

ЕСТЬ ЛИ АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ?

В. В. Ломиворотов, С. М. Ефремов, Е. А. Покушалов, А. Б. Романов,
Д. Н. Пономарев, А. М. Чернявский, А. Н. Шилова

Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения
им. академика Е. Н. Мешалкина Минздрава РФ, Новосибирск, Россия
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Are There the Antiarrhythmic Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiosurgical Patients?

V. V. Lomivorotov, S. M. Efremov, E. A. Pokushalov, A. B. Romanov,
D. N. Ponomarev, A. M. Chernyavsky, A. N. Shilova

Academician E. N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology,
Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia
15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055

Цель исследования. Проверить гипотезу о том, что периоперационное использование омега-3 полиненасыщенных жирных (О-3 ПНЖК) кислот в виде внутривенной инфузии снизит риск возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) у пациентов ИБС, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК). **Материалы и методы.** Проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование 39 пациентов. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: (1) — 18 пациентам проводили инфузию О-3 ПНЖК (Омегавен, Фрезениус Каби, Германия), начиная перед индукцией в анестезию в дозе 200 мг/кг/сут на протяжении первых суток и 100 мг/кг/сут со 2-х по 7-е сутки после операции. (2) — 21 пациент получали плацебо (Интралипид, Фрезениус Каби, Германия) в эквивалентной дозе. Первичной конечной точкой была свобода от ПОФП на протяжении 2-х лет после операции. ПОФП исследовали с использованием имплантируемого подкожно аппарата для длительного мониторинга сердечного ритма (Reveal XT, Medtronic, США). Опрос монитора проводили на 10-е сутки, 3, 6, 12 и 24 месяца после операции. **Результаты.** ПОФП наблюдалась у 4-х (19%) пациентов группы плацебо и 5 (27,8%) пациентов группы О-3 ПНЖК на 10 сутки после операции ($p=0,88$). За 2 года наблюдения ПОФП выявлена у 5 (27,8%) пациентов группы контроля и у 6 (35,3%) пациентов группы О-3 ПНЖК ($p=0,9$). Продолжительность ПОФП была ассоциирована с риском повторных госпитализаций вследствие декомпенсации сердечной недостаточности (коэффициент регрессии 0,24, стандартная ошибка 0,02, $p<0,0001$; $R^2=0,74$). **Заключение.** Результаты проведенного исследования не подтверждают эффективности периоперационного использования О-3 ПНЖК с целью профилактики ПОФП. **Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, искусственное кровообращение, шунтирование коронарных артерий, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Objective: to test the hypothesis that the perioperative use of omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω 3-PUFA) as intravenous infusion will reduce the risk of postoperative atrial fibrillation (POAF) in patients with coronary heart disease operated on under extracorporeal circulation. **Subjects and methods.** A double-blind prospective controlled study was conducted in 39 patients who were randomized into two groups: 1) 18 patients were infused with ω 3-PUFA (Omegaven, Fresenius Kabi, Germany), beginning before inducing anesthesia in a dose of 200 mg/kg/day within the first 24 hours and 100 mg/kg/day on days 2 to 7 postsurgery; 2) 21 received placebo (Intralipid, Fresenius Kabi, Germany) in the equivalent dose. The primary endpoint was freedom from POAF during 2 months after surgery. POAF was examined using a subcutaneously implanted continuous cardiac rhythm monitoring device (Reveal XT, Medtronic, USA). Monitoring readings were taken on day 10 at 3, 6, 12, and 24 months following surgery. **Results.** POAF was observed in 4 (19%) patients in the placebo group and in 5 (27.8%) in the ω 3-PUFA group on days 10 postsurgery ($p=0.88$). During 2-year follow-up, POAF was revealed in 5 (27.8%) patients in the control group and in 6 (35.3%) in the ω 3-PUFA group ($p=0.9$). The duration of POAF was associated with the risk of rehospitalizations for decompensated heart failure (regression coefficient, 0.24; standard error, 0.02; $p<0.0001$; $R^2=0.74$). **Conclusion.** The results of the study do not support the efficiency of perioperatively using ω 3-PUFA to prevent POAF. **Key words:** atrial fibrillation, extracorporeal circulation, coronary artery shunting, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-5-33-43

Адрес для корреспонденции:

Ефремов Сергей Михайлович
E-mail: sergefremov@mail.ru

Correspondence to:

Efremov Sergei Mikhailovich
E-mail: sergefremov@mail.ru

Введение

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) является одним из наиболее частых осложнений среди пациентов с ИБС, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК), частота встречаемости которого достигает 30% случаев [1–5] и вызывает значимое повышение риска тромбоэмболических осложнений и развитие сердечной недостаточности [6]. Интимные патофизиологические механизмы ПОФП точно не известны и считаются многофакторными. Так, сочетание предрасполагающих факторов (возраст, мужской пол, снижение фракции выброса левого желудочка, увеличение размеров предсердий, хронические заболевания легких, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, ревматическая болезнь сердца, генетическая предрасположенность), интраоперационных факторов (хирургия клапанов сердца, вмешательства на предсердиях, гипо- и гиперволемия, канюляция вен, гипотензия, артериальная гипертензия, воспаление, оксидативный стресс), триггеров (электролитный дисбаланс, преждевременное сокращение предсердий, дисбаланс вегетативной иннервации) ПОФП увеличивает риск развития инсульта, декомпенсированной сердечной недостаточности, продленного пребывания в палате интенсивной терапии, длительной госпитализации и отдаленной летальности [7].

Известно несколько технологий и препаратов, позволяющих снизить риск развития ПОФП в кардиохирургии [8]. При этом, использование бета-блокаторов является наиболее эффективной мерой профилактики с доказанной эффективностью [9].

В ряде исследований показаны позитивные эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (О-3 ПНЖК) на электрокардиографические характеристики сердца человека, характеризующиеся снижением частоты сердечных сокращений, замедлением атриовентрикулярной проводимости и снижением вероятности развития удлиненного интервала QT [10]. Считается, что механизм действия О-3 ПНЖК зависит от способа введения и длительности использования. Так, длительный пероральный прием О-3 ПНЖК приводит к встраиванию О-3 ПНЖК в мембраны клеток и изменению их состава, а кратковременная внутривенная инфузия жировой эмульсии О-3 ПНЖК изменяет активность ионных каналов [11].

В то время как рядом исследований продемонстрирована клиническая эффективность О-3 ПНЖК в профилактике ПОФП, другие указывают на отсутствие эффективности или даже свидетельствуют об отрицательных эффектах [12]. Calò и коллегами было показано, что прием О-3 ПНЖК способствует снижению частоты возникновения ПОФП у пациентов, прошедших аорто-коронарное шунтирование (АКШ) [12]. В работе Saravanan и коллег показано, что О-3 ПНЖК в дозе 2 г/сутки увеличивает содержание О-3 ПНЖК в ткани предсердий, однако не снижает риск развития ПОФП

Introduction

Post-operative atrial fibrillation (POAF) after coronary artery bypass grafting (CABG) is one of the most common complications occurring at an approximate rate of 30% [1–6]. The pathophysiology of POAF after cardiac surgery is not precisely known, but the mechanisms are thought to be multifactorial and include pre-disposing factors (age, male gender, decreased left ventricular ejection fraction, left atrial enlargement, chronic obstructive pulmonary disease, chronic renal failure, diabetes mellitus, rheumatic heart disease, and genetic predisposition); perioperative factors (valvular heart surgery, atrial injury and ischaemia, volume changes, venous cannulation, hypotension, volume overload, increased afterload, inflammation, and oxidative stress); and triggers (atrial premature contraction, imbalance of autonomic nervous system, and electrolyte imbalance). Previous studies have shown a significant effect of POAF on the development of stroke, congestive heart failure, and both intensive care unit and overall length of a hospital stay [7].

Numerous drugs and techniques have been shown to decrease the incidence of POAF after cardiac surgery [8]. There is strong evidence that perioperative beta-blockers are the most effective drugs in this setting [9].

It has been shown that omega-3-polyunsaturated fatty acid (O-3-PUFA) intake has a positive effect on cardiac electrocardiographic parameters in humans and is associated with a lower heart rate, slower atrioventricular conduction, and a substantially lower likelihood of prolonged QT [10]. The mechanism of action of O-3-PUFA depends on the route of administration. While long-term oral supplementation of O-3-PUFA leads to the incorporation of fatty acids into the cell membranes modifying their composition, acute intravenous infusion of emulsion of O-3-PUFA changes the activity of ion channels [11].

While some studies have shown that O-3-PUFA may play a beneficial role in POAF prevention, others indicated that O-3-PUFA are not effective and may even cause harm [12]. Calò and colleagues demonstrated that O-3-PUFA administration in patients undergoing CABG substantially reduced the incidence of POAF [12]. Saravanan and colleagues have shown that O-3PUFA in a dose of 2 g/d increased the O-3 PUFA content of the atrial tissue but did not reduce the incidence of POAF after CABG. Moreover, there appeared to be a trend towards more POAF in the O-3PUFA group despite the increased content of O-3PUFA in atrial tissue [13]. Even the longer duration of O-3PUFA treatment before the operation (4.6 g/d up to 3 weeks prior to the operation) was not effective for POAF prevention [14].

The purpose of this randomised, double-blind, placebo-controlled study was to test the hypothesis that perioperative O-3PUFA infusion is associated with a decreased incidence of POAF immediately and 2 years after CABG surgery under cardiopulmonary bypass (CPB) when assessed by performing continuous subcutaneous cardiac monitoring (CCM).

среди пациентов после АКШ. Более того, в данном исследовании отмечена тенденция в сторону большего риска возникновения ПОФП у пациентов, получавших О-3 ПНЖК [13]. Даже более длительный прием О-3 ПНЖК (по 4,6 г/сутки в течение 3 недель перед операцией) не предотвращал развитие ПОФП [14].

Целью данного рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования являлась проверка гипотезы, что периоперационное использование О-3 ПНЖК в виде внутривенной инфузии способствует снижению риска развития ПОФП как во время госпитализации, так и в отдаленном периоде (2 года), оцененная с использованием устройства для длительного мониторингирования сердечного ритма (Reveal XT®).

Материал и методы

Данное проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 10; 26/10/2010). Все исследуемые пациенты подписали информированное согласие.

На предмет удовлетворения критериям включения и исключения, скринингу подверглись госпитализированные с октября 2010 по сентябрь 2011 гг. пациенты, которым планировалась операция АКШ в условиях ИК. Критериями включения являлись: (1) — возраст старше 18 лет, (2) — планируемая операция АКШ в условиях ИК. Критериями исключения были: (1) — экстренная операция, (2) — декомпенсированная сердечная недостаточность, (3) — хроническая, персистирующая или пароксизмальная форма фибрилляции предсердий в анамнезе, (4) — гемодинамически значимый порок клапанов сердца, (5) — гиперчувствительность к исследуемому препарату, (6) — фракция выброса левого желудочка менее 35%, (7) — использование антиаритмических препаратов, кроме бета-блокаторов, (8) — внесердечная патология с ожидаемой выживаемостью менее 1 года, (9) — коагулопатия, (10) — хроническая почечная или печеночная недостаточность, (11) — хронические заболевания легких, (12) — патология щитовидной железы, (13) — плохо контролируемый сахарный диабет, (14) — наличие имплантированного электрокардиостимулятора, (15) — прием препаратов рыбьего жира, (16) — содержание триглицеридов плазмы более 3 ммоль/л, (17) — неспособность подписать информированное согласие.

Рандомизация проводилась методом запечатанных конвертов в соотношении 1:1 (О-3 ПНЖК : Плацебо). Пациентам группы исследования (О-3 ПНЖК) вводили О-3 ПНЖК по следующей схеме: 200 мг/кг/сут в течение первых 24 часов, начиная во время индукции в анестезию, и продолжали в дозе 100 мг/кг/сутки (2–7 сутки после операции). В качестве препарата О-3 ПНЖК использовали Омегавен® (Fresenius Kabi, Germany). Пациентам группы плацебо вводили жировую эмульсию Интралипид® (Fresenius Kabi, Germany) в эквивалентной суточной дозе. Инфузию препаратов производили с использованием инфузионных насосов, приготовлением шприцов для инфузии занимался независимый анестезиолог, не участвующий в лечении пациента. Всего в первые сутки пациенты получали по 2 мл/кг/сутки жировой эмульсии, а со 2-х по 7-е сутки — по 1 мл/кг/сутки, со скоростью инфузии, не превышающей 50 мг/кг/сутки. Все участники операционной бригады, реаниматологи, кардиологи и средний медицинский персонал были «ослеплены».

Все пациенты оперированы в условиях искусственного кровообращения. Пациентам выполнялось шунтирование коронарных артерий. Операции проводились с использованием стандартных анестезиологических и хирургических методик. Всем пациентам производилась полная срединная стернотомия.

Materials and Methods

This prospective double-blinded, placebo-controlled study was approved by the Local Ethics Committee (file No. 10; 26/10/2010). Written informed consent was obtained from all participants.

Consecutive patients undergoing CABG using CPB were screened between October 2010 and September 2011, against the set inclusion and exclusion criteria and invited to take part in the study. Inclusion criteria were adulthood (age >18 years) who underwent elective CABG using CPB. Exclusion criteria were: unstable angina, requiring intervention or CABG <24 h after screening; decompensated congestive heart failure; chronic, persistent, paroxysmal atrial fibrillation; uncorrected significant valvular heart disease; known hypersensitivity to the study drug; left ventricular dysfunction (ejection fraction <35%); use of antiarrhythmic drugs other than beta blockers; noncardiac illness with a life expectancy of less than 1 year; bleeding diathesis or history of coagulopathy; significant renal and liver insufficiency; significant thyroid or pulmonary disease; uncontrolled diabetes mellitus; patients with pacemakers; patients unable to provide/sign informed consent; patients currently taking marine-based omega-three fish oil supplements; and disturbances in lipid metabolism with serum triglyceride value >3 mmol/L.

Patients were enrolled by a cardiologist. Randomisation was performed by using sealed envelopes in a 1:1 ratio to O-3PUFA (200 mg/kg/day starting before anaesthesia induction for 24 hours followed by 100 mg/kg/day from postoperative day [POD] 2 to POD 7) (Omegaven®, Fresenius Kabi, Germany) or placebo (Intralipid®, Fresenius Kabi, Germany) by an independent anaesthetist, who also assigned participants to interventions and prepared identical syringes for subsequent intravenous administration by using an infusing pump. Doses of 2 mL kg⁻¹ day⁻¹ of lipids at the first day (started intraoperatively before induction to anaesthesia and infused for the next 24 hours) and 1 mL kg⁻¹ day⁻¹ of lipids from POD 2 to 7 with the infusing rate not exceeding 50 mg kg⁻¹ hr⁻¹ were administered. Thus, participants, all members of the operation team, intensivists, and cardiologists who assessed end-points during the follow-up period were blinded.

Patients received premedication with midazolam on the evening before and the morning of surgery. The anaesthesia induction was performed with fentanyl (3.0–6.0 mcg kg⁻¹) and midazolam (0.1–0.15 mg kg⁻¹). Muscle relaxation was achieved by using pipecuronium bromide (0.1 mg kg⁻¹). Anaesthesia was maintained before and after CPB by administering an intermittent injection of fentanyl (2.5–3.5 mcg kg⁻¹ hr⁻¹) and sevoflurane inhalation (1–2%). Fentanyl (2.5–3.5 mcg kg⁻¹ h⁻¹) and propofol (2–4 mg kg⁻¹ h⁻¹) were used during CPB.

Full median sternotomies were performed in all patients. The CPB circuit was primed with 500 mL of the modified gelatin (Gelofusin, BBraun, Germany), 500 mL of crystalloids, 200 mL of 10% mannitol, and 150 mL of 4.2% sodium hydrocarbonate. An initial dose of heparin (300 U kg⁻¹) was administered to achieve an activated coagulation time of 480 seconds. The nasopharyngeal temperature was maintained at 36.0–36.7°C during the entire procedure. Myocardial protection was achieved with administration of antegrade crystalloid cardioplegia (modified St. Thomas solution) at 4°C immediately after aortic cross-clamping, and was readministered at 20–25 minute intervals if needed.

A continuous cardiac monitor (Reveal XT®, Medtronic Inc., USA) was subcutaneously implanted in all patients in the parasternal area of the chest, intraoperatively after the CABG procedure²¹ [15]. The implanted device continuously classifies the heart rhythm of the patient²². This classification is made through the analysis of the beat-to-beat variability of cardiac cycles on a 2-min electrocardiogram (ECG) strip. The device stores the amount of atrial fibrillations (AFs) per day (daily AF burden, hours in AF in 1 day) and the AF burden of the overall follow-up period, defined as the percentage of time in AF (AF%).

Original investigations

мия. На фоне системной гепаринизации, после канюляции правого предсердия и восходящей аорты начинали ИК. Объемную скорость ИК поддерживали из расчета 2,5 л/мин/м² и системное артериальное давление не менее 60 мм рт. ст. с применением методики альфа стат. Использовали антеградную кристаллоидную фармакоологовую кардиоплегию с высоким содержанием калия. После операции все пациенты переводились в палату интенсивной терапии. Отключение пациентов от искусственной вентиляции легких производили на фоне стабильной гемодинамики, отсутствия признаков кровотечения и адекватных гомеостатических показателей.

Имплантацию осуществляли аппаратом длительного мониторингирования сердечного ритма (Reveal XT) подкожно в парастеральную область интраоперационно после основного этапа операции [15]. Кардиомонитор вел постоянную запись и интерпретацию ритма сердца. Данная интерпретация основана на анализе вариабельности сердечного ритма на 2-х минутном отрезке ЭКГ. Кардиомонитор сохраняет информацию об общем количестве эпизодов ФП за сутки, а также общий процент времени, в течение которого у пациента наблюдалась ФП за весь период наблюдения, начиная с момента последнего опроса аппарата (ФП%).

Первичной конечной точкой явилась свобода от ФП на протяжении 2-х лет после операции. ФП диагностировалась на основании следующих критериев: (1) любой эпизод ФП, продолжительностью более 30 секунд первые 10 дней после операции или (2) ФП%>0,5%, что соответствует >3,6 часам ФП за 1 месяц [16]. Опрос кардиомонитора проводили на 10 суток, 3, 6, 12 и 24 месяца после операции. Следует отметить, что информация, полученная с использованием кардиомонитора, не влияла на тактику лечения пациентов.

Вторичными конечными точками были: (1) — тропонин I, (2) — С-реактивный белок, (3) — интерлейкин 6 (ИЛ 6), (4) — интерлейкин 10 (ИЛ 10), мозговой натрийуретический пептид (BNP), предсердный натрийуретический пептид (pro-ANP). С целью анализа данных параметров забор крови производился из периферической вены на следующих этапах: (1) — перед анестезией, (2) — 30 минут после ИК, (3) — часов после ИК, (4) — 24 часа после операции, (5) — 48 часов после операции. Анализировались все тяжелые сердечно-сосудистые осложнения (смерть вследствие патологии сердечно-сосудистой системы, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, повторные операции реваскуляризации миокарда, тяжелые нарушения ритма сердца, нарушения мозгового кровообращения, операции реваскуляризации периферических артерий).

При расчете числа пациентов, необходимого для подтверждения/опровержения выдвинутой гипотезы, была принята частота ПОФП в общей популяции 32% [1] и ошибка первого типа 10%. Установлено, что 148 пациентов необходимо обследовать для выявления снижения частоты ПОФП до 15% с мощностью 80%. Было запланировано три промежуточных анализа. Первый, второй и третий анализ были запланированы по мере 25, 50 и 75% набора пациентов, соответственно. Исследование было приостановлено на 2 года, когда в результате первого промежуточного анализа была выявлена большая частота ПОФП в группе исследования на этапе 10 дней после операции. По истечении двух лет дальнейший набор пациентов признан бессмысленным и исследование окончательно прекращено, поскольку данная тенденция сохранялась в отдаленном периоде. Количественные данные представлены как среднее (стандартное отклонение) или медиана (межквартильный интервал — разность между третьим и первым квартилями выборки). Качественные признаки представлены количеством пациентов с указанием процента (%). С целью анализа межгрупповых различий вероятности свободы от ПОФП построены кривые Каплана Майера и проведен log-rank test. Сравнительный анализ независимых переменных, имеющих нормальное распределение, проводили с использованием *t*-теста и теста Манн-Уитни в случаях, если распределение не было нормальным. Для сравнения зависи-

The primary end-point was freedom of AF or other atrial arrhythmias in the 2-years follow-up period. AF was defined according to the following criteria: (1) any episode of AF lasting more than 30 seconds 10 days after surgery or (2) AF burden >0.5%, which equals >3.6 hours of arrhythmia in 1 month²³ [16]. CCM provides stored cumulative data covering the entire period up to the time of inquiry. Data from CCM was collected on POD 10, and at 3, 6, 12, and 24 months. It should be noted that the data obtained from CCM were not used for clinical judgment. All patients with clinically apparent AF received amiodarone during hospitalisation and at least 3 months after cardioversion.

Secondary end-points included concentrations of cardiac Troponin I, C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 10, brain natriuretic peptide (BNP), and pro-atrium natriuretic peptide (pro-ANP). Blood for biochemical measurements was sampled from the peripheral vein at the following stages: (1) prior to anaesthesia; (2) 30 minutes post-CPB; (3) 6 h post-CPB; (4) 24 h after surgery; and (5) 48 h after surgery. BNP and pro-ANP were assessed (1) prior to anaesthesia and (2) 24 h after surgery. All adverse cardiovascular events (cardiovascular death, myocardial infarction, unstable angina, revascularisation, severe arrhythmias, fatal/nonfatal cerebrovascular accident, peripheral arterial revascularisation procedure) were also analysed. Cardiovascular death was defined as death resulting from an acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, stroke, dysrhythmia unrelated to sudden cardiac death, pulmonary embolism, and cardiovascular intervention. Myocardial infarction was defined based on the presence of two or more of the following criteria: 1) cardiac chest pain; 2) ECG showing pathological Q waves in at least 2 leads; ST-T wave changes consistent with non-Q-wave infarction; or loss of R waves; and 3) presence of elevated Troponin I, total creatine kinase, MB fraction of creatine kinase, and its ratio to total creatine kinase. Unstable angina was defined based on the following criteria: 1) accelerating pattern of angina with decreased exercise capacity; 2) evidence of myocardial ischaemia on ECG, myocardial scintigraphy, stress echocardiography, MRI, or angiography; and 3) no evidence of acute myocardial infarction. Revascularisation was defined as any coronary revascularisation procedure (CABG or percutaneous coronary intervention). Severe arrhythmias were defined as any clinically apparent heart rhythm disturbance (sick sinus syndrome, atrio-ventricular block requiring temporary electrocardiostimulation or further implantation of an electrocardiostimulator, ventricular tachycardia, and ventricular fibrillation) that developed after the surgery. Cerebrovascular accident was defined as transient ischaemic attack or stroke (ischaemic or haemorrhagic). Peripheral arterial revascularisation procedures were defined as procedures designed to improve peripheral blood flow (dissection repair, embolectomy, thrombectomy, atherectomy, angioplasty, or stent placement).

Based on the estimated event rate (AF) of 32% [1] and type I error of 10%, a sample size of 148 was calculated to provide 80% power to detect a reduction in the event rate to 15%. Three interim analyses were planned before the final analysis. The first, second, third, and fourth analysis were to be conducted when 25%, 50%, and 75% of patients were recruited. The Pocock method [24] was used to maintain the overall type I error rate for 2-sided comparison of treatment differences at 10%, with a nominal p-value for significance of 0.025. The final analysis is referred to a nominal significance level of 0.1. The study was suspended when the first interim analysis showed higher incidence of events in the intervention group at 10 days of follow-up and terminated due to futility when this trend was supported at the 2-year follow-up. Quantitative data are presented as either mean (standard deviation [SD]) or median (interquartile range [IQR]). Frequencies are presented as numbers (%) within a relevant category. Kaplan-Meier curves were obtained to describe probability of freedom from AF in the study groups, which were compared by using the log-rank test. Comparative analyses of data were performed by using the *t*-test for independent samples where relevant assumptions (i.e., normal distribution and roughly the same variance in both groups) were considered as valid;

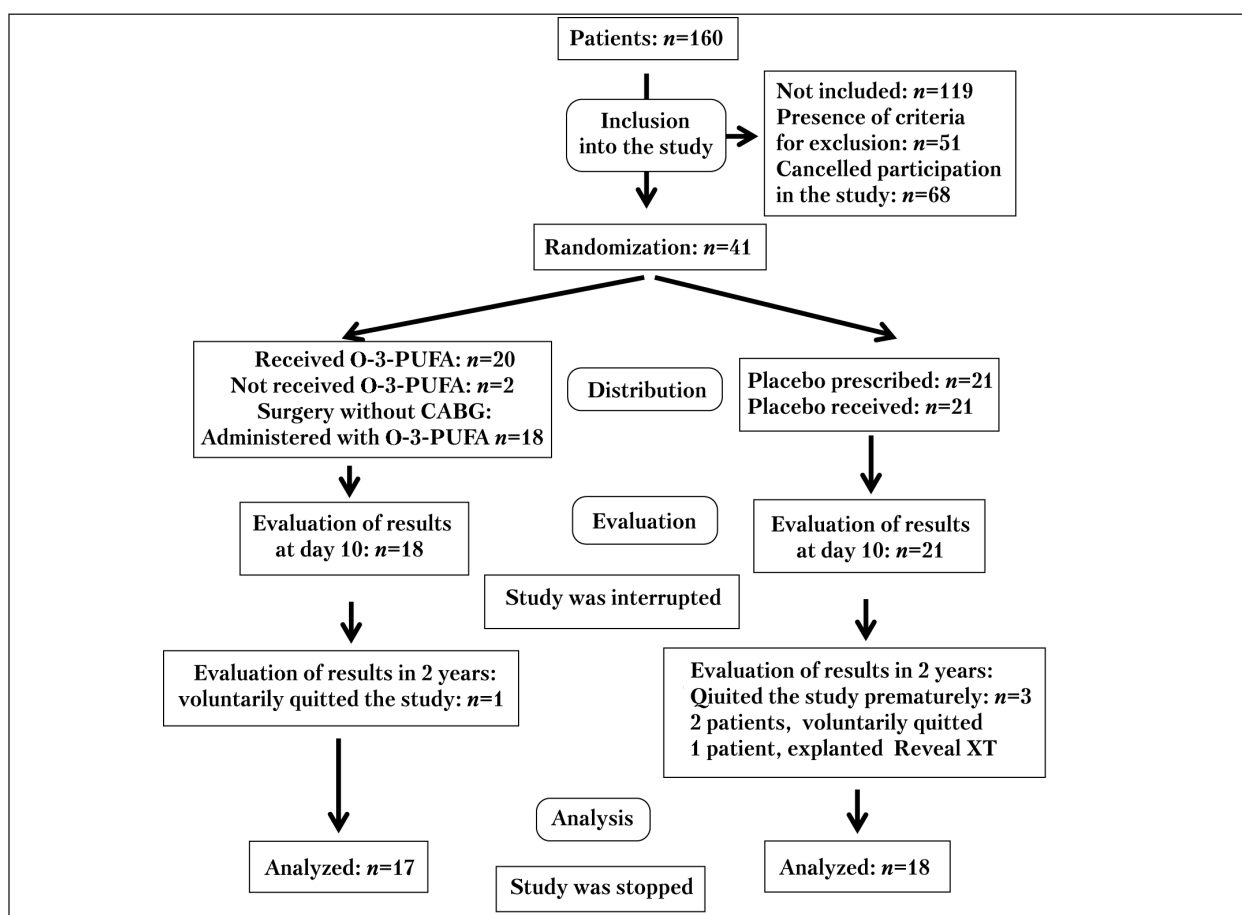


Рис. 1. Динамика набора пациентов.

Fig. 1. Flow diagram.

Note (примечание). Patients — больные; Inclusion in the study — включение в исследование; Randomization — рандомизация; Not included — не включены; Presence of criteria for exclusion — наличие критериев исключения; Cancelled participation in the study — отказ от участия; PUFA (ПНЖК) — Polyunsaturated fatty acids (полиненасыщенные жирные кислоты); CABG (АКШ) — Coronary artery bypass surgery (аорто-коронарное шунтирование); Received O-3-PUFA — получали О-3 ПНЖК; Not received O-3-PUFA — не получили О-3 ПНЖК; Surgery without CABG — операция без искусственного кровообращения; Administered with O-3-PUFA — получили О-3 ПНЖК; Distribution — распределение; Placebo prescribed — назначено плацебо; Placebo received — получавшие плацебо; Evaluation of results on day 10 — оценка результатов на 10 день; Evaluation — оценка; Study was interrupted — исследование приостановлено; Evaluation of results in 2 years: voluntarily quitted the study — оценка результатов за 2 года: добровольно преждевременно прекратили участие; Quitted the study prematurely — преждевременно прекратили участие; Voluntarily quitted — добровольный отказ; explanted Reveal XT — удаление монитора Reveal XT; Analyzed — анализировано; Analysis — анализ; Study was stopped — исследование прекращено.

мых переменных использовали тест Вилкоксона или тест Фридмана при анализе множественных сравнений. Сравнительный анализ качественных признаков проводили с использованием теста «хи-квадрат». Однофакторный анализ логистической регрессии проведен с целью оценки прогностической значимости переменных. Коэффициент регрессии использован с целью анализа степени взаимосвязи между двумя переменными. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0.05. Статистический анализ проведен с использованием лицензионной программы MedCalc Statistical Software 12.7.4 (MedCalc Software, Belgium).

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 39 пациентов (18 пациентов в группе О-3 ПНЖК и 21 пациент в группе плацебо) (рис. 1). Биохимические параметры и клинические характеристики течения послеоперационного периода во время госпитализации анализи-

the Mann-Whitney test was used otherwise (the assumption of the same distribution in both samples was assessed with the D'Agostino-Pearson test). For comparisons of paired related samples, the Wilcoxon test was used. The Friedman test was used for testing the difference between several related samples. Qualitative characteristics were compared by using the Chi-squared test. Univariate logistic regression analysis was performed to assess the prognostic value of variables on dichotomous outcome. A correlation coefficient was used to analyse the degree of association between two variables. A P-value <0.05 was considered statistically significant. For statistical analysis, MedCalc Statistical Software 12.7.4 (MedCalc Software, Belgium) was used.

Results and Discussion

In total, 39 patients who received an intervention were included in the study (18 patients in O-3-PUFA group and 21 patients in placebo group) (Figure 1). Biochemical parameters and characteristics of hospital course were analysed among all patients. After hospital discharge during the 2-year

Original investigations

Таблица 1. Демографические характеристики исследуемых пациентов
Table 1. Demographic characteristic of studied cohort

Parameters	Value of indicators in the groups		
	O-3-PUFA	Placebo	P-value
N	18	21	
Female	1 (5.5%)	1 (4.7%)	0.54
Age, years	61 (6)	58 (7)	0.13
BMI, kg/m ²	28.7 (6.8)	27.8 (5.4)	0.68
LVEF, %	62 (8)	62 (9)	0.93
Myocardial infarction	9 (50%)	12 (57%)	0.79
EuroScore	3 (1)	3 (1)	0.8
CPB time, min	63 (13)	64 (22)	0.85
Aortic cross-clamp, min	37 (11)	37 (13)	0.88

Note (примечание). Parameters — показатели; Value of indicators in the groups — значения показателей в группах; Placebo — плацебо (группа сравнения); Female — женщины; Age, years — возраст, годы; Myocardial infarction — инфаркт миокарда; EuroScore — система для оценки оперативного риска; Aortic cross-clamp, min — время окклюзии аорты, мин; O-3-PUFA — omega 3 polyunsaturated fatty acids (омега 3 полиненасыщенные жирные кислоты); BMI — body mass index (индекс массы тела); LVEF — left ventricle ejection fraction (фракция выброса левого желудочка); CPB — cardiopulmonary bypass time (время искусственного кровообращения). Data presented as median (IQR) or number of patients (%) [данные представлены как медиана (межквартильный интервал) или количество пациентов (%)].

рованы у всех пациентов. После выписки из стационара 4 пациента выбыли из исследования, трое отказались от дальнейшего участия в исследованиях, и у одного кардиомонитор был эксплантирован на третий месяц после выписки вследствие инфекционных осложнений.

Достоверных межгрупповых различий демографических характеристик исследуемых пациентов обнаружено не было (табл. 1). Однако отмечена тенденция к большей частоте приема β -блокаторов перед операций в группе О-3 ПНЖК. Так, на момент госпитализации β -блокаторы получали 16 (89%) пациентов группы О-3 ПНЖК и 12 (57%) пациентов группы плацебо ($p=0,07$).

На 10 сутки ПОФП была зарегистрирована у 5-и (27,8%) пациентов группы О-3 ПНЖК и у 4-х (19%) пациентов, получивших плацебо. На этапе 3 месяцев ПОФП встречалась у 5-и (29,4%) и 4-х (22,2%) пациентов, 6 месяцев — у 6-и (35,3%) и 5-и (27,8%) пациентов групп О-3 ПНЖК и плацебо, соответственно. На этапах 12-ти и 24-х месяцев частота развития ПОФП оставалась прежней (рис. 2). Достоверных межгрупповых различий не обнаружено ($p=0,64$), однако сохранялась тенденция большей вероятности развития ПОФП в группе пациентов, получивших О-3 ПНЖК.

В таблице 2 представлена динамика частоты развития ФП, среди всех пациентов, достигших конечной точки исследования (ПОФП).

Следует подчеркнуть, что у всех пациентов с ПОФП, возникшей в течение первых 10 дней после операции, отмечались повторные эпизоды ФП на последующих этапах исследования, а у 6-и пациентов ФП явилась причиной повторных госпитализаций по причине аритмогенной декомпенсации сердечной недостаточности. Согласно анализу логистической регрессии, впервые возникшая ФП в течение 10 дней после операции является достоверным предиктором повторных госпитализаций (ОШ 78; 95% ДИ, 6–1008; $p=0,0008$). Более того, в соответствии с регрессионным анализом показатель среднего % ФП за 2 года обладал прогностическим значением.

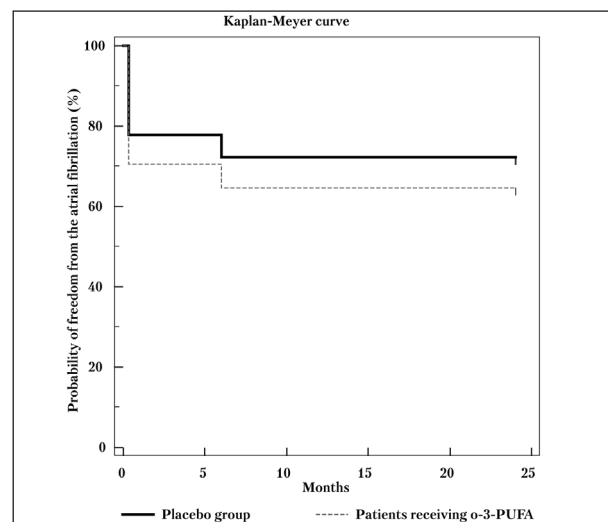


Рис. 2. Кривая Каплан Майера для фибрилляции предсердий
Fig. 2. Kaplan — Maier curve for fibrillation

Note (примечание). Kaplan — Maier curve atrial fibrillation — Кривая Каплан — Майера; Probability of freedom from the atrial fibrillation — вероятность свободы при фибрилляции предсердий; Placebo group — группа плацебо; Months — месяцы; AF — фибрилляция предсердий; Patients receiving 3-PUFA — больные получавшие омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

follow-up period, 4 patients were lost to follow-up. Three patients withdrew from the study, and in 1 patient, Reveal XT was explanted 3 months after discharge due to infectious complications. It should be noted that more than 50% of the patients who met inclusion criteria refused to participate. The reason in most cases was that low-risk patients without a history of arrhythmia were reluctant for CCM implantation and having an implanted foreign device for 2 years after the operation. The demographic characteristics of participants and patients who refused to participate were comparable.

There was no significant difference in the demographic characteristics of patients (Table 1). However, more patients in the O-3PUFA group were treated with beta blockers preoperatively.

At 10 days after surgery, 5 (27.8%) and 4 (19%) patients presented AF in the O-3PUFA group and control

Таблица 2. Процент фибрилляций предсердий (ФП) за 2-х летний период наблюдения
Table 2. Atrial fibrillation (AF) burden and complications during follow up period

Cases	AF burden (%)					Events of readmission due to heart failure caused by AF (N)
	0–3 months	3–6 months	6–12 months	12–24 months	Mean (24 months)	
1	0	0.5	0.1	0.1	0.4	0
2	7.4	8.2	6.7	9.7	8	4
3	5.2	6.7	8.4	12.2	8.1	5
4	17.4	20.5	32.2	52.7	30.7	6
5	1.2	2.4	3.2	2.1	2.2	1
6	2.6	1.4	2.2	3.7	2.5	2
7	0.6	1.2	0.8	2.5	1.3	2
8	1.2	0.6	1.4	0.6	0.9	0
9	0	1.1	0.8	0.2	0.4	0
10	0.1	0.1	1.4	0.4	0.5	0
11	0.8	0.2	0.1	1.2	0.6	0

Note (примечание). AF (ФП) — atrial fibrillation (фибрилляция предсердий); AF burden (%) — percentage of time in AF (AF%) — общий процент времени ФП за указанный период; Cases — случай; Months — месяцы; Events of readmission due to heart failure caused by AF (N) — количество повторных случаев госпитализации вследствие ФП; Mean (24 months) — среднее число за 24 месяца.

тической значимостью по отношению к риску повторных госпитализаций вследствие сердечно-сосудистой патологии (коэффициент регрессии = 0,24, стандартная ошибка 0,02, $p < 0,0001$; $R^2 = 0,74$). Среди прочих причин повторных госпитализаций были: преходящее нарушение мозгового кровообращения (группа плацебо, 1 пациент; 8%) и острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (группа плацебо, 1 пациент; 30,7%). Летальных случаев зарегистрировано не было.

Межгрупповых различий вторичных конечных точек также не обнаружено (табл. 3). Клинические характеристики течения послеоперационного периода также достоверно не различались. Время ИВЛ составило 6 (2) часа в группе О-3 ПНЖК и 6 (3) часа в группе плацебо ($p = 0,44$), длительность пребывания в палате интенсивной терапии составила 2 (1) и 2 (1) день ($p = 0,97$), а срок госпитализации — 18 (5) и 19 (7) дней ($p = 0,56$) в группах О-3 ПНЖК и плацебо, соответственно. Инфекционных осложнений за время госпитализации не зарегистрировано. Также не было зарегистрировано ни одного случая развития послеоперационного кровотечения — одного из возможных нежелательных эффектов О-3 ПНЖК. На момент выписки у всех пациентов ритм сердца был синусовым.

Несмотря на то что межгрупповые различия частоты развития ПОФП у исследуемых пациентов не достигали статистической достоверности, исследование было преждевременно прекращено. Учитывая тенденцию к большей частоте ПОФП среди пациентов, получавших О-3 ПНЖК, и достоверную взаимосвязь между развитием ПОФП и риском сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном послеоперационном периоде, дальнейший набор пациентов признан неэтичным.

Наши данные противоречат исследованию Heidt и коллег [17], согласно которым инфузия О-3

group, respectively. At 3 months after surgery, 5 (29.4%) and 4 (22.2%) patients presented AF in the O-3PUFA and control groups, respectively. At 6 months, 6 (35.3%) and 5 (27.8%) patients presented AF in each group, respectively; at 12 and 24 months the numbers remained the same (Figure 2). There was no significant difference between the 2 curves ($p = 0.64$), however, there was trend towards higher probability of AF in the O-3PUFA group.

AF burden among all patients who developed AF and events of readmission are presented in Table 2. It should be noted that among all patients with new-onset AF during 10 days after surgery (9 patients), AF reoccurred at subsequent points of follow-up and caused readmission due to AF and heart failure in 6 (17%) patients. Thus, new-onset AF during 10 days after surgery significantly predicted readmissions (odds ratio, 78; 95% CI, 6–1008; $p = 0.0008$) according to univariate logistic regression analysis. Furthermore, according to regression analysis, time spent in AF (mean AF burden in 2 years) predicted risk of cardiovascular hospitalisation at 2-years follow-up (regression coefficient estimate = 0.24, standard error 0.02, $p < 0.0001$; $R^2 = 0.74$). Among other reasons of cardiovascular hospitalisations were transient ischaemic attacks (TIA) (placebo group, 1 patient; mean 2-year AF burden, 8%) and stroke (placebo group, 1 patient; mean 2-year AF burden, 30.7%). There was no mortality during the 2-year follow-up.

Intergroup differences in secondary end-points were not found (Table 3).

No infectious complications occurred during hospitalisation. No event of bleeding, which is one of possible side effects of O-3-PUFA administration, was detected. All patients were discharged in sinus rhythm.

Even though the difference in the incidence of POAF between both groups was not statistically significant, the study was prematurely terminated in presence of a tendency towards a higher rate of this adverse event in the intervention

Original investigations

Таблица 3. Лабораторные данные
Table 3. Laboratory parameters

Parameters		Value of indicators on the stages of investigation						
		<i>n</i>	baseline	end of operation	6 hour	1 POD	2 POD	<i>p</i> -value
Cortisol, nmol/l	O-3-PUFA	18	195 (96)	746 (250)	1078 (380)	524 (175)	390 (134)	<0.0001*
	Placebo	21	178 (99)	690 (188)	1148 (350)	481 (176)	323 (105)	<0.0001*
cTn I, ng/ml	O-3-PUFA	18	0.003 (0.01)	0.88 (0.81)	2.22 (2.45)	2.5 (1.95)	1.24 (1.85)	<0.0001*
	Placebo	21	0.01 (0.01)	1.06 (1.55)	2.53 (2.93)	1.6 (1.35)	0.92 (1.1)	<0.0001*
CRP, mg/l	O-3-PUFA	18	0.47 (0.06)	0.44 (0.1)	0.74 (0.8)	9.6 (3)	15 (4.7)	<0.0001*
	Placebo	21	0.49 (0.22)	0.48 (0.12)	1.44 (1.19)	9 (3)	14.8 (5.2)	<0.0001*
IL-6, pg/ml	O-3-PUFA	18	0.6 (1.21)	24.8 (17.7)	26.4 (15.2)	20.8 (16.2)	16.6 (14)	<0.0001*
	Placebo	21	0.58 (0.69)	27.3 (63.6)	29.6 (22.3)	22.7 (16.3)	24.2 (21)	<0.0001*
IL-10, pg/ml	O-3-PUFA	18	2.7 (1.2)	17.9 (22.8)	2.1 (1.87)	1.94 (1.3)	2.7 (1.25)	0.0007*
	Placebo	21	3.3 (2.7)	45.6 (46.4)	2.89 (0.84)	2.6 (1.5)	3.5 (2.87)	0.0008*
BNP, fmol/ml	O-3-PUFA	18	74.2 (87.8)			435 (236)		0.0001#
	Placebo	21	57.5 (100)			437 (291)		0.0002#
Pro-ANP, nmol/l	O-3-PUFA	18	2.81 (1.61)			4.25 (2.46)		0.001#
	Placebo	21	3 (1.9)			5 (2.36)		0.003#

Note (примечание). Parameters — показатели; Value of indicators on the stages of investigation — значения параметров на этапах исследования; Cortisol — кортизол; cTn I — cardiac troponin I (тропонин I); CRP — C reactive protein (С-реактивный белок); IL — interleukin (интерлейкин); BNP — brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид); Pro-ANP — pro-atrial natriuretic peptide (предсердный натрийуретический пептид); O-3-PUFA — omega 3 polyunsaturated fatty acids; POD — postoperative day. Data are presented as median (IQR) (данные представлены как медиана (межквартильный интервал); Baseline — до операции; End of operation — в конце операции. * — Friedman test (Тест Фридмана); # — Wilcoxon test (Тест Вилкоксона). No intergroup differences found of all parameters at any stage of study (Mann-Whitney test) (достоверных межгрупповых различий на всех этапах исследований не обнаружено).

ПНЖК достоверно уменьшала риск развития ПОФП после операций АКШ и сокращала время пребывания в палате интенсивной терапии (ПИТ) и срок госпитализации. В упомянутом исследовании инфузию О-3 ПНЖК начинали за 12 часов до операции и продолжали до момента перевода пациента из реанимации. Авторы использовали постоянный мониторинг сердечного ритма в отделении реанимации и стандартную 12-канальную ЭКГ ежедневно после перевода пациента из реанимации. Учитывая, что срок пребывания в ПИТ пациентов группы О-3 ПНЖК составлял в среднем 4 суток (7 суток в группе контроля), случаи бессимптомной ФП после перевода из реанимации могли быть не выявлены. В нашем исследовании мы использовали высокочувствительную методику постоянного мониторинга сердечного ритма [14]. Кроме того, инфузия О-3 ПНЖК или плацебо проводилась до 7-х суток после операции.

Имеются данные о том, что О-3 ПНЖК могут иметь проаритмогенный эффект. Saravanan и коллегами было продемонстрировано, что прием О-3 ПНЖК в дозе 2 г/сутки на протяжении 5 дней перед операцией не снижает риск возникновения ПОФП. Более того, в упомянутом исследовании отмечена тенденция к большей частоте возникновения ПОФП у пациентов, получавших О-3ПНЖК несмотря на большее содержание О-3 ПНЖК в ткани предсердий [12].

Возможные объяснения, почему О-3 ПНЖК не предотвращают ПОФП, существуют. Так, механизмы развития ПОФП после кардиохирургических вмешательств многофакторны и до конца не изучены [6], а эффективность О-3 ПНЖК может зависеть от исходного содержания О-3 ПНЖК в ткани сердца или плазме крови [18].

group; therefore, continuation of the study was considered unethical. Consequently, we have found that the patients with new-onset POAF are at high risk of recurrence of this complication which is associated with increased morbidity.

Our data are opposite to that of Heidt and colleagues [17] who showed that perioperative intravenous infusion of O-3-PUFA significantly reduces the incidence of POAF after CABG and leads to a shorter stay in the intensive care unit (ICU) and in the hospital. In that study the infusion of O-3-PUFA was started at least 12 hours before CABG surgery and continued until transfer from the ICU to a normal ward. The authors used continuous rhythm monitoring in the ICU, and standard 12-lead ECG was also performed daily until transfer from the ICU. Taking into account that patients in the intervention group spent an average of 4 days in the ICU (versus 7 days in the control group) the occurrence of silent POAF in the normal ward may have been missed. In our study, we used precise subcutaneous implantable monitoring which allowed continuous rhythm monitoring for long time periods with high sensitivity [14]. Moreover, the O-3-PUFA/placebo infusion was continued until the seventh POD.

Saravanan and colleagues have shown that O-3-PUFA given at a dose of 2 g/d for 5 days before surgery did not reduce the incidence of POAF. Moreover, there appeared to be a trend towards more POAF in the O-3-PUFA group despite the increased content of O-3-PUFA in atrial tissue [12].

There are several possible explanations why O-3-PUFA may fail to prevent POAF in cardiac patients. Firstly, the underlying mechanisms involved in POAF development are multifactorial and are, for the moment, far from being elucidated [6]. Moreover, with the possible exception of patients with very low pre-treatment plasma docosahexaenoic acid, O-3-PUFAs have no efficacy against perioperative AF [18].

Другой важной находкой представленного исследования явилась достоверная взаимосвязь между впервые возникшей ПОФП и тяжелыми сердечно-сосудистыми осложнениями в отдаленном периоде вследствие высокого риска рецидива ФП. В большом популяционном исследовании, включившем пациентов, прошедших АКШ, впервые возникшая ПОФП была ассоциирована с увеличением отдаленной летальности, в основном вследствие эмболических осложнений [7]. Существенным ограничением упомянутого исследования является методика диагностики ФП, позволившая выявить только 18,5% пациентов с ФП. Так, ФП диагностировали, если пациенту проводилась медикаментозная, или электроимпульсная кардиоверсия. Вероятно, что более короткие эпизоды ФП не были выявлены и не вошли в статистический анализ причин летальности.

Настоящее исследование не лишено ограничений. Во-первых, в исследование включены пациенты низкого хирургического риска, что не позволяет экстраполировать полученные данные на пациентов более тяжелой категории. Во-вторых, инфузию О-3 ПНЖК начинали непосредственно перед операцией, и пациенты не получали насыщающую дозу О-3 ПНЖК. Однако мы считаем наш протокол исследования наиболее реализуемым в рутинной клинической практике, так как пациенты низкого риска как правило госпитализируются в стационар не ранее чем за 1 день до операции. В-третьих, число пациентов, получавших бета-блокаторы перед операцией, имело тенденцию к росту в группе О-3 ПНЖК, чем в группе контроля (89 и 57%). Несмотря на то что бета-блокаторы признаны наиболее эффективной мерой профилактики ПОФП, более частое их использование не способствовало снижению ПОФП в группе О-3 ПНЖК. Технология длительного мониторинга сердечного ритма является многообещающей, однако все еще слишком дорогостояща для рутинного использования.

Взяв за основу полученные в настоящем исследовании данные, был произведен расчет размера выборки, необходимой для достоверного подтверждения полученных результатов. Установлено, что в каждой группе будет необходимо исследовать 628 пациентов, чтобы подтвердить различия с мощностью 80 и 5% вероятностью альфа ошибки.

Таким образом, настоящим исследованием не подтверждены антиаритмические эффекты О-3 ПНЖК как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационных периодах. %ФП достоверно ассоциирован с развитием осложнений в отдаленном послеоперационном периоде. Полученные данные актуализируют последующие исследования, посвященные роли ПОФП в развитии отдаленных осложнений и методов их профилактики.

Another important finding of our study was that early new-onset POAF was associated with significant morbidity (cerebrovascular events, readmission to the hospital due to AF and heart failure) 2 years after the operation due to the high risk of reoccurrence of AF. In the large cohort of patients from the Society of Thoracic Surgeons Database (STS), undergoing isolated CABG, new-onset POAF was associated with greater long-term mortality, mainly due to embolic events [7]. One of the main limitations of this study was that the STS database defines AF as requiring specific therapy such as medication or cardioversion, therefore the overall rate of POAF was 18.5%. The authors hypothesised that shorter episodes of AF for which the therapy was not administered would not have been classified and would have been excluded from the analysis. Moreover, the authors did not address whether the increase in long-term mortality was attributed to the reoccurrence of AF.

Our study carries numerous limitations. Firstly, we included low-risk patients for the development of POAF, thus our findings could not be extrapolated to high-risk patients scheduled for myocardial revascularisation. Secondly, we started the fish oil infusion after the induction of anaesthesia, therefore the longer duration of the drug before the operation might have influenced the results of the study. As it is hospital policy to admit low-risk patients only 1 day before surgery, a longer duration of fish oil infusion was not possible. Thirdly, the number of patients receiving preoperative beta-blockers tends to be higher in the fish oil group than in the control group (89% vs. 57%). Although the use of preoperative beta-blockage is considered to be the most effective strategy to reduce the incidence of POAF, this fact did not contribute to the decrease of POAF in the fish oil group in our study. Finally, the relatively small number of patients did not allow us to perform multivariate analysis to identify perioperative risk factors of POAF. Although the technology of subcutaneous ECG monitoring seems to be very promising, it is still too expensive to be introduced into routine clinical practice. Moreover, present study was terminated early due to futility. Considering the tendency towards higher incidence of POAF among patients receiving O-3PUFA, based on the results of the first interim analysis, 628 patients per group will need to be recruited to detect the difference with a power of 80% and 5% error rate.

Future studies should focus on the category of high-risk cardiac patients in whom the clear benefit of O-3PUFA may be identified.

Identifying the relationship between POAF burden and major adverse cardiac events after an operation will help to decide on the effective strategy to improve patient outcome and decrease the rate of readmissions.

In conclusion, O-3-PUFA infusion failed to prevent the occurrence of new-onset AF immediately after the operation or AF burden in patients 2 years after CABG surgery. The AF burden at the 2-year follow-up significantly predicts adverse outcomes. These findings call for further studies of the role of new-onset POAF in the development of complications and methods to prevent them.

Original investigations

Литература

1. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C., Ramsay J., Duke P., Mazer C.D., Barash P.G., Hsu P.H., Mangano D.T.; Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004; 291 (14): 1720–1729. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.14.1720>. PMID: 15082699
2. Карпун Н.А., Мороз В.В. Общая анестезия при хирургическом лечении ишемической болезни сердца. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 126–132.
3. Востриков В.А., Горбунов Б.Б. Отечественная история дефибриляции сердца. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 63–68.
4. Востриков В.А. Эффективность и безопасность электрической дефибрилляции желудочков сердца: эксперимент и клиника. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 79–87.
5. Долгих В.Т., Епифанов В.Г. Лечение фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе: клинико-экономические аспекты. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 24–30.
6. Артеменко С.Н., Романов А.Б., Шабанов В.В., Стенин И.Г., Елесин Д.А., Якубов А.А., Стрельников А.Г., Покушалов Е.А. Оценка проаритмогенных эффектов после различных методик радиочастотной катетерной абляции фибрилляции предсердий. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2013; 1: 33–37.
7. El-Chami M.F., Kilgo P., Thourani V., Lattouf O.M., Delurgio D.B., Guyton R.A., Leon A.R., Puskas J.D. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (13): 1370–1376. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.058>. PMID: 20338499
8. Burgess D.C., Kilborn M.J., Keech A.C. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (23): 2846–2857. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl272>. PMID: 17015402
9. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association; European Society of Cardiology; Heart Rhythm Society, Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A., Estes N.A., Ezekowitz M.D., Jackman W.M., January C.T., Lowe J.E., Page R.L., Slotwiner D.J., Stevenson W.G., Tracy C.M., Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S., Crijns H.J., Curtis A.B., Ellenbogen K.A., Halperin J.L., Le Heuzey J., Kay G.N., Lowe J.E., Olsson S.B., Prystowsky E.N., Tamargo J.L., Wann L.S. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 127 (18): 1916–1926. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e318290826d>. PMID: 23545139
10. Mozaffarian D., Prineas R.J., Stein P.K., Siscovick D.S. Dietary fish and n-3 fatty acid intake and cardiac electrocardiographic parameters in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (3): 478–484. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.048>. PMID: 16875972
11. Billman G.E. The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiac rhythm: a critical reassessment. *Pharmacol. Ther.* 2013; 140 (1): 53–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.05.011>. PMID: 23735203
12. Calò L., Bianconi L., Colivicchi F., Lamberti F., Loricchio M.L., de Ruvo E., Meo A., Pandolfi C., Staibano M., Santini M. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (10): 1723–1728. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.079>. PMID: 15893193
13. Saravanan P., Bridgewater B., West A.L., O'Neill S.C., Calder P.C., Davidson N.C. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010; 3 (1): 46–53. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.109.899633>. PMID: 20042769
14. Farquharson A.L., Metcalf R.G., Sanders P., Stuklis R., Edwards J.R., Gibson R.A., Cleland L.G., Sullivan T.R., James M.J., Young G.D. Effects of dietary fish oil on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108 (6): 851–856. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.04.036>. PMID: 21762871
15. Hindricks G., Pokushalov E., Urban L., Taborsky M., Kuck K.H., Lebedev D., Rieger G., Pürerfellner H.; XPECT Trial Investigators. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010; 3 (2): 141–147. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.109.877852>. PMID: 20160169
16. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G., Artyomenko S., Tiurov A., Shirokova N., Karasov A. Use of an implantable monitor to detect arrhythmia recurrences and select patients for early repeat catheter ablation for atrial fibrillation: a pilot study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2011; 4 (6): 823–831. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.111.964809>. PMID: 21930653
17. Heidt M.C., Vician M., Stracke S.K., Stadlbauer T., Grebe M.T., Boening A., Vogt P.R., Erdogan A. Beneficial effects of intravenously adminis-

References

1. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C., Ramsay J., Duke P., Mazer C.D., Barash P.G., Hsu P.H., Mangano D.T.; Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004; 291 (14): 1720–1729. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.14.1720>. PMID: 15082699
2. Karpun N.A., Moroz V.V. Obshchaya anesteziya pri khirurgicheskome lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Obshchaya Reanimatologiya*. [General anesthesia in the surgical treatment of coronary heart disease. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 126–132. [In Russ.]
3. Vostrikov V.A., Gorbunov B.B. Otechestvennaya istoriya defibrillyatsii serdtsa. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Russian history of cardiac defibrillation. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (3): 63–68. [In Russ.]
4. Vostrikov V.A. Effektivnost i bezopasnost elektricheskoi defibrillyatsii zheludochkov serdtsa: eksperiment i klinika. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Efficacy and safety of electrical ventricular defibrillation: the experiment and clinic. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 79–87. [In Russ.]
5. Dolgikh V.T., Epifanov V.G. Lechenie fibrillyatsii predserdii na dogospitalnom etape: kliniko-ekonomicheskie aspekty. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Prehospital atrial fibrillation: clinical and economic aspects. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (5): 24–30. [In Russ.]
6. Artemenko S.N., Romanov A.B., Shabanov V.V., Stenin I.G., Elesin D.A., Yakubov A.A., Strel'nikov A.G., Pokushalov E.A. Otsenka proaritmogennykh effektivov posle razlichnykh metodik radiochastotnoi kateternoi ablatsii fibrillyatsii predserdii. [Evaluation of proarrhythmic effects after different radiofrequency catheter ablation procedures of atrial fibrillation]. *Patologiya Kровоobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2013; 1: 33–37. [In Russ.]
7. El-Chami M.F., Kilgo P., Thourani V., Lattouf O.M., Delurgio D.B., Guyton R.A., Leon A.R., Puskas J.D. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (13): 1370–1376. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.058>. PMID: 20338499
8. Burgess D.C., Kilborn M.J., Keech A.C. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (23): 2846–2857. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl272>. PMID: 17015402
9. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association; European Society of Cardiology; Heart Rhythm Society, Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A., Estes N.A., Ezekowitz M.D., Jackman W.M., January C.T., Lowe J.E., Page R.L., Slotwiner D.J., Stevenson W.G., Tracy C.M., Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S., Crijns H.J., Curtis A.B., Ellenbogen K.A., Halperin J.L., Le Heuzey J., Kay G.N., Lowe J.E., Olsson S.B., Prystowsky E.N., Tamargo J.L., Wann L.S. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 127 (18): 1916–1926. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e318290826d>. PMID: 23545139
10. Mozaffarian D., Prineas R.J., Stein P.K., Siscovick D.S. Dietary fish and n-3 fatty acid intake and cardiac electrocardiographic parameters in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (3): 478–484. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.048>. PMID: 16875972
11. Billman G.E. The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiac rhythm: a critical reassessment. *Pharmacol. Ther.* 2013; 140 (1): 53–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.05.011>. PMID: 23735203
12. Calò L., Bianconi L., Colivicchi F., Lamberti F., Loricchio M.L., de Ruvo E., Meo A., Pandolfi C., Staibano M., Santini M. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (10): 1723–1728. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.079>. PMID: 15893193
13. Saravanan P., Bridgewater B., West A.L., O'Neill S.C., Calder P.C., Davidson N.C. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010; 3 (1): 46–53. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.109.899633>. PMID: 20042769
14. Farquharson A.L., Metcalf R.G., Sanders P., Stuklis R., Edwards J.R., Gibson R.A., Cleland L.G., Sullivan T.R., James M.J., Young G.D. Effects of dietary fish oil on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108 (6): 851–856. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.04.036>. PMID: 21762871
15. Hindricks G., Pokushalov E., Urban L., Taborsky M., Kuck K.H., Lebedev D., Rieger G., Pürerfellner H.; XPECT Trial Investigators. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010; 3 (2): 141–147. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.109.877852>. PMID: 20160169
16. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G., Artyomenko S., Tiurov A., Shirokova N., Karasov A. Use of an implantable monitor to detect arrhythmia recurrences and select patients for early repeat catheter

- tered N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 57 (5): 276–280. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1185301>. PMID: 19629889
18. Costanzo S., di Niro V., Di Castelnuovo A., Gianfagna F., Donati M.B., de Gaetano G., Iacoviello L. Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: An updated meta-analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 146 (4): 906–911. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.03.015>. PMID: 23587470
17. Heidt M.C., Vician M., Stracke S.K., Stadlbauer T., Grebe M.T., Boening A., Vogt P.R., Erdogan A. Beneficial effects of intravenously administered N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 57 (5): 276–280. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1185301>. PMID: 19629889
18. Costanzo S., di Niro V., Di Castelnuovo A., Gianfagna F., Donati M.B., de Gaetano G., Iacoviello L. Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: An updated meta-analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 146 (4): 906–911. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.03.015>. PMID: 23587470

Поступила 29.01.14

Submitted 29.01.14



Курсы Европейского совета по реанимации

Курсы по навыкам оказания помощи
при внезапной сердечной смерти проводятся
на регулярной основе
в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
совместно с Российским Национальным советом по реанимации
и Европейским советом по реанимации

Контактное лицо – директор курса,
к. м. н. Кузовлев Артем Николаевич

Тел.: 8 (926) 188-76-41

E-mail: artemkuzovlev@gmail.com

www.niiorramn.ru/council/courses.php

Адрес: 107031, Москва, ул. Петровка, дом 25, стр. 2

Сайт НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского – www.niiorramn.ru