

Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении открытой операции на сердце: систематический обзор и метаанализ

Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Давыдкин И. Л.

Цель. Оценить данные литературы об эффективности применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) при проведении планового кардиохирургического вмешательства, включая коронарное шунтирование на работающем сердце или в условиях искусственного кровообращения и/или протезирование и/или пластику клапанов сердца.

Материал и методы. Поиск исследований осуществлялся с помощью базы данных PubMed и Google Scholar с 2005г по 31.01.2022г. Из первоначально идентифицированных результатов поиска проведен анализ 19 статей. Дизайн статей соответствовал рандомизированным клиническим исследованиям. В качестве интервенционного воздействия были выбраны омега-3 ПНЖК. Исследования должны были включать в качестве конечной точки оценку новых случаев ПОФП в раннем периоде после открытой операции на сердце.

Результаты. В метаанализ было включено 15 исследований, насчитывающих 3980 пациентов, из них принимающих омега-3 ПНЖК 1992 (50,0%) больных. ПОФП возникла у 587 (29,5%) пациентов на омега-3 ПНЖК и 679 (34,2%) пациентов на стандартной терапии (отношение рисков 0,8, 0,68-0,93, $p=0,004$). Отмечается разброс размера эффектов для пациентов с ПОФП в представленных рандомизированных клинических исследований относительно оси центральной тенденции и неоднородность исследований при немалом количестве включенных пациентов ($I^2=51\%$, $p=0,01$).

Заключение. Проведенный нами систематический обзор и метаанализ показали эффективность применения омега-3 ПНЖК в профилактике ПОФП при проведении открытой операции на сердце.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, фибрилляция предсердий, кардиохирургическое вмешательство.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия.

Рубаненко О. А.* — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-9351-6177, Рубаненко А. О. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-3996-4689, Давыдкин И. Л. — д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-4318-4247.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
olesya.rubanenko@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ДГК — докозагексаеновая кислота, ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, ОШ — отношение шансов, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ФП — фибрилляция предсердий, ЭПК — эйкозапентаеновая кислота.

Рукопись получена 21.11.2022

Рецензия получена 25.11.2022

Принята к публикации 30.12.2022



Для цитирования: Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Давыдкин И. Л. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении открытой операции на сердце: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5297. doi:10.15829/1560-4071-2023-5297. EDN NMPUEH

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery: a systematic review and meta-analysis

Rubanenko O. A., Rubanenko A. O., Davydkin I. L.

Aim. To evaluate the literature data on the efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the prevention of postoperative atrial fibrillation (POAF) in elective cardiac surgery, including on- or off-pump coronary artery bypass grafting and/or valve replacement and/or repair.

Material and methods. The search for studies was carried out using the PubMed database and Google Scholar from 2005 to January 31, 2022. From the initially identified search results, 19 articles were analyzed. The design of articles corresponded to randomized clinical trials. Omega-3 PUFAs was selected as an interventional effect. The studies were to include, as an end point, the assessment of new POAF cases in the early period after open heart surgery.

Results. The meta-analysis included 15 studies with 3980 patients, of which 1992 (50,0%) patients took omega-3 PUFAs. POAF occurred in 587 (29,5%) patients receiving omega-3 PUFAs and 679 (34,2%) patients on standard therapy (hazard ratio, 0,8, 0,68-0,93, $p=0,004$). There is a variation in effect size for POAF patients in the presented randomized clinical trials relative to the axis of the central trend and heterogeneity of studies with a significant number of patients included ($I^2=51\%$, $p=0,01$).

Conclusion. Our systematic review and meta-analysis showed the effectiveness of omega-3 PUFAs in the prevention of POAF during open heart surgery.

Keywords: omega-3 polyunsaturated fatty acids, atrial fibrillation, cardiac surgery.

Relationships and Activities: none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Rubanenko O. A.* ORCID: 0000-0001-9351-6177, Rubanenko A. O. ORCID: 0000-0002-3996-4689, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0002-4318-4247.

*Corresponding author:
olesya.rubanenko@gmail.com

Received: 21.11.2022 **Revision Received:** 25.11.2022 **Accepted:** 30.12.2022

For citation: Rubanenko O. A., Rubanenko A. O., Davydkin I. L. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5297. doi:10.15829/1560-4071-2023-5297. EDN NMPUEH

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), в первую очередь эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая кислоты (ДГК), обеспечивают уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений за счет снижения случаев наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма [1]. Анализ клеточных и молекулярных механизмов воздействия омега-3 ПНЖК является актуальным для профилактики аритмий.

Применение омега-3 ПНЖК с целью предотвращения новых эпизодов фибрилляции предсердий (ФП) в раннем послеоперационном периоде проведения открытой операции на сердце является достаточно спорным. Первые исследования демонстрировали эффективность назначения омега-3 ПНЖК в краткосрочном периоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) [2, 3]. Более поздние исследования показали противоположные результаты, показывающие, что омега-3 ПНЖК не приводят к дополнительному снижению риска развития послеоперационной ФП (ПОФП) [4, 5]. Таким образом, представление в литературе разноречивых данных об антиаритмическом действии омега-3 ПНЖК у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, в плане профилактики ПОФП вызывает вопросы. Проведение систематического обзора и метаанализа позволит определить эффективность применения омега-3 ПНЖК в краткосрочном периоде для предотвращения новых случаев ФП при проведении кардиохирургических вмешательств.

Целью настоящего обзора является оценка данных литературы об эффективности применения омега-3 ПНЖК в профилактике ПОФП при проведении планового кардиохирургического вмешательства, включая КШ на работающем сердце или в условиях искусственного кровообращения (ИК) и/или протезирование и/или пластику клапанов сердца.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Поиск информации проводился согласно требованиям и положениям отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [8] в базе данных PubMed и Google Scholar и включал поиск исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т.ч. MeSH) и логических операторов. Согласно поставленной цели поиска постерные доклады, диссертации, симпозиумы, клинические случаи, книги, метаанализы, систематические обзоры, обзорные статьи, письмо читателям, рекомендации, исследования на животных не использовались. Английский и русский языки были установлены в качестве основного языка литературы.

Ключевые слова в базе данных PubMed: (omega-3 polyunsaturated fatty acids) AND (postoperative atrial fibrillation) AND (coronary artery bypass graft) AND

(cardiac surgery). Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: omega-3 polyunsaturated fatty acids AND postoperative atrial fibrillation AND coronary artery bypass graft AND cardiac surgery.

Для поиска исследований использовали модель PICO (population, intervention, comparator, outcome). Последний поиск осуществлялся 31 января 2022г. В систематический обзор включены рандомизированные клинические исследования (РКИ), в которых были адекватно представлены исходные данные — дизайн исследования, клиническая характеристика пациентов, вид вмешательства, контрольная и группа сравнения. Учитывались такие кардиохирургические вмешательства, как КШ на работающем сердце или в условиях экстракорпорального кровообращения, и/или протезирование и/или пластика клапанов сердца. В качестве интервенционного воздействия выбран омега-3 ПНЖК, назначаемый в периоперационном периоде с целью профилактики ПОФП. Исследования должны были включать в качестве конечной точки оценку риска развития ПОФП путем мониторинга или регистрации электрокардиограммы.

Риск систематической ошибки. Оценку риска систематической ошибки индивидуальных исследований, включенных в систематический обзор, проводили с помощью опросника кокрэновского сотрудничества для оценки риска систематических ошибок (смещений) (The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias). Общий риск систематической ошибки оценивали по 6 доменам: методу рандомизации (random sequence generation); сокрытию рандомизационной последовательности (allocation concealment); "ослепленнию" пациентов и медицинского персонала (blinding of patients and personnel); "ослепленнию" лиц, оценивающих эффект вмешательства (blinding of outcome assessment); пропускам данных об исходах (incomplete outcome data) и представлению результатов исследования (selective reporting) [12, 13].

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020). Метаанализ проводился по модели случайных эффектов, с применением метода обратной дисперсии. Результаты метаанализа представлялись в виде блобограммы (forest plot). Оценка статистической гетерогенности выполнялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности $I^2 > 40\%$, $p < 0,10$. Метаанализ абсолютных значений показателя в исследуемой и контрольной группах выполнялся по данным об абсолютных значениях с учетом числа исследуемых в сравниваемых группах. Мы оценивали эффективность применения омега-3 ПНЖК в дополнение к стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией, используя отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Таблица 1

Характеристика включенных исследований

Исследователь, год	Вид операции	Ослепление	N (лечение/ контроль)	Контрольная группа	Доза омега-3 ПНЖК	Длительность приема	Критерии ФП	Длительность мониторинга	Длительность наблюдения
Caio, 2005 [2]	КШ на работающем сердце (19 (23,7%) пациентов), с ИК	Открытое	160 (79/81)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 2 г/сут. (ЭПК:ДГК = 1:2)	24-36 ч после операции и до момента выписки	ФП >5 мин или требующая вмешательства	Непрерывный мониторинг ЭКГ в течение 4-5 дней, далее ежедневная регистрация ЭКГ до выписки	4 нед. после выписки
Heidt, 2009 [3]	КШ с ИК	Двойное слепое	102 (52/50)	Соевое масло 100 мг/кг в сут.	Рыбий жир 100 мг/кг в сут. (ЭПК:ДГК = 0,9:1)	Непрерывная инфузия, начатая до операции и продолжающаяся до перевода в ОРИТ	ФП >15 мин	Непрерывный мониторинг ЭКГ в ОРИТ, далее ЭКГ ежедневно	До момента выписки
Saravanan, 2010 [4]	КШ с ИК	Двойное слепое	103 (52/51)	Оливковое масло 2 г/сут.	Омега-3 ПНЖК 2 г/сут. (ЭПК:ДГК = 1,2:1)	Минимум за 5 дней до операции и продолжили до момента выписки	ФП >30 сек	Непрерывный мониторинг ЭКГ 5 дней, далее ежедневная регистрация ЭКГ	В период стационарного лечения
Heidarsdottir, 2010 [6]	КШ на работающем сердце (20 (11,9%) пациентов), с ИК (103 (61,3%) пациента), и/или протезирование и пластика клапанов (45 (26,8%) пациентов)	Двойное слепое	168 (83/85)	Оливковое масло 2 г/сут.	ЭПК 1,24 г/сут., ДГК 1 г/сут.	5-7 дней до операции и до момента выписки или 2 нед. после операции	ФП >5 мин	Непрерывный мониторинг ЭКГ в ОРИТ	В период стационарного лечения (<14 дней)
Sojice, 2011 [7]	КШ на работающем сердце (93 (46,3%) пациента), с ИК (108 (53,7%) пациентов)	Не указано	201 (96/105)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 2 г/сут. (ЭПК:ДГК = 1:2)	5 дней до операции и до момента выписки	ФП >5 мин или требующие вмешательства вследствие нестабильной гемодинамики	Непрерывный мониторинг ЭКГ в течение 4 дней после операции, и далее ежедневная регистрация ЭКГ или при появлении жалоб	В стационаре
Faqiharson, 2011 [8]	КШ с ИК (122 (62,9%) пациента), сочетание КШ и протезирования или пластики клапанов (72 (37,1%) пациента)	Двойное слепое	194 (97/97)	Подсолнечное масло 15 мл/сут.	Омега-3 ПНЖК 15 мл/сут. (2,7 г ЭПК и 1,9 г ДПК)	За 3 нед. до операции	ФП >10 мин или требующие вмешательства	Непрерывный мониторинг ЭКГ 72 ч, далее ежедневная регистрация ЭКГ	В стационаре
Sandesara, 2012 [9]	КШ на работающем сердце (61 (25,1%) пациент), с ИК (154 (63,4%) пациента), сочетание КШ и протезирования клапанов (28 (11,5%) пациентов)	Двойное слепое	243 (120/123)	Кукурузное масло 2 г/сут.	Омега-3 ПНЖК 4 г/сут. (ЭПК:ДГК = 1,24:1)	До 16 дней	ФП или трепетание предсердий, требующее вмешательство	Непрерывный мониторинг ЭКГ и регистрация ЭКГ	14 дней

Таблица 1. Продолжение

Исследователь, год	Вид операции	Ослепление	N (лечение/ контроль)	Контрольная группа	Доза омега-3 ПНЖК	Длительность приема	Критерии ФП	Длительность мониторинга	Длительность наблюдения
Mozaffarian, 2012 [10]	КШ с ИК (460 (30,3%) пациентов), протезирования клапанов (785 (51,8%) пациентов), радиочастотная абляция (12 (0,8%) пациентов). Не уточняется (259 (17,1%) пациентов)	Двойное слепое	1516 (758/758)	Оливковое масло 2 г/сут.	Омега-3 ПНЖК 1 г/сут. (ЭПК:ДГК = 1,24:1)	3-5 дней до операции и не <10 дней после операции	ФП ≥30 сек	Непрерывный мониторинг ЭКГ 5 дней и ежедневная регистрация ЭКГ или при появлении аритмии	В стационаре
Veljović, 2013 [11]	КШ с ИК	Не указано	40 (20/20)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 100 мл	За 4 дня до операции 100 мл омега-3 ПНЖК со скоростью 25 мл/ч	ФП >5 мин	Регистрация ЭКГ каждые 6 ч первые 24 ч на протяжении 48 ч	В стационаре
Stanger, 2014 [12]	КШ с ИК (24 (61,5%) пациента), КШ и протезирования клапанов (15 (20,0%) пациентов)	Двойное слепое	39 (19/20)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 0,5 мл/кг/вес тела до операции, и через 42 ч после 50 мл после операции	3 инфузии (за 42 ч и 18 ч до операции и через 42 ч после операции)	По ЭКГ	Регистрация ЭКГ каждый день	3 дня
Wilbring, 2014 [13]	КШ с ИК	Не указано	198 (99/99)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 2 г/сут. (ЭПК:ДГК = 1,24:1)	5 дней до операции и до момента выписки	По ЭКГ	Непрерывный мониторинг ЭКГ до момента выписки	В стационаре
Lomivorotov, 2014 [14]	КШ с ИК	Двойное слепое	39 (18/21)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 200 мг/кг/сут.	200 мг/кг/сут., в течение 24 ч перед индукцией анестезии с последующим введением 100 мг/кг/сут. после операции со 2 по 7 день	ФП >30 сек в течение 10 дней после операции	Непрерывный мониторинг ЭКГ	2 года
Feguri, 2017 [15]	КШ с ИК	Двойное слепое	28 (14/14)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 0,2 мг/кг	Интраоперационная инфузия в течение 4 ч	Регистрация ЭКГ	Регистрация ЭКГ	В стационаре
Joss, 2017 [16]	КШ с ИК (373 (66,7%) пациента), КШ и/или протезирования клапанов (186 (33,3%) пациентов)	Двойное слепое	561 (284/275)	Минеральное масло 2 г/сут.	Омега-3 ПНЖК 2 г/сут. (ЭПК:ДГК = 3:2)	5 дней до операции и после операции в течение 4 нед.	ФП >5 мин или требующие вмешательства вследствие нестабильной гемодинамики	Телемониторинг или регистрация ЭКГ	В течение 4 нед. после операции
Farahani, 2017 [17]	КШ на работающем сердце (29 (7,2%) пациентов), с ИК (372 (92,8%) пациента)	Двойное слепое	401 (202/199)	Оливковое масло 2 г/сут.	Омега-3 ПНЖК 2 г/сут. (ЭПК:ДГК = 1,5:1,2)	5 дней до операции и до момента выписки	ФП >5 мин	Непрерывный мониторинг ЭКГ до момента выписки	В стационаре
Белан, 2014 [18]	КШ с ИК	Открытое	120 (60/60)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК 2 г/сут. (ЭПК:ДГК = 1,2:1)	5 дней до операции и после операции в течение 3 мес.	Регистрация ЭКГ	Непрерывный мониторинг ЭКГ в ОРИТ, далее ежедневная регистрация ЭКГ до выписки и при появлении жалоб	В стационаре

Таблица 1. Продолжение

Исследователь, год	Вид операции	Ослепление	N (лечение/ контроль)	Контрольная группа	Доза омега-3 ПНЖК	Длительность приема	Критерии ФП	Длительность мониторинга	Длительность наблюдения
Колесников, 2015 [19]	КШ с ИК	Открытое	73 (33/40)	Стандартная терапия	Внутривенные инфузии эмульсии омега-3 ПНЖК в дозе 100 мл в сут.	Однократно в первые 5-7 дней после операции	ФП >30 сек в течение 7-10 дней после операции	Регистрация ЭКГ	В стационаре
Панов, 2008 [20]	КШ (не уточняется)	Открытое	189 (94/95)	Стандартная терапия	омега-3 ПНЖК в дозе 2 г/сут.	За 7±4 дня до КШ, и в ранние сроки после операции (24-36 ч) и продолжали в течение 14 дней	Регистрация ЭКГ	Непрерывный мониторинг ЭКГ в ОРИТ, далее ежедневная регистрация ЭКГ до выписки и при появлении жалоб	В стационаре
Рубаненко, 2017 [21]	КШ на работающем сердце, с ИК	Открытое	102 (51/51)	Стандартная терапия	Омега-3 ПНЖК до операции в дозе 2 г/сут. и в дозе 1 г/сут. после операции	В среднем за 5 дней до операции и в течение 3 нед. после операции	Регистрация ЭКГ	Непрерывный мониторинг ЭКГ в ОРИТ, далее ежедневная регистрация ЭКГ до выписки	В стационаре

Сокращения: ДГК — докозагексаеновая кислота, ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭПК — эйкозапентаеновая кислота.



Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций.
Сокращения: ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий.

Результаты

Извлечение и синтез данных исследований. При первичном отборе с использованием вышеописанных поисковых запросов было получено 23 публикации в PubMed и 924 результата с помощью базы данных Google Scholar. Из найденных 947 результатов, 44 публикации дублировались, поэтому были оставлены только неповторяющиеся результаты поиска.

Согласно поставленной цели поиска в исследование не включали симпозиумы, клинические случаи и серии случаев, книги, метаанализы, систематические обзоры, обзоры, письмо читателям, рекомендации, исследования на животных. После анализа заголовков и их аннотаций 122 публикации содержали полнотекстовые статьи. Оценка полнотекстовых копий привела к исключению 102 публикации по причине отсутствия заданных данных или представления субанализа. Таким образом, из первоначально идентифицированных результатов поиска сводные количественные данные 19 статей (2,0%) были обработаны с помощью статистического анализа (рис. 1). В дальнейшем подробный анализ каждой

Таблица 2

Оценка рисков систематической ошибки включенных РКИ.
Представлены суждения авторов о каждом элементе риска систематической ошибки
в процентах по всем включенным РКИ

Генерация рандомизационной последовательности/Random sequence generation	Систематическая ошибка распределения пациентов по группам/Selection bias	
Скрытие рандомизационной последовательности/Allocation concealment	Систематическая ошибка распределения пациентов по группам/Selection bias	
"Ослепление" пациентов и медицинского персонала/Blinding of patients and personnel	Систематическая ошибка исполнения/Performance bias	
"Ослепление" лиц, оценивающих эффект вмешательства/Blinding of outcome assessment	Систематическая ошибка выявления исходов/Detection bias	
Пропуски данных об исходах/Incomplete outcome data	Систематическая ошибка пропуска данных/Attrition bias	
Представление результатов исследования/Selective reporting	Систематическая ошибка представления результатов/Reporting bias	

■ — низкий риск
 ■ — неопределенный риск
 ■ — высокий риск

Таблица 3

Сводная оценка риска систематической ошибки.
Представлен обзор суждений авторов о каждом элементе риска систематической ошибки
для каждого включенного РКИ

	Генерация рандомизационной последовательности/Random sequence generation	Скрытие рандомизационной последовательности/Allocation concealment	"Ослепление" пациентов и медицинского персонала/Blinding of patients and personnel	"Ослепление" лиц, оценивающих эффект вмешательства/Blinding of outcome assessment	Пропуски данных об исходах/Incomplete outcome data	Представление результатов исследования/Selective reporting
Calo, 2005	+	?	-	?	+	?
Heidt, 2009	?	?	+	?	+	?
Saravanan, 2010	+	?	+	+	+	?
Heidarsdottir, 2010	?	?	+	?	+	?
Sorice, 2011	?	?	?	?	+	+
Farquharson, 2011	+	+	+	+	+	?
Sandesara, 2012	?	?	+	+	+	?
Mozaffarian, 2012	+	+	+	?	+	?
Veljović, 2013	?	?	?	?	?	?
Stanger, 2014	+	?	+	?	+	-
Wilbring, 2014	?	?	?	?	+	?
Lomivorotov, 2014	+	+	+	?	-	-
Feguri, 2017	+	?	+	+	+	?
Joss, 2017	+	+	+	?	+	?
Farahani, 2017	+	+	+	?	?	?
Панов, 2008	?	-	-	-	+	?
Белан, 2014	?	-	-	-	+	?
Колесников, 2015	?	-	-	-	+	?
Рубаненко, 2017	?	?	-	-	+	?

■ — низкий риск
 ■ — неопределенный риск
 ■ — высокий риск

статьи проводился с оценкой дизайна исследования, что позволило отобрать РКИ. Английский и русский языки были установлены в качестве языкового ограничения.

При анализе каждого представленного исследования учитывалась информация о количестве пациентов в каждой группе, типе кардиохирургического вмешательства, ослеплении, частоте возникновения

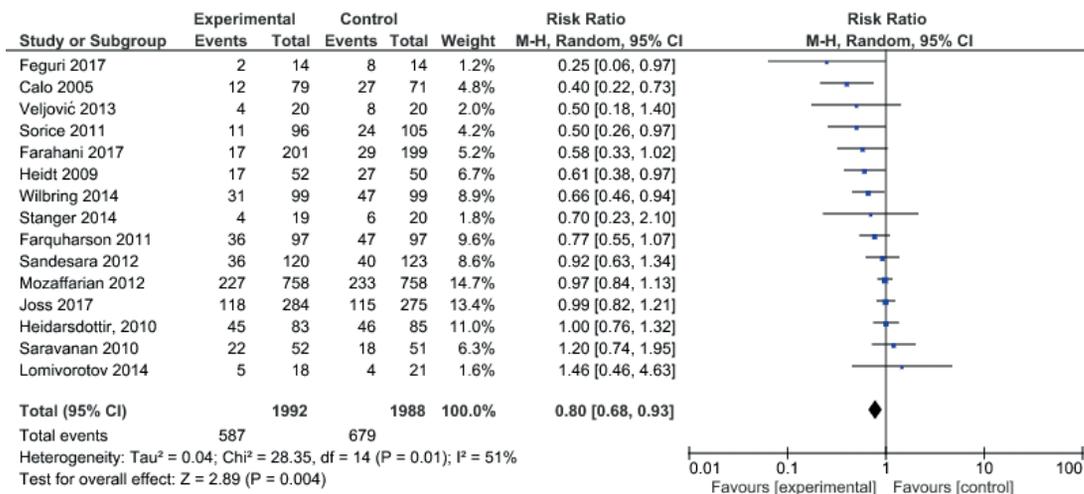


Рис. 2. Модель случайных эффектов при сравнении омега-3 ПНЖК и стандартной терапии.

Примечание: квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер квадратов соответствует весу исследования), отрезки — 95% ДИ, ромб отражает средневзвешенное значение относительного риска ПОФП. Ниже в экспериментальной группе трактуется как благоприятный признак.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий.

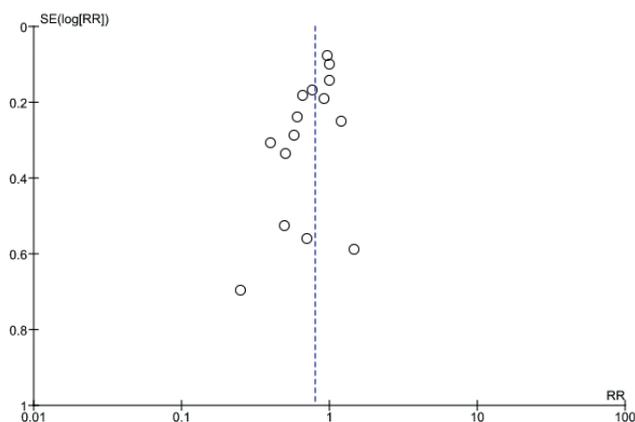


Рис. 3. Риск публикационного смещения (funnel plot) оценки предотвращения ПОФП при применении стандартной терапии и омега-3 ПНЖК.

Примечание: в центре графика находится вертикальная линия, обозначающая средневзвешенное значение отношения рисков ПОФП. Данная линия отражает, насколько экспериментальная группа лучше (или хуже) контрольной группы.

“Воронка” образуется по той причине, что точность оценки эффекта увеличивается с увеличением размера выборки в исследовании. Поэтому более мелкие исследования будут образовывать широкое основание воронки (большой разброс в оценке эффекта заставляет мелкие исследования находиться далеко от средневзвешенного значения RR), а крупные исследования формируют узкую верхушку (большая точность оценки эффекта, из-за чего результаты таких исследований не будут отклоняться далеко от средневзвешенного значения RR).

Сокращения: ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, SE — стандартная ошибка, RR — относительный риск.

ПОФП, плацебо, продолжительности применения омега-3 ПНЖК, методах верификации ПОФП, длительности наблюдения за пациентами.

Характеристика включенных РКИ. Основные характеристики РКИ, отвечающие критериям включения, представлены в таблице 1.

Оценка рисков систематической ошибки. Оценка рисков систематической ошибки включенных РКИ проведена в соответствии с опросником, предложенным кокрановским сотрудничеством (табл. 2, 3). Необходимо отметить, что большая часть РКИ были открытыми. Это могло повлиять на систематическую ошибку исполнения (performance bias) и систематическую ошибку выявления исходов (detection bias). 10 исследований достоверно не отметили результаты генерации рандомизационной последовательности, сокрытие рандомизационной последовательности в 11 исследованиях не уточнено, в 3 работах отсутствует (selection bias). 2 исследования не конкретизировали и в 1 исследовании отсутствуют пропуски данных об исходах (attrition bias). 16 исследований не уточнили и в 2 работах отсутствует информация о представлении результатов исследования (selective reporting).

Оценка включенных исследований РКИ показала, что 4 работы ввиду высокого риска систематических ошибок не могут использоваться для метаанализа, вследствие чего они были исключены [18-21]. Для оставшихся исследований дизайн, методология их проведения и характеристики пациентов соответствовали цели настоящего исследования. Результаты метаанализа представлены на рисунке 2.

Оценка риска публикационного смещения. На рисунке 3 приведена воронкообразная диаграмма рассеяния (funnel plot). Обращает на себя внимание разброс размера эффектов для пациентов с ПОФП в представ-

ленных РКИ относительно оси центральной тенденции. Отмечается некоторая асимметричность воронкообразной диаграммы рассеяния при немалом количестве включенных в анализ исследований.

В конечном итоге в метаанализ включено 15 исследований, насчитывающих 3980 пациентов, из них принимающих омега-3 ПНЖК 1992 (50,0%) больных. ПОФП возникла у 587 пациентов на омега-3 ПНЖК и 679 пациентов на стандартной терапии (отношение рисков 0,8, 0,68-0,93, $p=0,004$; $I^2=51\%$, $p=0,01$).

Обсуждение

Данные проведенного нами систематического обзора и метаанализа продемонстрировали положительное воздействие омега-3 ПНЖК в профилактике ПОФП при проведении открытой операции на сердце. Наши результаты согласуются с предшествующими сведениями с литературными источниками [22]. Важное отличие нашего систематического обзора — включение отечественных научных работ [18-21]. С другой стороны, отечественные публикации по изучению влияния омега-3 ПНЖК на предотвращение ПОФП показали высокий риск систематических ошибок, что послужило причиной невключения данных источников в метаанализ.

Эффективность применения омега-3 ПНЖК обусловлена противовоспалительным, антиоксидантным действием, что определяет частоту возникновения данной аритмии [20, 21]. Показано, что у пациентов с ПОФП во время оперативного вмешательства отмечались более высокие уровни малонового диальдегида в тканях предсердий по сравнению с больными без аритмии (4,47 мкмоль/мг vs 3,85 мкмоль/мг белка, $p<0,01$). Наблюдалась сильная прямая корреляция как в группе плацебо, так и в категории терапии между уровнем малонового диальдегида в тканях предсердий и в крови. Среди больных, получающих омега-3 ПНЖК, концентрация С-реактивного белка была на 35,4% меньше, лейкоцитоз на 32,5% выше по сравнению с контрольной группой. Это исследование продемонстрировало, что стратегия назначения омега-3 ПНЖК с витаминами С и Е не только способствовала уменьшению случаев возникновения аритмии, но и снижала степень оксидативного компонента. Это кратковременное, безопасное лечение позволило улучшить исходы пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам с использованием ИК [23].

Работы Wang H, et al. (2018), Wilbring M, et al. (2014) об эффективности омега-3 ПНЖК в профилактике ПОФП противоречат с данными Gu J, et al. (2016), Stanger O, et al. (2014) [12, 13, 22, 24]. К примеру, повышенные концентрации омега-3 ПНЖК, ЭПК или ДГК в сыворотке крови и в предсердиях в некоторых исследованиях не сопровождалось снижением случаев ФП [25], предотвращением воспаления [16].

Отечественные публикации также демонстрируют положительное воздействие омега-3 ПНЖК в снижении риска ПОФП, что по результатам работы приводит к уменьшению выраженности гемодинамических нарушений и продолжительности пребывания пациентов в стационаре [18-21]. Кроме того, исследование Рубаненко О.А. и др. (2017) показывает, что у больных, принимающих омега-3 ПНЖК, наблюдается в послеоперационном периоде меньшая концентрация интерлейкина-6, как фактора воспаления, миелопероксидазы и супероксиддисмутазы, как маркеров оксидативного стресса, что подтверждает дополнительные эффекты препарата [21].

Определение омега-3 индекса может характеризовать индивидуальную реакцию на применение препарата и способствовать лучшему пониманию фармакокинетики и фармакодинамики ПНЖК. Учитывая результаты исследования Garg PK, et al. (2021), показывающего U-образную взаимосвязь концентрации ПНЖК и ФП, профилактика аритмии будет зависеть от персонального таргетного включения омега-3 кислот в мембраны клеток [26].

В 2018г проведен метаанализ, где из 269 выявленных статей включено 14 исследований с участием 3570 пациентов [22]. ПНЖК снижала частоту возникновения ПОФП (ОШ 0,84 (95% ДИ 0,73-0,98), $p=0,03$). При анализе чувствительности в подгруппах выявлено: (1) омега-3 ПНЖК были эффективны в предотвращении ПОФП для соотношения ЭПК/ДГК <1 (ОШ 0,51 (95% ДИ 0,36-0,73), $p=0,0003$), но не в соотношении ЭПК/ДГК >1 или неизвестном соотношении; (2) эффективность в снижении ПОФП была очевидна, когда в качестве плацебо выступала стандартная терапия по сравнению с плацебо с включением рыбьего жира (ОШ 0,59 (95% ДИ 0,44-0,80), $p=0,0005$); и (3) ПНЖК снижал ПОФП после КШ (ОШ 0,68 (95% ДИ 0,47-0,97), $p=0,03$), но не после других операций на сердце.

Таким образом, результаты нашего метаанализа демонстрируют эффективность применения омега-3 ПНЖК в снижении риска возникновения ПОФП при проведении открытой операции на сердце, включая КШ и протезирование/пластику клапанов сердца. Однако анализ отечественных публикаций демонстрирует недостатки сбора и представления информации относительно тематики систематического обзора, что может увеличивать риски систематической ошибки. Дальнейшие перспективы применения омега-3 ПНЖК диктуют необходимость определения контингента пациентов с ишемической болезнью сердца, которым назначается данный лекарственный препарат в периоперационном периоде, преимущественно подвергающихся КШ, с оценкой омега-3 индекса, как показателя, отражающего содержание омега-3 кислот в мембране клеток миокарда, факторов воспаления, окислительного стресса, миокарди-

ального повреждения и дисфункции, что позволит выделить группу с наибольшей эффективностью назначения омега-3 ПНЖК.

Ограничения исследования. Проведенное исследование имеет ряд ограничений, многие из которых связаны с дизайном, в частности включением пациентов, подвергающихся КШ на работающем сердце или в условиях ИК и/или протезированию и/или пластике клапанов сердца, исключением когортных исследований и представленной неоднородностью данных РКИ, на которые авторы опирались при анализе.

Литература/References

1. Tribulova N, Bacova BS, Benova TE, et al. Omega-3 Index and Anti-Arrhythmic Potential of Omega-3 PUFAs. *Nutrients*. 2017;9(11):1191. doi:10.3390/nu9111191.
2. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. 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):1723-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.079.
3. Heidt MC, Vician M, Stracke SK, et al. 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):276-80. doi:10.1055/s-0029-1185301.
4. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, et al. 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. doi:10.1161/CIRCEP.109.899633.
5. Mariscalco G, Sarzi Braga S, Banach M, et al. Preoperative n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with a decrease in the incidence of early atrial fibrillation following cardiac surgery. *Angiology*. 2010;61(7):643-50. doi:10.1177/0003319710370962.
6. Heidarsdottir R, Arnar DO, Skuladottir GV, et al. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace*. 2010;12(3):356-63. doi:10.1093/europace/eup429.
7. Sorice M, Tritto FP, Sordelli C, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids reduces post-operative atrial fibrillation incidence in patients undergoing "on-pump" coronary artery bypass graft surgery. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2011;76(2):93-8. doi:10.4081/monaldi.2011.1196.
8. Farquharson AL, Metcalf RG, Sanders P, et al. Effect of dietary fish oil on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2011;108(6):851-6. doi:10.1016/j.amjcard.2011.04.036.
9. Sandesara CM, Chung MK, Van Wagoner DR, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for Inhibition of Supraventricular Arrhythmias After Cardiac Surgery: The FISH Trial. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(3):e000547. doi:10.1161/JAHA.111.000547.
10. Mozaffarian D, Marchiolli R, Macchia A, et al. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-Operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA*. 2012;308:2001-11. doi:10.1001/jama.2012.28733.
11. Veljović M, Ristanović A, Popadić A, et al. Effects of preoperative administration of omega-3 PUFAs in the prevention of postoperative atrial fibrillation in myocardial revascularization. *Serbian journal of anesthesia and intensive therapy*. 2013;5(1-2):9-16.
12. Stanger O, Aigner I, Schimetta W, Wonisch W. Antioxidant supplementation attenuates oxidative stress in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Tohoku J Exp Med*. 2014;232(2):145-54. doi:10.1620/tjem.232.145.
13. Wilbring M, Ploetze K, Bormann S, et al. Omega-3 polyunsaturated Fatty acids reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients with history of prior myocardial infarction undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62(7):569-74. doi:10.1055/s-0034-1371699.
14. Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, et al. Randomized trial of fish oil infusion to prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: data from an implantable continuous cardiac monitor. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(5):1278-84. doi:10.1053/j.jvca.2014.02.019.
15. Feguri GR, de Lima PRL, de Cerqueira Borges D, et al. Preoperative carbohydrate load and intraoperatively infused omega-3 polyunsaturated fatty acids positively impact nosocomial

Заключение

Проведенный нами систематический обзор и метаанализ показали эффективность применения омега-3 ПНЖК у пациентов с ишемической болезнью сердца в профилактике ПОФП при проведении КШ на работающем сердце или в условиях экстракорпорального кровообращения, и/или при протезировании и пластике клапанов сердца.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- morbidity after coronary artery bypass grafting: a double-blind controlled randomized trial. *Nutr J*. 2017;16(1):24. doi:10.1186/s12937-017-0245-6.
16. Joss JD, Hernan J, Collier R, Cardenas A. Perioperative supplementation of polyunsaturated omega-3 fatty acid for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(1):e17-e23. doi:10.2146/ajhp150740.
17. Farahani AV, Azar AY, Goodarzynejad HR, et al. Fish oil supplementation for primary prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: A randomized clinical trial. *Int J Surg*. 2017;42:41-8. doi:10.1016/j.ijss.2017.04.025.
18. Belan IA, Kizhvatova NV, Babicheva OV, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aorto-coronary bypass surgery. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej*. 2014;79(5):324-8. (In Russ.) Белан И.А., Кижватова Н.В., Бабичева О.В. и др. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014;79(5):324-8.
19. Kolesnikov VN, Boeva OI, Yagoda AV, et al. Prevention of atrial fibrillation after direct myocardial revascularization: a randomized comparative study. *Medical news of the north Caucasus*. 2015;10(2):120-7. (In Russ.) Колесников В.Н., Боева О.И., Ягода А.В. и др. Профилактика фибрилляции предсердий после прямой реваскуляризации миокарда: рандомизированное сравнительное исследование. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(2):120-7.
20. Panov AV, Tatarskiy BA, Gordeev ML, Nilk RI. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in atrial fibrillation prevention after surgical myocardial revascularization. *National Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008;4(3):26-30. (In Russ.) Панов А.В., Татарский Б.А., Гордеев М.Л., Нильк Р.Я. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;4(3):26-30. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-3-26-30.
21. Rubanenko OA, Fatenkov OV, Khokhlov SM, et al. Combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and statins for the prevention of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Klin. med*. 2017;95(9):817-23. (In Russ.) Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М. и др. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на развитие фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. *Клин. мед*. 2017;95(8):693-9. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-8-693-699.
22. Wang H, Chen J, Zhao L. N-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of postoperative atrial fibrillation: updated meta-analysis and systematic review. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;51(2):105-15. doi:10.1007/s10840-018-0315-5.
23. Rodrigo R, Prieto JC, Castillo R. Cardioprotection against ischaemia/reperfusion by vitamins C and E plus n-3 fatty acids: molecular mechanisms and potential clinical applications. *Clin Sci (Lond)*. 2013;124(1):1-15. doi:10.1042/CS20110663.
24. Gu J, Lundbye-Christensen S, Eschen RB, et al. Marine n-3 fatty acids are incorporated into atrial tissue but do not correlate with postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Vascu Pharmacol*. 2016;87:70-5. doi:10.1016/j.vph.2016.11.004.
25. Dinesen PT, Schmidt EB. Marine n-3 fatty acids and the risk of new-onset postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Vascul Pharmacol*. 2016;87:23-5. doi:10.1016/j.vph.2016.11.005.
26. Garg PK, Guan W, Nomura S, et al. Plasma omega-3 and omega-6 PUFA Concentrations and Risk of Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Nutr*. 2021;151(6):1479-86. doi:10.1093/jn/nxab016.