Могут ли Омега -3 – полиненасыщенные жирные кислоты изменить прогноз при хронической сердечной недостаточности?

Зав. кафедрой фармакологии и клинической УГМУ

д.м.н. Н.В. Изможерова

Пациент Р., 69 лет

- **Жалобы**
  - Повышение АД до 130/90 мм рт.ст., сопровождающееся головной болью в теменно-затылочной области 3-4 р в нед

- Одышка при ходьбе на расстояние более 200 м и при подъеме на 1 этаж
- Отеки голеней к вечеру

История заболевания

- Повышение АД с 45 лет. Максимальные цифры 160/100 мм рт.ст. Не обследовался, лечение не получал до 2000 г.
- С 2000 года, лечился нерегулярно метопрололом, эналаприлом, гипотиазидом
- В 2006 г. перенес ИМ с Q
- С апреля 2009 г. усилилась одышка, стали появляться отеки на ногах
- Лечение назначенное врачом не принимал, в настоящее время принимает дигоксин и гипотиазид

Данные осмотра

- Рост 175 см, Вес 86 кг, окружность талии 92 см
- Пастозность голеней
- В легких дыхание жесткое, хрипов нет, ЧДД 20 в мин
- Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент 2 тона над аортой.
- Над МК выслушивается систолический шум, луч проведения влево по V межреберью до средней подмышечной линии
- АД 125/86 мм рт.ст, ЧСС 56 уд в мин
- Край печени выступает из под реберной дуги на 4 см

- Общий анализ крови и общий анализ мочи в пределах нормы

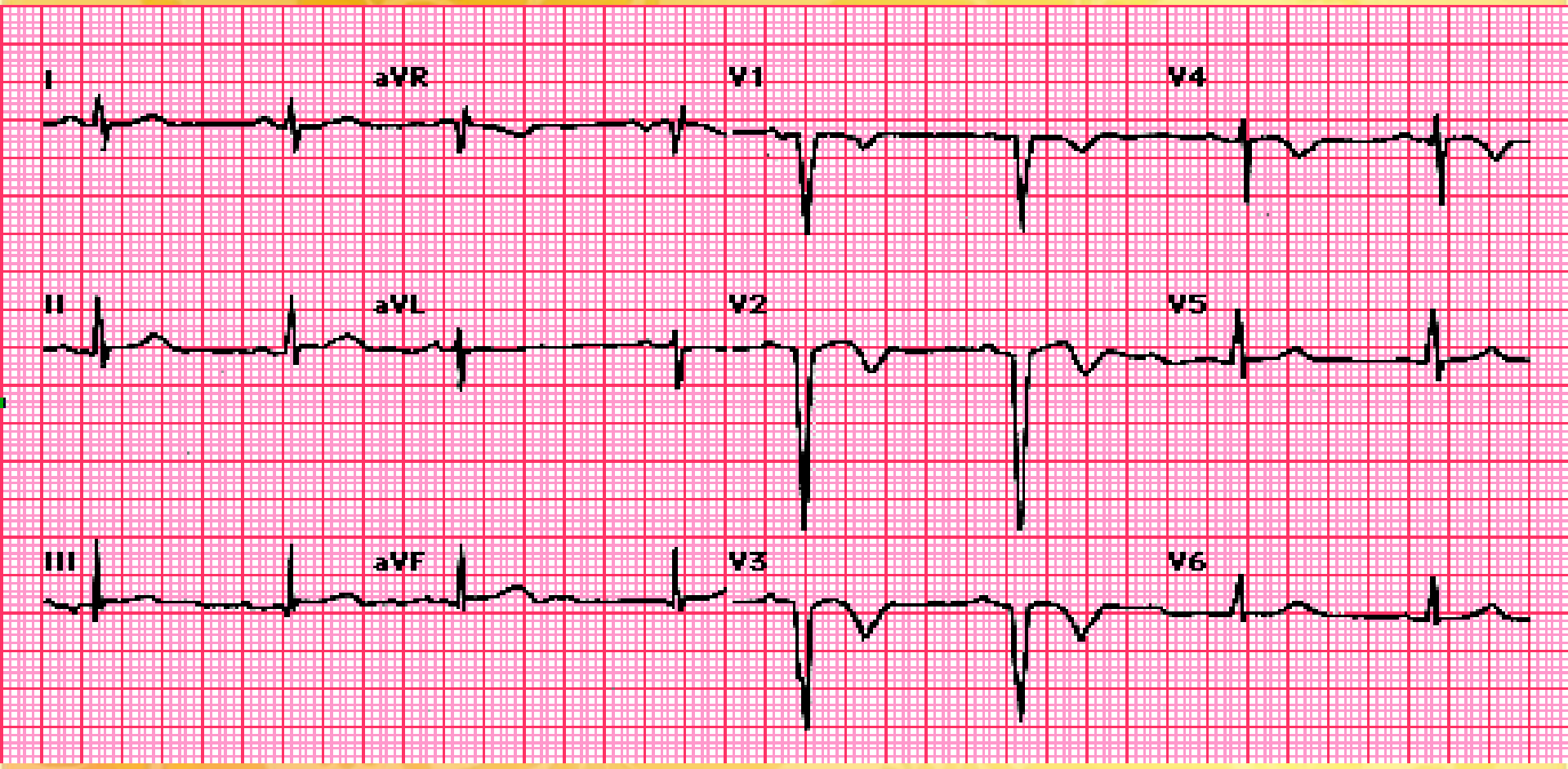
Биохимический анализ крови

	Результат	Норма	
Креатинин	75,8	< 107	мкмоль/л
Калий	4,8	3,5 – 5,3	ммоль/л
Общий холестерин	**6,6**	< 4,0	ммоль/л
ХСЛПНП	**4,3**	< 2,0	ммоль\л
ХСЛПВП	**0,87**	>1, 2	ммоль\л
Триглицериды	1,7	< 1,7	ммоль/л
Глюкоза плазмы натощак	5,2	3,5 – 5,6	ммоль/л

ЭхоКГ

- **КДР – 48 мм**
- **КДР ЛЖ – 59 мм**
- **ФВ ЛЖ (С) – 41 %**
- **ИММЛЖ – 145 г/м^2** (норма для мужчин < 125 г/м^2)
- **ОТС – 0,37**
- **Очаговые нарушения сократимости миокарда на передней стенке ЛЖ**
- **Створки аортального клапана уплотнены, больше у основания**
- **Митральный клапан створки уплотнены, больше у основания**
- **Регургитация МК ++**

ЭКГ



Суточное мониторирование ЭКГ

- Ритм синусовый
- В ночное время фиксируются эпизоды депрессии сегмента ST до 2-3 мм, продолжительностью 1-2 минуты
- Частая, полиморфная, парная желудочковая экстрасистолия

Диагноз

- ИБС, постинфарктный кардиосклероз (ИМ с Q передне-перегородочный, 2006). Безболевая ишемия. Полимрофная, парная желудочковая экстрасистолия. Гипертоническая болезнь III ст, 2 ст, риск 4. ХСН II Б ст., III ФК,

Цель лечения больных с ХСН

Улучшение прогноза

Улучшение качества жизни

Уменьшение числа госитализаций и стоимости лечения

- устранение симптоматики
- защита органов-мишеней (сердце, мозг, сосуды, почки)

Профилактика:
(a) заболевания, приводящего к развитию ХСН
(b) прогрессирования ХСН

Препараты для лечения ХСН

ОСНОВНЫЕ

Их эффект на клинику, КЖ и прогноз доказан и сомнений не вызывает

1. ИАПФ
2. АРА
3. БАБ
4. Ант. Альдо
5. Диуретики
6. Гликозиды
7. ω-3 ПНЖК
8. Ивабрадин

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ

Эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения

1. Статины (при ИБС)
2. Антикоагулянты (при МА)

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ

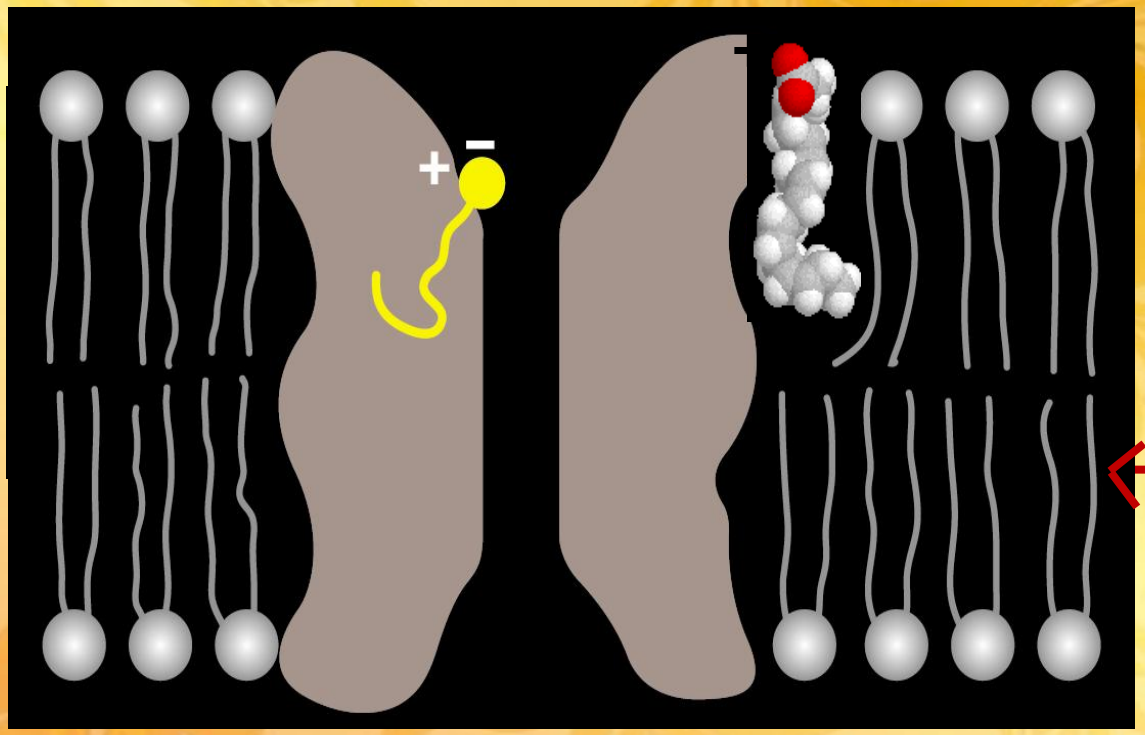
Влияние на прогноз неизвестно, применение диктуется клиникой

1. ПВД
2. БМКК
3. ААП
4. Аспирин
5. Негликозидные инотропные средства.

Омега-3 ПНЖК и блокада ионных каналов: рабочая гипотеза

Микроструктура

Na, K, Ca - каналов



свободные ЭПК, ДГК

метаболизм

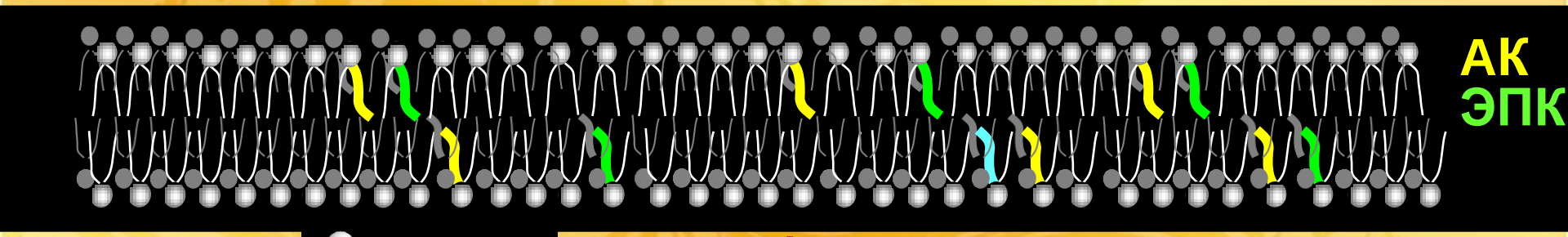
метаболизм

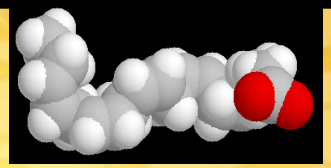
~ 10 %

ЭПК, ДГК поглощение

Kang JX, Leaf A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3542-3546

Механизм действия





Эйкозапентаеновая кислота 20:5 n-3

Архидоновая кислота 20:4 n-6

Циклооксигенез
Липооксигенез

XA_3, PGI_3
Лейкотриены 5

Уменьшение воспаления
Менее тромбогенные условия

TXA_2, PGI_2
Лейкотриены 4 серии

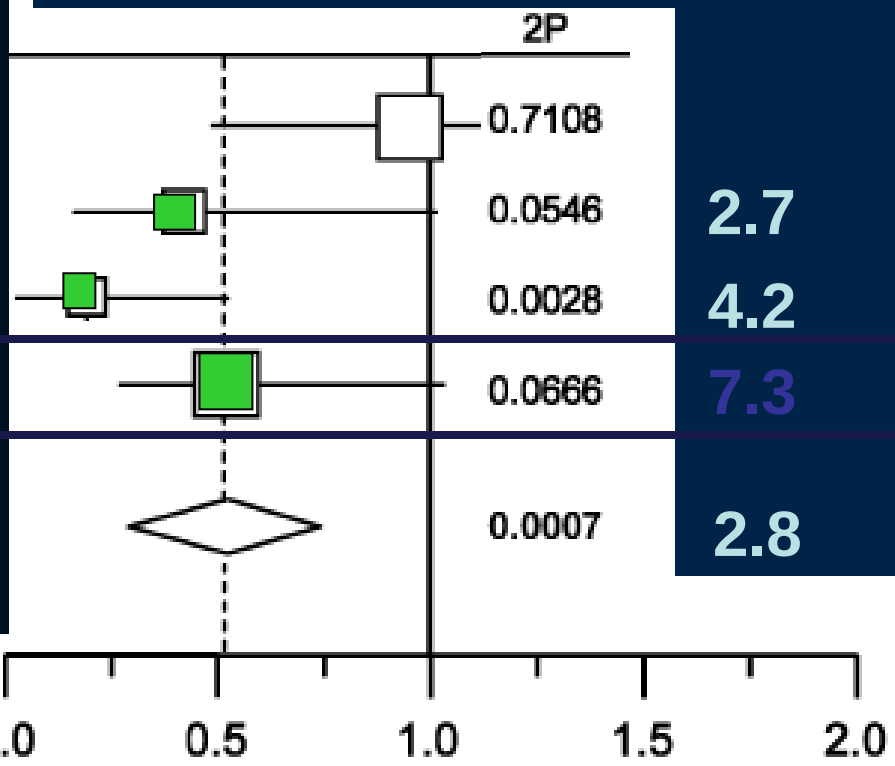
Увеличение воспаления,
Более тромбогенные условия

GISSI Prevenzione Trial:

Снижение фатальных аритмий в зависимости от фракции выброса

Смертность от фатальных аритмий

ФВ %	2P	% ФА	+Omacor %РНТ	no. pat. saved
>50	0.7108			
46-50	0.0546	2.7	1.7	9
41-45	0.0028	4.2	1.1	18
≤40	0.0666	7.3	4.1	19
total	0.0007	2.8	1.8	46



Лечение лучше Лечение хуже

Marchioli R. J Membr Biol. 2005;206:117-28

MERIT-HF

NYHA Class и причины смертности в зависимости от класса ХСН

NYHA II

GISSI-HF 63%

NYHA III

GISSI-HF 34%

NYHA IV

GISSI-HF 3%

MERIT-HF Study Group. Lancet 1999;353:2001-7

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ ПРЕПАРАТОВ ПО СНИЖЕНИЮ СМЕРТНОСТИ ОТ АРИТМИЙ

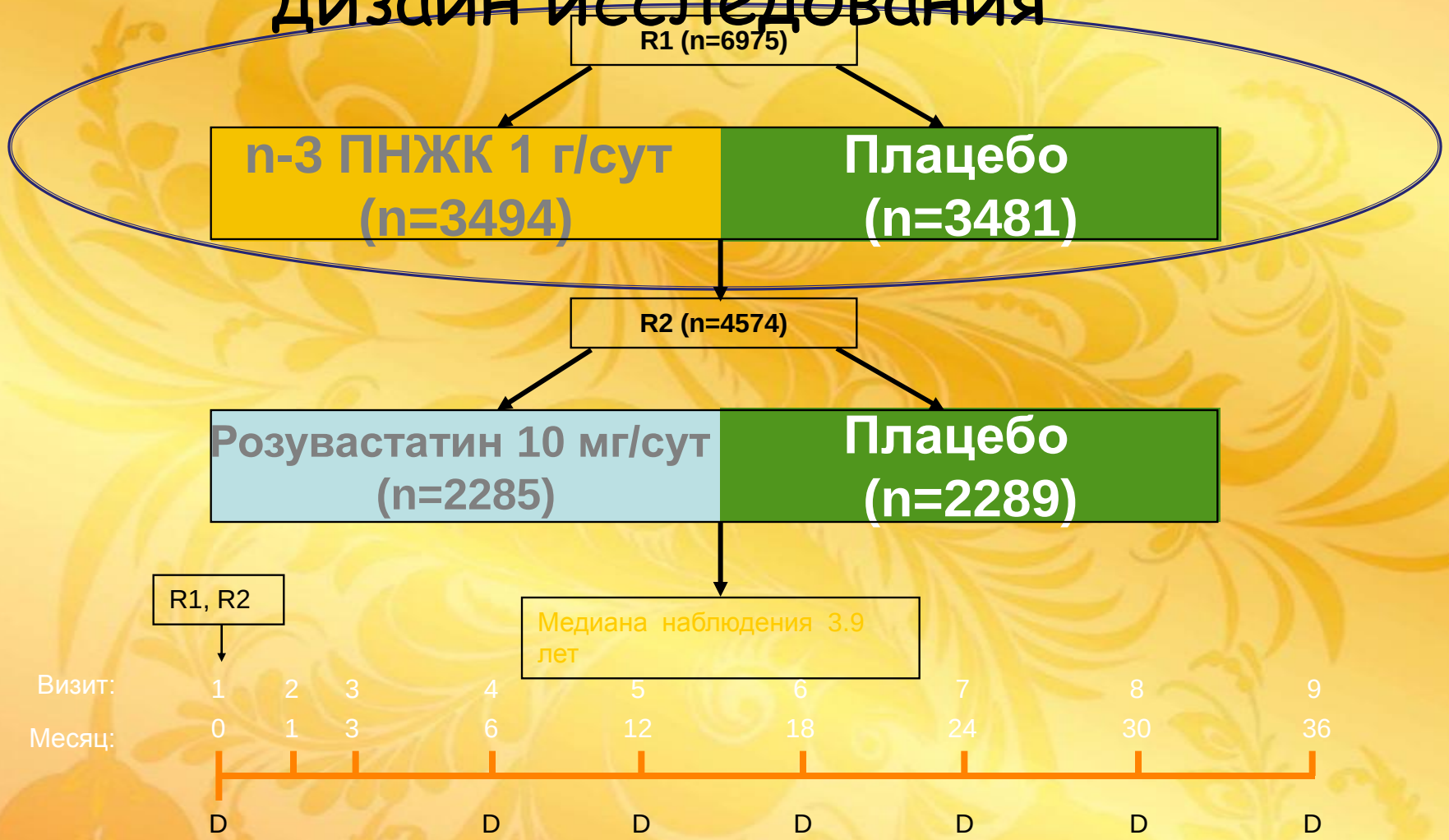
Название исследования	Препарат	Характеристика пациентов	Снижение госпитализаций и смертности от аритмий	Влияние на общую и сердечно-сосудистой смертности
EMIAT	амиодарон	после ИМ, с ФВ 40% или меньше, с желудочковыми аритмиями и без них	**на 35%**	**нет**
CAMIAT	амиодарон	после ИМ, с желудочковыми аритмиями	**на 38%**	**нет**
GESICA 516 пациентов	амиодарон	ХСН II-IV NYHA	**на 28%**	
CHF–STAT 674 пациента	амиодарон	ХСН сравнение с комбинированной терапией: гликозиды, диуретики, ИАПФ	**Не достоверно**	**Не достоверно**
GISSI-P 11 000 пациентов	Омакор 1000 мг	После ИМ, сравнение с группой активной терапии: БАБ, ИАПФ, аспирин, статины	**на 45%** достоверно через 4 месяца, в том числе и у пациентов с ФВ <30%	Общая смертность **на 20%** Сердечно-сосудистая **на 35%**
GISSI-HF 5000 пациентов	Омакор 1000 мг	ХСН II-IV NYHA, сравнение с группой активной терапии (БАБ, ИАПФ, диуретики, гликозиды, спиронолактон)	**На 36%** снижение госпитализаций по причине желудочковых аритмий	Общая смертность **на 14%**

GISSI – HF

- PROBE – дизайн
- Пациенты с сердечной недостаточностью
- Омега-3 –ПНЖК и статины
- 3 года
- n = 7000

GISSI-HF

дизайн исследования

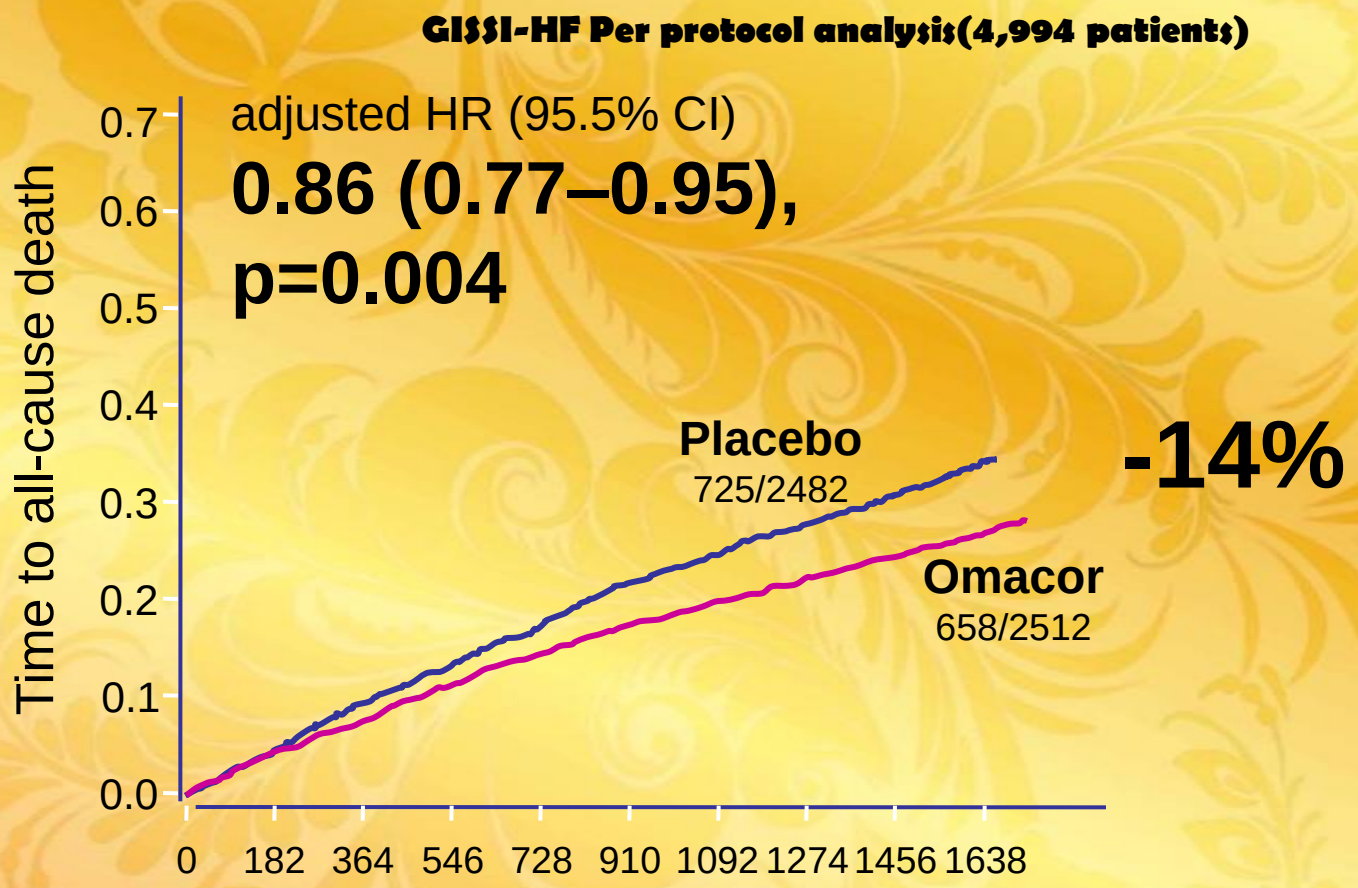


На каждом визите проводились следующие оценки: сердечно-сосудистой системы, показателей жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях, оценка приверженности режиму лечения, оценка серьезных нежелательных явлений и биохимический анализ крови

NYHA=New York Heart Association; R1=рандомизация 1; R2=рандомизация 2; D= выдача препарата

GISSI-HF Investigators. *Lancet* 2008; doi:10.1016/S01.40-6736(08)61240-4

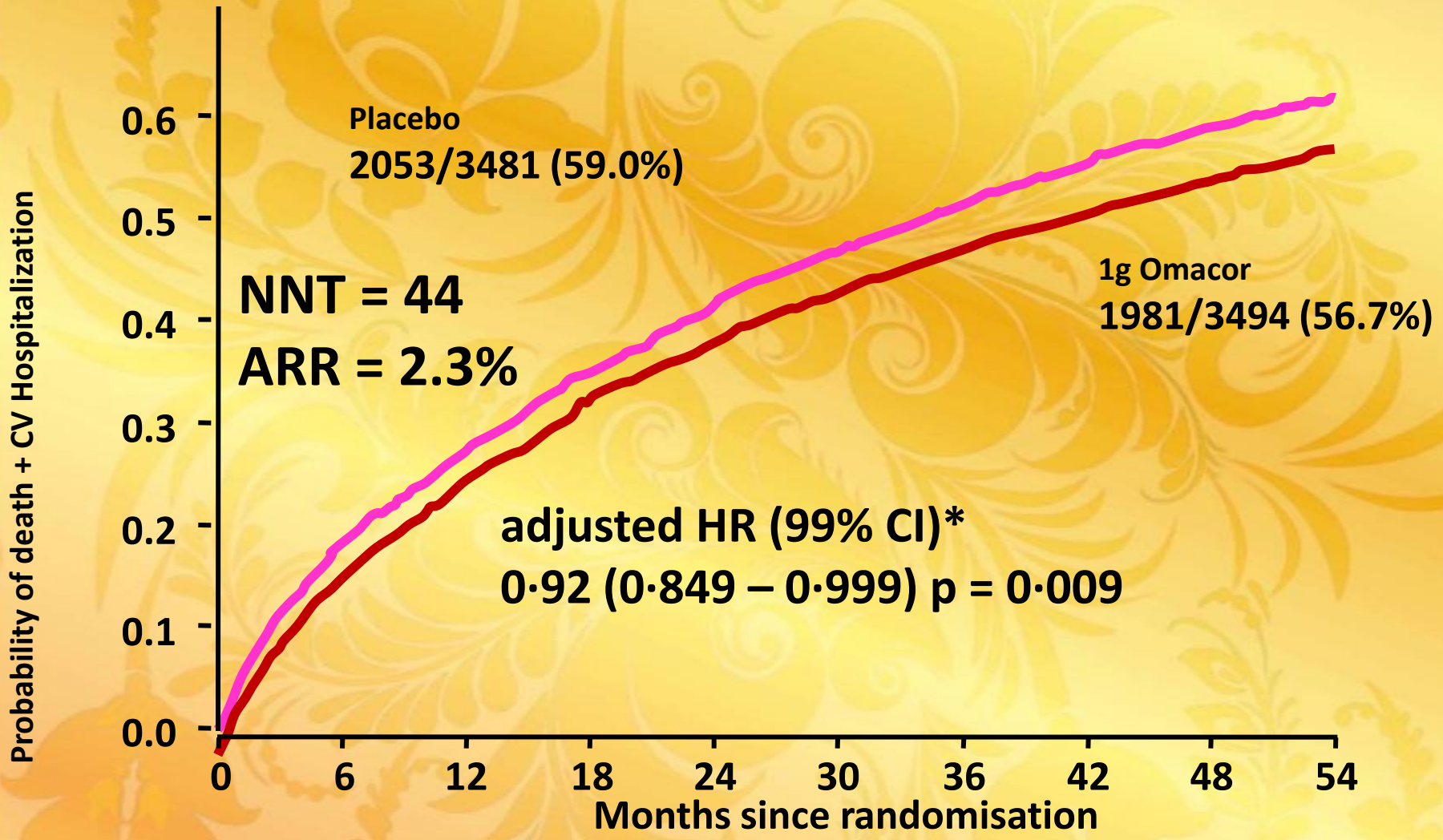
Омакор у пациентов с СН показал достоверное снижение общей смертности



Reference: Marchioli R, presentation during the ESC 2008, Munich

GISSI-HF

Смерть или госпитализации по причине СС событий



GISSI-HF Investigators *Lancet* 2008; 372: 1223

Причины смертности

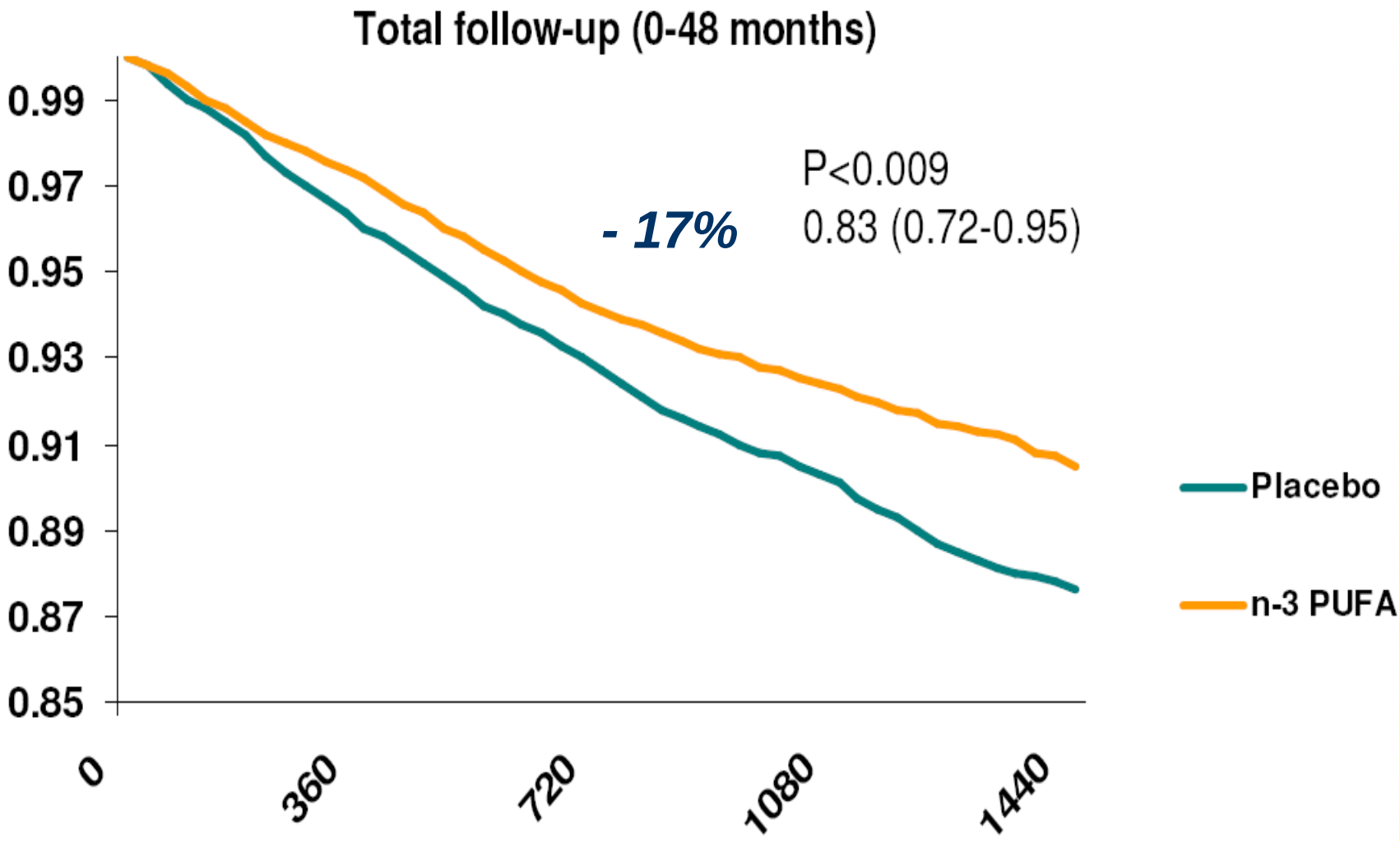
GISSI-HF	Омакор (n-3494) n.(%)	Плацебо (n-3481) n.(%)
Общая смертность	955 (27.3)	1014 (29.1)
Смерть в связи с ухудшением ХСН	319 (9.1)	332 (9.5)
Смерть по причине аритмий	274 (7.8)	304 (8.7)
Инсульт	50 (1.4)	44 (1.3)
ОИМ	20 (0.6)	25 (0.7)
Онкология	107 (3.1)	112 (3.2)
Другие кардиоваскулярные причины	49 (1.4)	60 (1.7)
Другие некардиоваскулярые причины	97 (2.8)	102 (2.9)
Не известно	39 (1.1)	35 (1.0)

GISSI-HF Investigators *Lancet* 2008; 372: 1223

Влияние ОМАКОРА на выраженность желудочковых нарушений ритма при ХСН ишемического генеза

GISSI-HF sub-analysis

Смерть или госпитализации по причине желудочковых аритмий

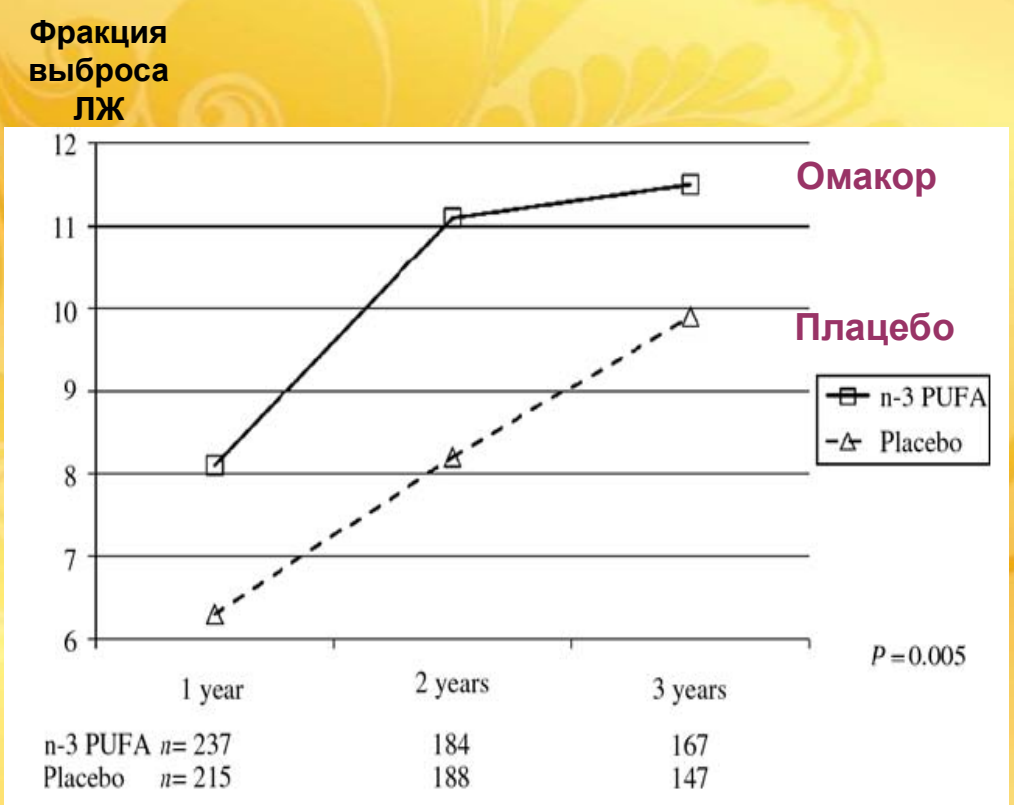


Marchioli ESC Barcelona 2009

Эффекты Омакора на функцию левого желудочка

по данным суб-анализа исследования GISSI-HF

- Омакор увеличивал ФВ левого желудочка у пациентов при ХСН, которые принимали все рекомендованные классы препаратов
- Эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения (3 года)
- Розувастатин не влиял на ФВ по данным суб-анализа GISSI-HF



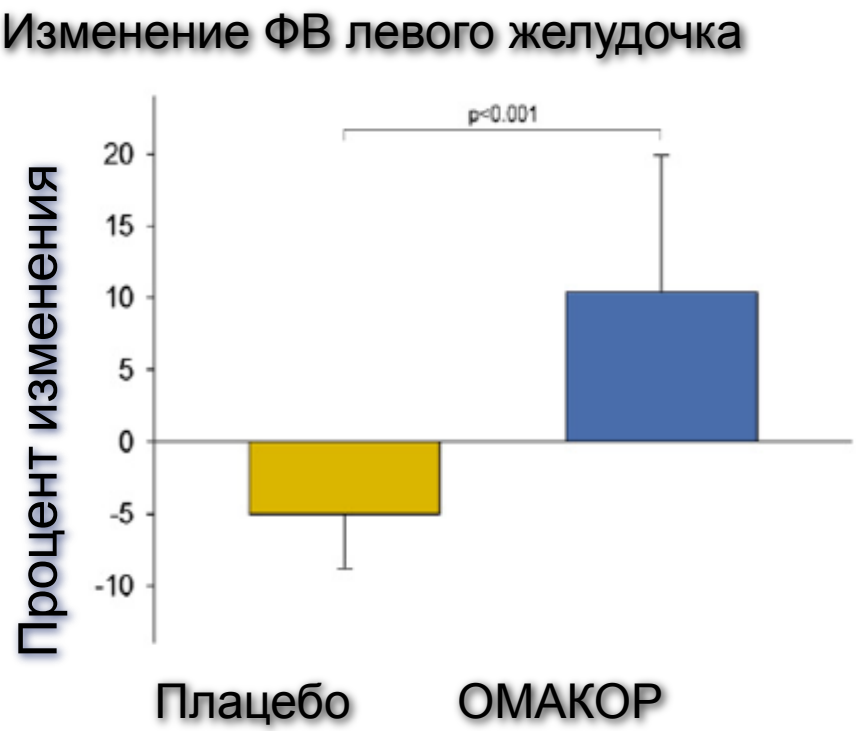
European Journal of Heart Failure (2010) 12, 1345-1353

Омакор достоверно повышает фракцию выброса ЛЖ у больных неишемической ДКМП

Группа обследованных: 133 больных хронической СН, обусловленной неишемической ДКМП с минимально выраженными симптомами на фоне стандартной терапии.

Цель: Оценить влияние Омакора на систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), обусловленной неишемической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП)

Период наблюдения: 12 месяцев



Через 12 мес были выявлены значимые различия (p<0,001) изменения показателя фракции выброса ЛЖ (увеличение на 10,4% при приеме Омакора и снижение на 5% при приеме плацебо)

JACC Vol. 57, No. 7, 2011 Nodari et al. 873 February 15, 2011:870–9

Влияние Омакора на функциональный класс ХСН у больных с ДКМП

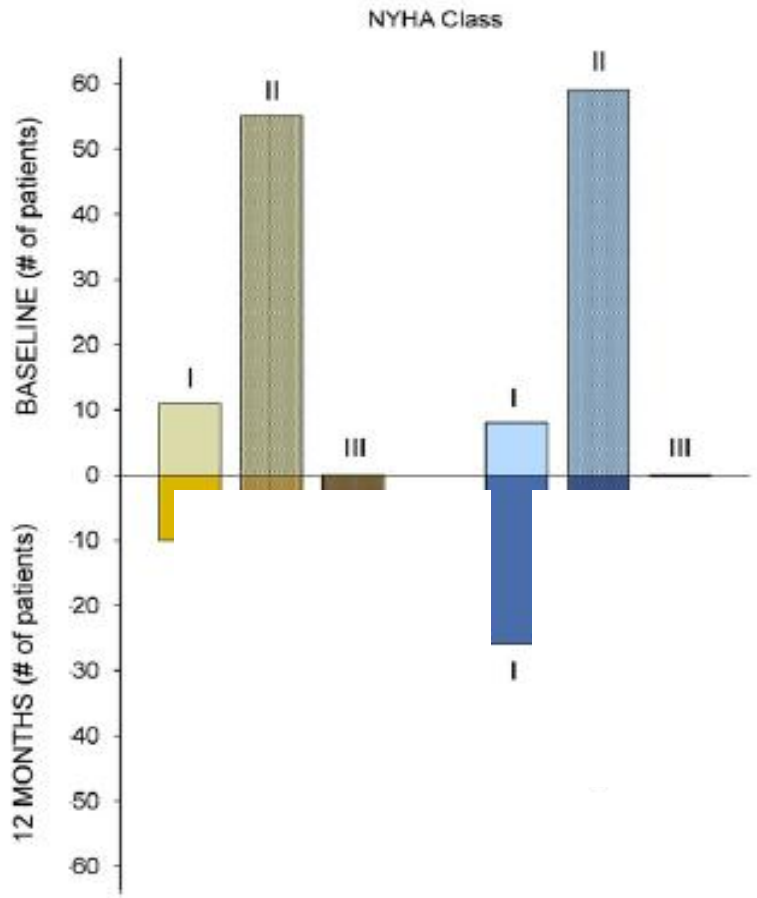


Figure 3 **NYHA Functional Class Distribution in the Study Groups**

Distribution of patients in the New York Heart Association (NYHA) functional classes at baseline and at 12-month follow-up in the placebo **(left gold bars)** and active treatment group **(right blue bars)**. Data are expressed as absolute number of patients.

Плацебо:

- у 28.8% пациентов ухудшение функционального класса ХСН

Омакор:

- У 26.9% пациентов улучшение функционального класса ХСН

уменьшение госпитализаций по причине

- ХСН
- Сердечно-сосудистых заболеваний

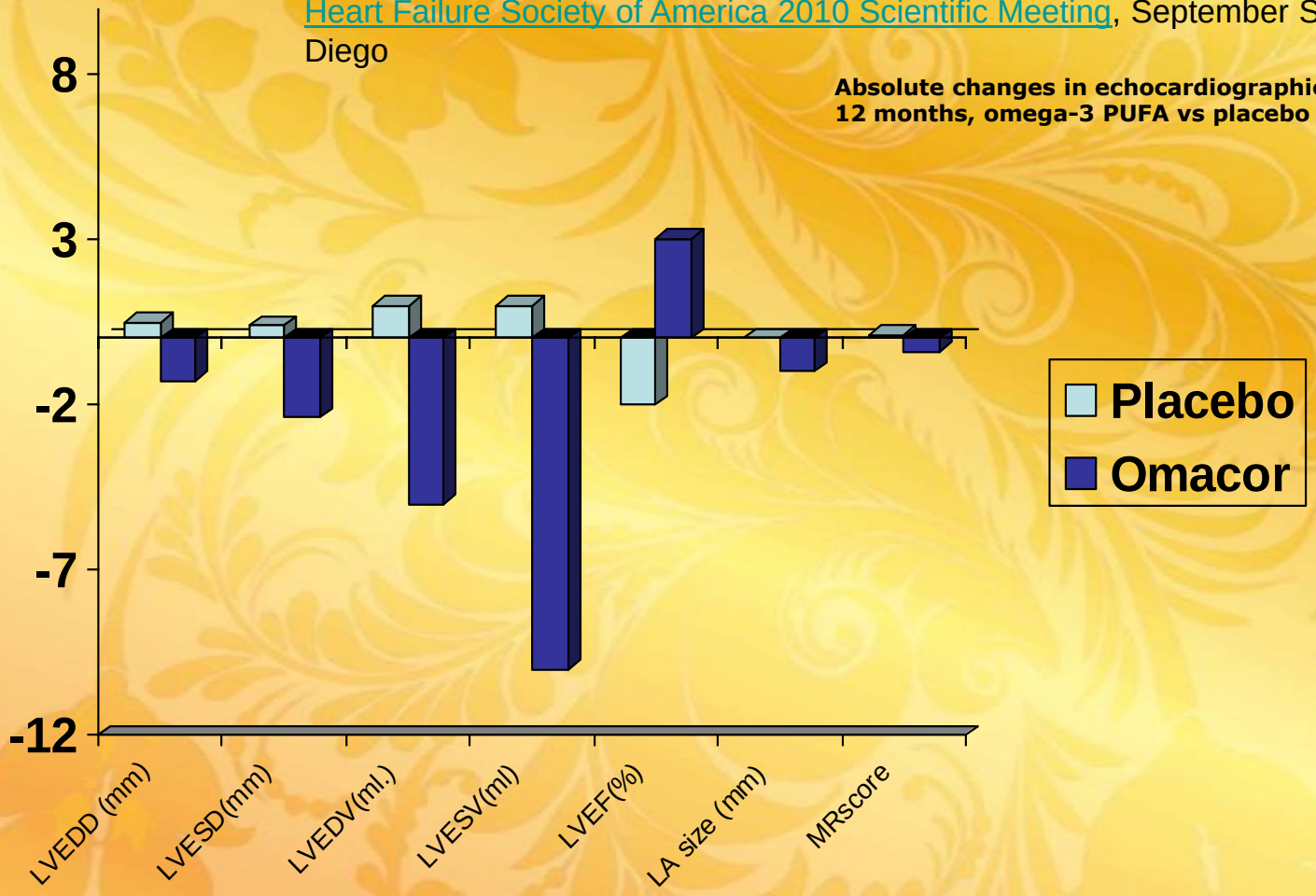
Nodari et al., JACC. 2011; 57

Омакор улучшал систолическую и диастолическую функции левого желудочка у пациентов с неишемической дилятационной кардиомиопатией

Американское общество по сердечной недостаточности, 14 конгресс

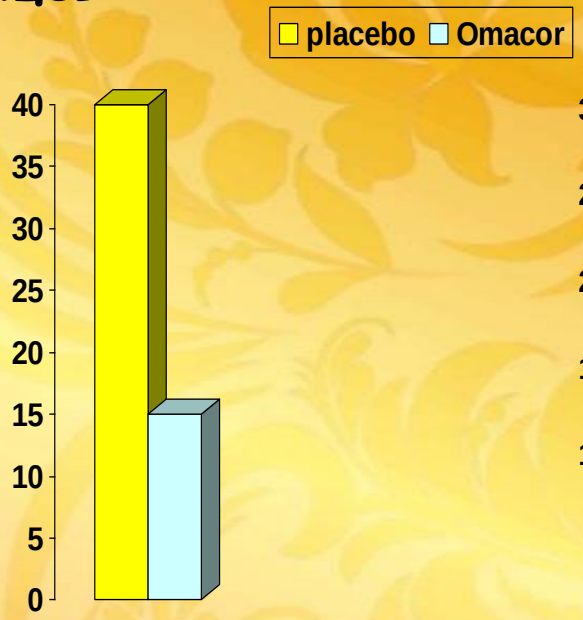
Heart Failure Society of America 2010 Scientific Meeting, September San-Diego

Absolute changes in echocardiographic measures from baseline to 12 months, omega-3 PUFA vs placebo in nonischemic heart failure

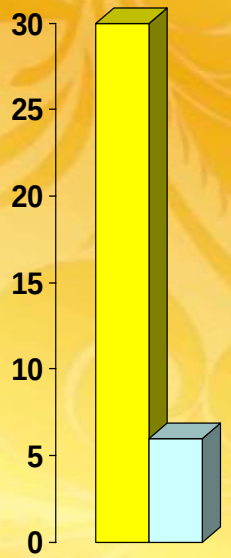


All differences significant at p<0.001. LVEDD=left ventricular end-diastolic diameter; LVESD=left ventricular end-systolic diameter; LVEDV=left ventricular end-diastolic volume; LVESV=left ventricular end-systolic volume; LA=left atrial; MR=mitral regurgitation

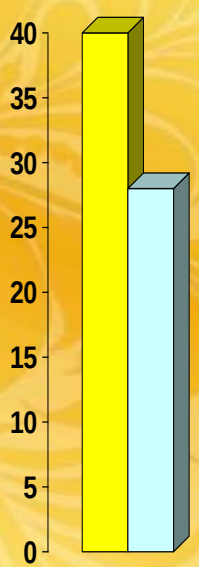
Post hoc анализ показал достоверное уменьшение госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, сердечно-сосудистых госпитализаций
и тенденцию к уменьшению всех случаев госпитализаций через 12 месяцев



Госпитализации по сердечно-сосудистым причинам p=0.0029



Госпитализации по причине ХСН p=0.0002

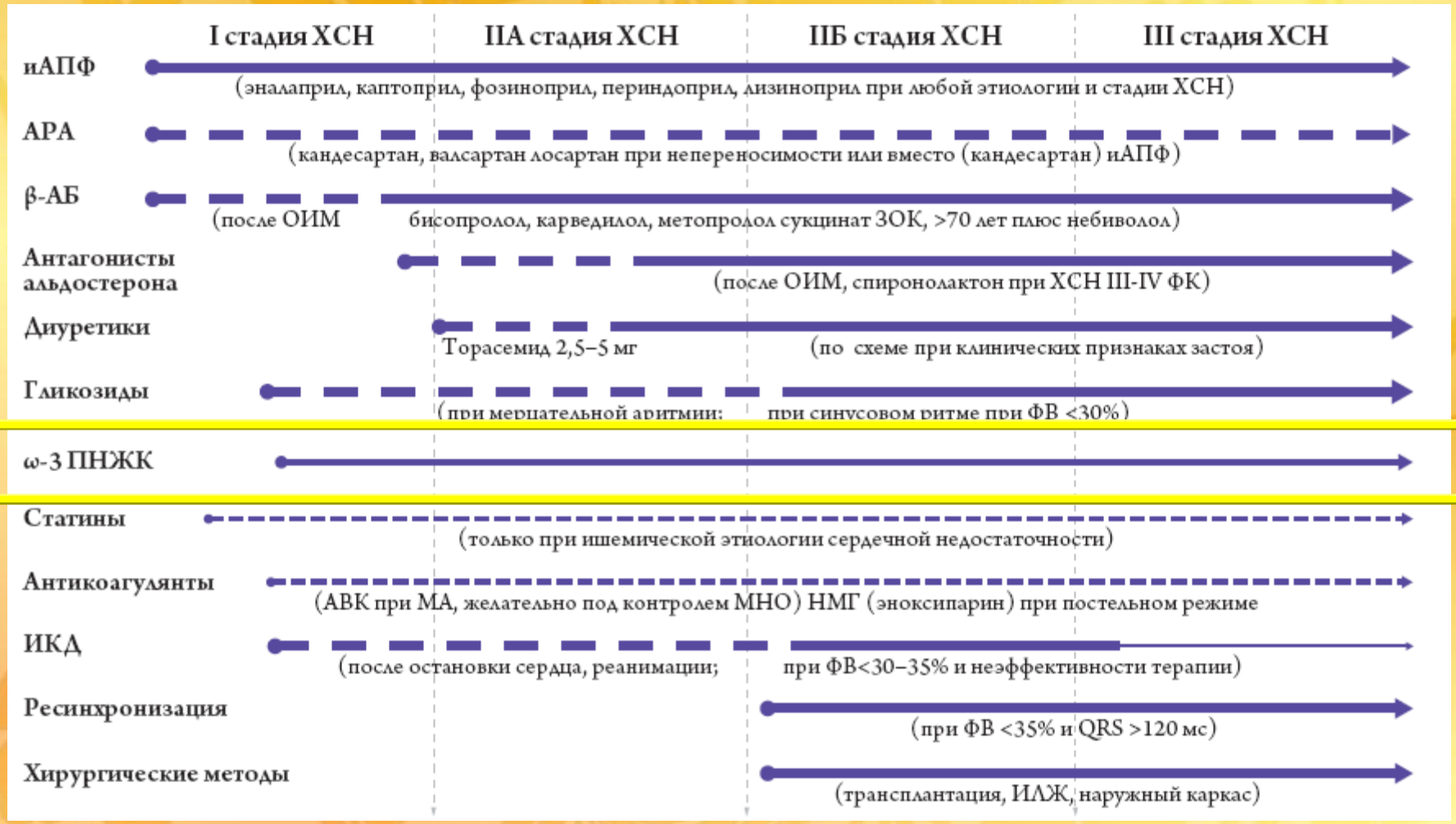


Тенденция к уменьшению всех случаев госпитализаций p=0.059

«Эти улучшения были получены сверх самой эффективной терапии и пациенты были компенсированы».

Dr Mihai Gheorghiade (Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL)

Омакор в Российских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН *препарат первой линии* терапии



Почему Омакор в Российских рекомендациях представлен, как препарат первой линии при ХСН?

Целесообразность применения Омакора у пациентов с ХСН ишемического генеза определяется достижением, всех основных целей лечения ХСН, сформулированных Европейским обществом кардиологов и Российским обществом специалистов по сердечной недостаточности при применении данного препарата

- ***Омакор уменьшает общую смертность[1]***
- ***Омакор уменьшает количество госпитализаций по причине желудочковых аритмий и сердечно-сосудистых событий [2]***
- ***Омакор увеличивает фракцию выброса [3,4]***
- ***Омакор замедляет прогрессирование ХСН[4]***
- ***Омакор уменьшает выраженность симптомов ХСН[4]***
- ***Омакор имеет эталонный профиль безопасности[1-2]***

1.GISSI-Prevenzione trial Lancet 1999 Aug 7;354(9177):447-55
2.GISSI-HF Investigators *Lancet* 2008; 372: 1223
3. Substudy of GISSI-HF Ghio S. et al, Eur J Heart Fail.2010 Dec;12(12):1345-53
4. Nodari S. J Am Coll Cardiol. 2011 Feb15; 57(7):870-9

В жизни нет ничего лучше собственного опыта

Вальтер Скотт