17)	3 сутки	ОНЖЭ	7,5	3,8	56,3	-
		ПНЖЭ	0	0	1	-
		ОЖЭ	1	0	1,25	-
		ПЖЭ	0	0	0	-
	14 сутки	ОНЖЭ	10	0	18	КЗ, $p < 0,05$
		ПНЖЭ	0	0	0	Не достоверно
		ОЖЭ	1	0	78	Не достоверно
		ПЖЭ	0	0	0	Не достоверно

Примечания: ОЖЭ – одиночные желудочковые экстрасистолы, ПЖЭ – парные желудочковые экстрасистолы, ПНЖЭ – парные наджелудочковые экстрасистолы, ОНЖЭ – одиночные наджелудочковые экстрасистолы.

Таблица 2

Состояние параметров ВСП у пациентов с нестабильной стенокардией в исследуемых группах

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	3 сутки	14 сутки	3 сутки	14 сутки
SDNN	100,9±9,9	139,2±21,2**	104,1±12,1	134,0±9,5**
pNN50	3,44±2,09	6,61±1,77*	4,14±0,69	5,36±1,34
LF	493,3±86,1	482,5±81,2	497,2±50,0	501,0±77,1
HF	209,8±55,8	296,6±62,0*	278,1±51,5	343,1±98,4*
VLF	1582,5±152,0	1922,9±171,3**	1685,7±112,7	1887,2±141,5*

* различия достоверны при $p < 0,05$;** различия достоверны при $p < 0,01$ Рис. 1. Состояние параметров ВСП в исследуемых группах (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$)

желудочковой, так и наджелудочковой одиночной и парной экстрасистолии в основной группе, в то время как в контрольной группе достоверно снизилось только количество одиночных наджелудочковых экстрасистол. Полученные результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о наличии антиаритмогенного влияния омега-3-ПНЖК у пациентов с ИБС, в виде снижения эктопической аритмической активности. Описанные механизмы включают в себя как стабилизацию мембран кардиомиоцитов, так и влияние на быстрые натриевые и медленные кальциевые каналы [4]. Эффективность же препарата именно у пациентов с нестабильной стенокардией объясняется восприимчивостью кардиомиоцитов к терапии омега-3-ПНЖК, так как при нестабильной стенокардии крупных очагов некроза миокарда не образуется, в отличие от острого инфаркта миокарда.

У пациентов, применявших омега-3-ПНЖК достоверно улучшился временной показатель ВСП –

pNN50, а также как в контрольной, так и в основной группах повысились значения частотных показателей HF и VLF. Приведенные изменения имеют высокую прогностическую значимость, так как повышение показателей ВСП играет важную роль в снижении риска развития фатальных аритмий [1, 2].

Выводы

1. Включение препарата омега-3-ПНЖК (1 г/сут) в комплексную терапию пациентов с нестабильной стенокардией приводит к снижению желудочковой аритмической активности.

2. Омега-3-ПНЖК повышают общий резерв нейрогуморальной регуляции в виде увеличения значения показателя pNN50, что имеет важное значение в дальнейшей профилактике фатальных аритмических осложнений.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Coronel R. The pro- or antiarrhythmic actions of polyunsaturated fatty acids and of cholesterol. *Pharmacology & Therapeutics*. 2017;2:3–10.
2. Amiano P. 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;24: 321–327.
3. Leinveber P., Halamek J., Jurak P. Ambulatory monitoring of myocardial ischemia in the 21st century—an opportunity for High Frequency QRS analysis. *Journal of Electrocardiology*. 2016;6:3–20.
4. Malygin A.O., Doshhichin V.L. The use of omega-3-polyunsaturated fatty acids for the treatment of patients with cardiac arrhythmias. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2013;9 (1): 56–61. Russian (A.O. Малыгин, В.Л. Дошцицин Применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот для лечения больных с аритмиями сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9 (1): 56–61)
5. Mikhin V.P., Mal'ceva L.S. Effect of omakor on heart rate variability and ischemic changes in the myocardium in patients with chronic ischemic heart disease in combination with type 2 diabetes. *Archive of internal medicine*. 2013;1 (9): 25–32. Russian (Михин В.П., Мальцева Л.С. Влияние омакора на вариабельность 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): 25–32.)
6. Gogolashvili N.G. Possibilities of the preparation of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with ventricular rhythm disturbances and myocardial infarction in anamnesis. *Cardiology*. 2011;8.:28–31. Russian (Гоголашвили Н.Г. Возможности препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении больных с желудочковыми нарушениями ритма и инфарктом миокарда в анамнезе. Кардиология. 2011;8:28–31.)
7. Rozhdestvenskij D.A., Bokij V.A. Clinical pharmacology of omega-3-polyunsaturated fatty acids. *Lechebnoe delo*. 2013;2:15–23. Russian (Рождественский Д.А., Бокий В.А. Клиническая фармакология омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. Лечебное дело. 2013;2:15–23.)