

СОГЛАСОВАННОЕ МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ О РОЛИ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ω -3 ПОЛИНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ 90% ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ, ИЮНЬ 2011 ГОДА)

Коллектив экспертов: Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Г.П. Арутюнов, Е.В. Шляхто, Н.А. Козиолова, Ф.Т. Агеев, Б.А. Татарский, Ю.М. Лопатин, И.В. Фомин, А.А. Кастанаян, А.В. Ардашев, С.Р. Гиляревский, С.В. Моисеев, В.Л. Дощицин, Р.М. Линчак

Expert consensus on ethyl ether of ω -3 polyunsaturated fatty acids 90% for therapy and prevention of chronic heart failure (Executive summary of expert council, June 2011)

Expert council members: Y.N. Belenkov, V.Y. Mareev, G.P. Arutyunov, E.V. Shlyakhto, N.A. Koziolova, F.T. Ageev, B.A. Tatarsky, Y.M. Lopatin, I.V. Fomin, A.A. Kastanyan, A.V. Ardashev, S.R. Gilyarevskiy, S.V. Moiseev, V.L. Doshchitsin, R.M. Linchak
Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):507-509

Несмотря на увеличение выживаемости больных сердечной недостаточностью на фоне широкого применения блокаторов нейрогуморальных систем, прогноз при этом состоянии остается серьезным. Например, в России ежегодная смертность больных сердечной недостаточностью I-IV функционального класса (ФК) составляет в среднем 12%, а трехлетняя — 36%. Смертность больных сердечной недостаточностью была высокой даже в контролируемых клинических исследованиях у пациентов, находившихся под тщательным наблюдением и получавших оптимальную терапию.

Наиболее тяжелый прогноз имеют пациенты с IV ФК, причем эффективность даже патогенетически обоснованной терапии у них снижается. В связи с этим ключевое значение имеет профилактика прогрессирования нарушений кровообращения у больных легкой и средне-тяжелой сердечной недостаточностью. Основными причинами сердечной недостаточности в клинической практике являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ). Развитие сердечной недостаточности приводит к кардинальному изменению структуры смертности таких пациентов. Чаще всего они умирают от прогрессирующей сердечной недостаточности и аритмий, а не от острых сердечно-сосудистых событий, обусловленных атеротромбозом сосудов [инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта] (рис. 1).

Соответственно, снижается и эффективность традиционных препаратов, которые применяют для профилактики сердечно-сосудистой смерти, прежде всего аспирина. Дополнительные проблемы создает потенциально негативное взаимодействие аспирина с ингибиторами АПФ. Хотя статины с успехом используют для вторичной профилактики у больных ИБС, их эффективность в профилактике неблагоприятных исходов у больных сердечной недостаточностью, в том числе ишемической

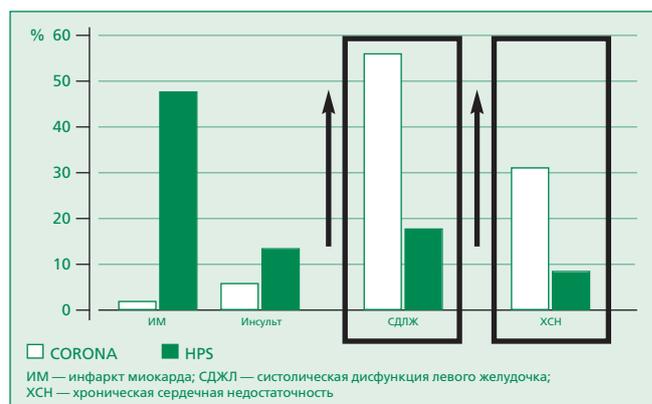


Рисунок 1. Структура смертности пациентов с сердечной недостаточностью

этиологии, не была подтверждена в исследованиях CORONA и GISSI-HF. Между тем, около 70% пациентов после ИМ имеют недостаточность кровообращения.

Возможности лечения аритмий и профилактики внезапной смерти у больных сердечной недостаточностью ограничены, так как многие антиаритмические препараты оказывают неблагоприятное влияние на функцию сердца и вызывают проаритмогенный эффект, риск которого при наличии поражения миокарда резко увеличивается. Применение амиодарона, который считается относительно безопасным препаратом для пациентов с сердечной недостаточностью, не привело к увеличению выживаемости таких больных в контролируемых клинических исследованиях. Более того, в исследовании SCD-HeFT амиодарон достоверно увеличивал риск смерти у пациентов III ФК. В исследовании ANDROMEDA новый антиаритмик III класса дронедарон увеличивал смертность у пациентов II-IV ФК, в связи с чем исследование было закончено досрочно.

Блокаторы нейрогуморальных систем замедляют ре-

моделирование левого желудочка и прогрессирование его систолической дисфункции, поэтому комбинация блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и бета-адреноблокаторов, а в ряде случаев и антагонистов альдостерона считается «золотым стандартом лечения ХСН», но и в этом случае риск внезапной смерти остается высоким. Попытки усиления нейрорегуляторной блокады путем присоединения блокатора AT1-рецепторов валсартана в исследовании Val-HeFT не сопровождалось дополнительным улучшением прогноза у больных сердечной недостаточностью. Кроме того, при подобной терапии нарастает риск гипотензии (особенно в ночные часы) и реактивной реактивации нейрорегуляторных систем.

Приведенные данные обосновывают необходимость продолжения разработки препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Особый интерес вызывают лекарственные средства, которые по механизму действия принципиально отличаются от блокаторов нейрорегуляторных систем и дают разнонаправленные эффекты.

Результаты популяционных, экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют об эффективности n-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании GISSI Prevenzione применение рецептурного препарата n-3 ПНЖК (Омакор) в дозе 1 г после инфаркта миокарда привело к достоверному снижению риска внезапной сердечной смерти (на 45%). Этот эффект нарастал параллельно снижению ФВЛЖ и был максимальным у больных с систолической дисфункцией миокарда (снижение риска внезапной смерти на 58%). В проспективном исследовании JACC у 57 972 больных, которых наблюдали в течение до 12,7 лет, выявлена обратная корреляция между потреблением n-3 ПНЖК и риском смерти от сердечной недостаточности (снижение относительного риска на 42%). Это явилось предпосылками к проведению проспективного рандомизированного исследования по применению эфиров n-3 ПНЖК у больных с ХСН, уже получающих оптимальную терапию нейрорегуляторными модуляторами, диуретиками и, при необходимости, сердечными гликозидами.

В исследование GISSI-HF были включены около 7 000 пациентов с сердечной недостаточностью II-IV ФК. Применение Омакора в дозе 1 г/сут в течение в среднем 3,9 лет вызывало достоверное снижение риска смерти от любых причин на 9% по сравнению с плацебо (на 14% у пациентов, выполнявших протокол исследования и оставшихся на рекомендованной терапии). При этом количество госпитализаций по причине желудочковых нарушений ритма в группе Омакора уменьшилось на 28%.

За последний год появился ряд исследований, открывающих возможные механизмы положительного

действия при ХСН. Помимо антиаритмического и антифибрилляторного потенциала этиловые эфиры ПНЖК способны улучшать внутрисердечную гемодинамику и снижать миокардиальный стресс, с чем во многом связан риск внезапной смерти. Уже при субанализе GISSI-HF эхокардиографии в динамике (n=608) в основной группе было обнаружено достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по сравнению с плацебо. Фракция выброса левого желудочка увеличилась при приеме этиловых эфиров ω-3 полиненасыщенных жирных кислот 90% на 8,1% через 1 год, на 11,1% через 2 года и на 11,5% через 3 года. Эффективность Омакора у пациентов с сердечной недостаточностью II ФК была несколько более выраженной, чем у больных с более тяжелым нарушением кровообращения.

В специальном двойном слепом гемодинамическом исследовании 133 больных неишемической дилатационной кардиомиопатией и стабильной сердечной недостаточностью I-II ФК использовался Омакор в дозе 2 г/сут. Все пациенты получали стандартную терапию блокаторами ренин-ангиотензиновой системы и бета-адреноблокаторами. У 40% пациентов был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, а в трети случаев проводилась кардиоресинхронизационная терапия. При лечении Омакором в течение 12 мес ФВЛЖ достоверно увеличилась на 10,4%, в то время как в контрольной группе она снизилась на 5,0% (рис. 2).

Более того, применение Омакора привело к достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке и уменьшению симптомов сердечной недостаточности. Функциональный класс по NYHA у 26,9% пациентов основной группы улучшился, а у 28,8% пациентов контрольной группы, наоборот, ухудшился (рис. 3).

При лечении Омакором достоверно снизилась частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (6% и 30% в двух группах, соответственно; $p=0,0002$).

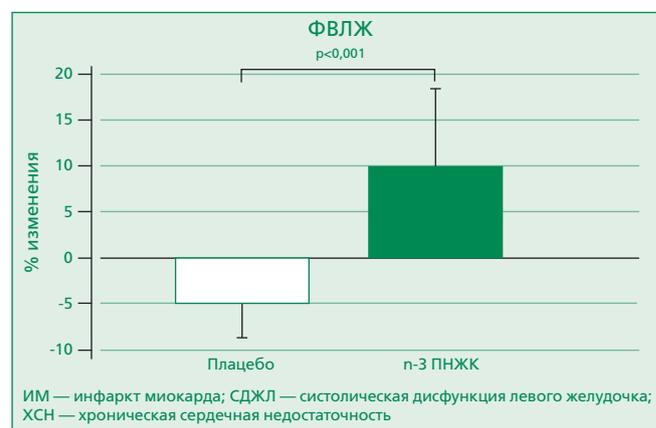


Рисунок 2. Динамика ФВЛЖ у больных неишемической дилатационной кардиомиопатией и стабильной сердечной недостаточностью I-II ФК при лечении Омакором 2 г/сут на фоне стандартной терапии в течение 12 мес

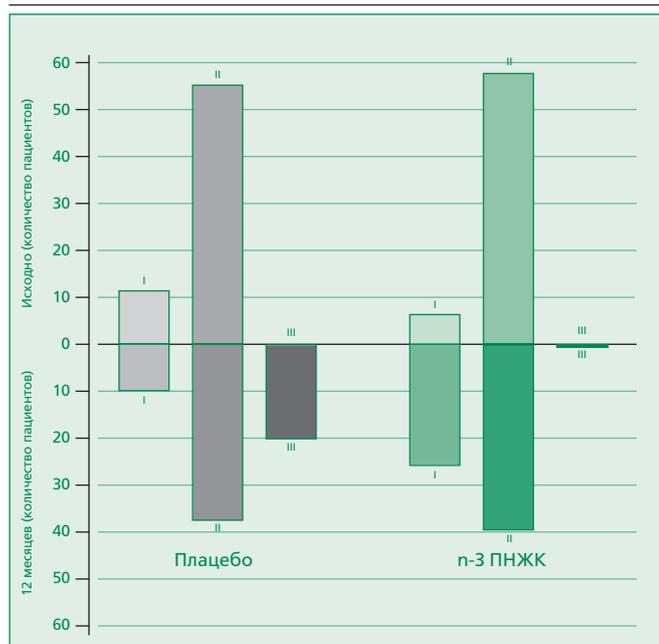


Рисунок 3. Изменение функционального класса по NYHA

На основании результатов исследования GISSI-HF в российских рекомендациях по лечению сердечной недостаточности Омакор был отнесен к основным препаратам наряду с блокаторами нейрогоуморальных систем, диуретиками и сердечными гликозидами. Соответственно, n-3 ПНЖК было рекомендовано назначать всем пациентам с хронической сердечной недостаточностью и сниженной (менее 40%) ФВЛЖ. Результаты исследований гемодинамики свидетельствуют о том, что длительное применение n-3 ПНЖК может быть наиболее обоснованно и на более ранних этапах развития болезни. В этом случае своевременная коррекция систолической и диастолической функции левого желудочка, снижение миокардиального стресса и противодействие аритмиям (блокада активности рецепторов растяжения) сопровождается улучшением функционального состояния больных и снижением частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности.

При обсуждении результатов GISSI-HF следует отметить, что всего 56 пациентов с ХСН II-IV ФК и сниженной ФВЛЖ необходимо пролечить Омакором, чтобы спасти одну жизнь. Причем продемонстрированные преимущества получены у пациентов, которые принимали самую современную терапию. Что для нас значит цифра 56? Это примерно столько же, как при использовании ингибиторов АПФ после перенесенного ИМ! Так как абсолютный риск смерти у больных ХСН чрезвычайно высок, то применение Омакора у данных больных спасет больше жизней, чем применение ингибиторов АПФ или статинов у пациентов с ИБС без ХСН, так как при ИБС абсолютный риск смерти ниже.

Возвращаясь к исследованию GISSI-HF, следует рассмотреть, за счет чего достигалось снижение общей

Таблица 1. Конечные точки в исследовании GISSI-HF

GISSI-HF	Омакор (n=3494) n (%)	Плацебо (n=3481) n (%)
Общая смертность	955 (27,3)	1014 (29,1)
Смерть в связи с ухудшением ХСН	319 (9,1)	332 (9,5)
Смерть по причине аритмий	274 (7,8)	304 (8,7)
Инсульт	50 (1,4)	44 (1,3)
ОИМ	20 (0,6)	25 (0,7)
Онкология	107 (3,1)	112 (3,2)
Другие кардиоваскулярные причины	49 (1,4)	60 (1,7)
Другие некардиоваскулярные причины	97 (2,8)	102 (2,9)
Неизвестно	39 (1,1)	35 (1,0)

смертности (табл. 1):

1. за счет уменьшения смертей, связанных с нарушениями ритма;
2. за счет уменьшения смертей, связанных с ухудшением течения ХСН.

Таким образом, в контексте рассмотрения эффективности этиловых эфиров ПНЖК 90% у пациентов при ХСН считаем наиболее важными следующие механизмы: блокирование запуска аритмий, опасных для прогноза, влияние препарата на сократительную функцию кардиомиоцитов. Снижение ремоделирования сердца и противодействия увеличению миокардиального стресса. А ведь именно желудочковые аритмии и прогрессирование ХСН являются основными причинами смертности пациентов при ХСН.

Заключение

Этиловые эфиры ПНЖК доказали влияние на самую достоверную и твердую конечную точку – общую смертность. Помимо воздействия на прогноз показано влияние Омакора на выраженность симптоматики. В последний год появились новые данные, продемонстрировавшие влияние этиловых эфиров ПНЖК на сократительную функцию миокарда и ремоделирование сердца. Таким образом, действие Омакора разнонаправленно: с одной стороны – профилактика фатальных аритмий, с другой стороны – улучшение сократительной функции миокарда. Следует особо отметить, что данные преимущества получены на фоне переносимости препарата, сравнимой с плацебо. Эффективность этиловых эфиров ПНЖК выражена на всех стадиях ХСН.

Позиция этиловых эфиров ПНЖК среди основных препаратов наряду с блокаторами нейрогоуморальных систем, диуретиками и сердечными гликозидами обоснованна. Соответственно, этиловые эфиры ПНЖК рекомендованы к применению у всех пациентов с ХСН и сниженной ФВЛЖ.

Поступила 24.08.2011
Принята в печать 24.08.2011