

Н.М. Ахмеджанов... Улучшение прогноза больных после инфаркта миокарда...

## Новые возможности улучшения прогноза пациентов после инфаркта миокарда

Н.М. Ахмеджанов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

### New perspectives in improving prognosis after myocardial infarction

N.M. Akhmedzhanov

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Рассматриваются результаты крупных, эпидемиологических и клинических исследований, в первую очередь GISSI-Prevenzione с целью доказать, что высокоочищенные  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты должны стать обязательным компонентом вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда. Их позитивные клинические эффекты: снижение смертности от всех причин на 21%, что в значительной степени связано с уменьшением риска внезапной смерти на 45%.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, вторичная профилактика, высокоочищенные  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты.

The results of large, epidemiologic studies and clinical trials, e.g., GISSI-Prevenzione, demonstrate that highly purified omega-3 polyunsaturated fatty acids should be included into secondary prevention among myocardial infarction patients. Their positive clinical effects include: all-cause mortality reduction by 21%, mostly due to sudden death risk reduction by 45%.

**Key words:** Myocardial infarction, secondary prevention, highly purified polyunsaturated omega-3 fatty acids.

Инфаркт миокарда (ИМ) остается одной из основных причин заболеваемости и смертности во всех развитых странах мира, включая Россию, несмотря на существенный прогресс, достигнутый в его лечении. Возможности улучшения прогноза больных используются далеко не полностью. Во многих случаях больные, перенесшие ИМ, погибают от внезапной смерти (ВС). Отсутствие надежных предвестников, а также развитие события, как правило, вне лечебного учреждения, приводят к тому, что ВС сложно предвидеть и предупредить. Практический опыт применения с профилактической целью антиаритмических препаратов является в лучшем случае противоречивым, в худшем — неблагоприятно влияет на прогноз. Наличие доступных лекарственных препаратов, обладающих доказанной эффективностью в улучшении прогноза больных, перенесших ИМ, главным образом за счет профилактики ВС, представляет огромный практический интерес.

Такой препарат, состоящий из высококонцен-

трированных, высокоочищенных  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот —  $\omega$ -3 ПНЖК (Омакор<sup>®</sup>, Солвей Фарма, Германия) уже имеется, но он пока не нашел широкого применения в повседневной практике лечения больных. Омакор<sup>®</sup> является лекарственным препаратом, содержащим 90%  $\omega$ -3 ПНЖК на 1 г препарата. Содержание ПНЖК в препарате Омакор<sup>®</sup> на 84% представлено деконзагексаеновой (ДГК) и эйкозапентаеновой (ЭПК) кислотами.

Омакор<sup>®</sup>, назначенный в дозе 1 г/сут., обладает достоверной эффективностью при вторичной профилактике у больных, перенесших ИМ, как было показано в исследовании GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico Prevenzione), проведенном Итальянской группой по изучению выживаемости после ИМ [1, 2].

Целью многоцентрового исследования GISSI-Prevenzione было изучение влияния высокоочищен-

© Ахмеджанов Н.М., 2006

Тел.: (495) 924-44-68

ных  $\omega$ -3 ПНЖК, витамина Е, а также их комбинации на клинические исходы у больных, перенесших ИМ. В исследование включались пациенты, перенесшие ИМ не > 3 месяцев назад, при отсутствии событий, неблагоприятно влияющих на краткосрочный прогноз. Все пациенты получали препараты для вторичной профилактики в соответствии со стандартными практическими рекомендациями: антитромбоцитарные средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ),  $\beta$ -адреноблокаторы (ББ), гиполипидемические средства. Рекомендовали соблюдение «средиземноморской» диеты с высоким содержанием фруктов, рыбы и клетчатки, и относительно низким содержанием насыщенных жиров. Это исследование является одним из крупнейших в мире по вторичной профилактике ИМ. Всего в исследование были включены 11323 больных, наблюдавшихся в 172 центрах Италии; сформированы четыре группы приблизительно по 2800 больных в каждой, в которых пациенты получали:

I – высокоочищенные  $\omega$ -3 ПНЖК, в составе которых содержится 84% ЭПК и ДГК, в дозе 1 г/сут.;

II – витамин Е в виде  $\alpha$ -токоферола – 300 мг/сут.;

III – высокоочищенные  $\omega$ -3 ПНЖК + витамин Е;

IV – стандартные для таких больных лекарственные назначения без применения изучаемых препаратов (контрольная группа).

Лекарственные препараты назначались открытым методом, конечные точки оценки эффективности были заранее определены. Изучаемая популяция включала относительно мало пожилых больных – 17% в возрасте > 70 лет, с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 14% с ФВ  $\leq$  0,40 и положительным результатом нагрузочного теста (НТ) – 29%, т.е. была представлена в основном постинфарктными больными с относительно низким риском осложнений; однолетняя смертность в контрольной группе составила < 3%. Из рекомендуемых для вторичной профилактики препаратов наиболее часто применялись антитромбоцитарные средства – > 80% пациентов принимали на всем протяжении исследования, ИАПФ – 47% в начале и 39% в конце исследования, ББ – 44% и 39% соответственно.

Частота назначения гиполипидемических препаратов изначально была низкой – < 5%, однако к концу исследования она существенно повысилась – > 40% пациентов принимали, главным образом, статины, что было связано с публикацией результатов крупных исследований, убедительно доказывающих высокую эффективность статинов во вторичной профилактике. Во всех 4 исследуемых группах частота назначения статинов увеличивалась в одинаковой степени, поэтому данная тенденция не могла повлиять на результаты. Приверженность соблюдению рекомендованной диеты, что оценивалось методом анкетного опроса, была высокой на протяжении всего исследования и имела тенденцию к улучшению по мере увеличе-

ния продолжительности исследования. На момент окончания работы были проанализированы данные анкет 99,9% участников, объем составил > 38 000 чел.-лет, средний период наблюдения – 3,5 года.

Комбинированные первичные конечные точки (ПКТ) для оценки эффективности в исследовании GISSI–Prevenzione включали:

- кумулятивная частота смертности от всех причин, частота развития нефатальных ИМ и мозгового инсульта (МИ);
- кумулятивная частота сердечно-сосудистой смертности, нефатальных ИМ и МИ.

Вторично анализировали каждый показатель, входящий в ПКТ, а также основные причины смерти.

Статистические сравнения включали четырехсторонний анализ, при котором каждая из четырех групп больных сравнивалась со всеми остальными.

## Результаты исследования

### GISSI–Prevenzione

Выраженное достоверное влияние на ПКТ наблюдалось только в группе пациентов, принимавших высокоочищенные  $\omega$ -3 ПНЖК. Назначение витамина Е не оказывало существенного эффекта на любую из ПКТ.

Клинический синергизм при комбинированной терапии  $\omega$ -3 ПНЖК + витамин Е отсутствовал. В последующем в исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) и HPS (Heart Protection Study) также не удалось выявить позитивные профилактические эффекты витамина Е.

Применение высокоочищенных  $\omega$ -3 ПНЖК достоверно снижало риск ПКТ. По сравнению с контрольной группой, снижение риска ПКТ в виде общей смертности + нефатальных ИМ и МИ составляло 15-16%, а снижение риска сердечно-сосудистой смерти + нефатальных ИМ и МИ – 20-21% ( $p=0,006$ ). Анализ смертности от отдельных причин показал, что уменьшение риска ПКТ на фоне приема Омакора<sup>®</sup> было обусловлено главным образом снижением частоты фатальных событий в связи с уменьшением риска ВС на 45% ( $p=0,0006$ ). Положительный эффект в отношении выживаемости больных проявился сравнительно быстро – уже через 3 месяца лечения  $\omega$ -3 ПНЖК достоверно снижалась общая смертность ( $p=0,037$ ), а через 4 месяца риск ВС уменьшался более чем наполовину ( $p=0,048$ ). К моменту завершения исследования снижение риска ВС составляло ~ 60% от влияния препарата на общую смертность ( $p=0,0006$ ).

При анализе результатов были обнаружены два важных факта:

- степень выраженности положительного влияния высокоочищенных  $\omega$ -3 ПНЖК в исследовании GISSI–Prevenzione достоверно не уменьшалась при низкой приверженности больных соблюдению здорового питания;
- больные, соблюдающие рекомендации по

здоровому питанию, имели достоверно более высокую выживаемость в течение 6,5 лет наблюдения, чем больные с нездоровыми привычками питания.

Таким образом, Омакор® оказывает положительное влияние вне зависимости от особенностей питания.

Положительные эффекты  $\omega$ -3 ПНЖК не влияли на такие неблагоприятные факторы как курение, артериальная гипертензия (АГ) или сахарный диабет (СД) и были одинаково выражены у пациентов, принимавших и не принимавших ацетилсалициловую кислоту или ББ.

Анализ результатов, полученных у различных групп пациентов, позволяет заключить, что практически все больные, перенесшие ИМ, являются потенциальными кандидатами для назначения высокоочищенных  $\omega$ -3 ПНЖК с целью улучшения прогноза.

### Переносимость и безопасность лечения

Лечение Омакором® хорошо переносили пациенты, участвовавшие в исследовании GISSI-Prevenzione. Единственными побочными эффектами служили желудочно-кишечные расстройства, при этом число случаев прекращения лечения в связи с нежелательными побочными действиями составило только 3,8%. Количество случаев смерти из-за несердечных причин было одинаковым как в I группе, принимавшей  $\omega$ -3 ПНЖК, так и в контрольной IV группе. Эти результаты свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного воздействия препарата на общее состояние больных при длительном применении препарата.

В пользу необходимости широкого назначения Омакора® с целью улучшения прогноза больных, перенесших ИМ, свидетельствуют результаты исследования DART (Diet and Reinfarction). В этом исследовании наблюдались 2033 больных в возрасте < 70 лет, перенесших недавно ИМ и не страдающих СД. Через 2 года наблюдения в группе больных, которым рекомендовалось увеличить потребление продуктов, содержащих  $\omega$ -3 ПНЖК, была выявлена значительно лучшая выживаемость. Положительный эффект в исследовании DART – снижение общей смертности на 29%, был сопоставим с наблюдавшимся в GISSI-Prevenzione; также отмечалось быстрое снижение риска ВС. При этом, как и в исследовании GISSI-Prevenzione, не выявлено отрицательного влияния на риск нефатальных осложнений.

### Каков механизм улучшения прогноза больных, перенесших ИМ, при лечении Омакором®?

Решающее значение имеет предотвращение ВС. ДГК и ЭПК обладают антиаритмогенным эффектом, снижают вероятность возникновения желудочковых аритмий, которые могут вызвать остановку сердца и ВС. Этот защитный эффект зависит

от уникальной способности данного класса  $\omega$ -3 ЖК ( $\omega$ -3 ПНЖК) вызывать стабилизацию электрической активности клеток сердца, т.е. они действуют на уровне кардиомиоцитов, уменьшая их склонность к активации.

Вероятно, основой для антиаритмического эффекта  $\omega$ -3 ПНЖК является взаимодействие с трансмембранными каналами для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , в результате чего удлиняется неактивная фаза этих каналов.

Другие ЖК не обладают столь же выраженным антиаритмогенным эффектом, как ПНЖК класса -3, проявляющие данное свойство только в форме свободных ЖК. Эстерифицированные  $\omega$ -3 ПНЖК не обладают таким действием из-за того, что они не взаимодействуют с трансмембранными ионными каналами.

Популяционные исследования подтверждают гипотезу о том, что  $\omega$ -3 ПНЖК обладают антиаритмогенным эффектом. В исследовании PHS (US Physicians Health Study) у практически здоровых лиц была установлена обратная зависимость между содержанием  $\omega$ -3 ПНЖК в сыворотке крови и риском ВС. Повышенная концентрация  $\omega$ -3 ПНЖК в мембранах гранулоцитов сочеталась с повышенной вариабельностью сердечного ритма (BCP). При низкой BCP риск ВС выше, а препараты, увеличивающие BCP, улучшают прогноз больных, перенесших ИМ. Как было показано в экспериментальных работах  $\omega$ -3 ПНЖК повышают порог фибрилляции миокарда желудочков. Увеличение устойчивости миокарда к развитию аритмий не может объясняться уменьшением размеров ИМ, поскольку  $\omega$ -3 ПНЖК на этот показатель не влияют. Концентрация  $\omega$ -3 ПНЖК в крови (преимущественно в мембранах эритроцитов) составляет ~ 3,5%. Сокращение числа случаев наступления ВС, обусловленное приемом высокоочищенных  $\omega$ -3 ПНЖК, происходит при увеличении содержания основных  $\omega$ -3 ПНЖК – ДГК и ЭПК, в крови до ~ 6%, что может быть достигнуто приемом препарата Омакор® в дозе 1 г/сут., применявшейся в исследовании GISSI-Prevenzione. К числу других свойств  $\omega$ -3 ПНЖК относятся позитивное воздействие на свертываемость крови, функцию тромбоцитов и эндотелия, ингибирование воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке, гиполипидемический эффект. Однако эти влияния проявляются лишь при приеме значительно более высоких доз препарата  $\geq 2$ -4 г/сут. и выше. В частности в исследовании GISSI-Prevenzione не наблюдался гипотриглицеридемический эффект, свойственный высоким дозам  $\omega$ -3 ПНЖК.

Чрезвычайно важен тот факт, что снижение смертности от всех причин на фоне приема препарата Омакор® происходило вне зависимости от применения статинов, т.е. назначение статинов не может заменить  $\omega$ -3 ПНЖК. Анализ данных 4271 больных, включенных в исследование GISSI-Prevenzione, позволил установить, что снижение

смертности от всех причин у больных, получавших Омакор<sup>®</sup>, было сходным с больными, которые принимали статины и не получали  $\omega$ -3 ПНЖК.

Доказанное в исследовании GISSI-Prevenzione выраженное снижение смертности на фоне терапии  $\omega$ -3 ПНЖК свидетельствует о том, что назначение этого препарата в течение 1 года у 1 тыс. больных, перенесших ИМ, сохранит жизнь 6 пациентам. Такой эффект сопоставим с влиянием на смертность статинов или ИАПФ при вторичной профилактике. В популяции с более высоким профилем риска, чем в исследовании. GISSI-Prevenzione, число сохраненных жизней может быть даже большим. С точки зрения фармакоэкономики, применение  $\omega$ -3 ПНЖК после перенесенного ИМ является оправданным. Назначение  $\omega$ -3 ПНЖК с целью улучшения прогноза больных, перенесших ИМ, одобрено в рекомендациях по лечению острого ИМ с подъемом сегмента ST, разработанных Рабочей группой Европейского общества кардиологов.

Результаты исследования GISSI-Prevenzione позволяют предположить, что использование высокоочищенных  $\omega$ -3 ПНЖК может улучшить прогноз больных с сердечной недостаточностью (СН). В этом исследовании общая смертность в контрольной группе постепенно возрастала с 6,1% до 22,2% по мере снижения ФВ с < 50% до < 40%. Доля всех случаев смерти, относимых на счет ВС, увеличивалась по мере уменьшения ФВ. Такая закономерность наблюдалась во многих исследованиях с включением пациентов с СН.

Показатели смертности от всех причин и ВС были ниже у пациентов, получавших высокоочищенные  $\omega$ -3 ПНЖК, чем в контрольной группе, при любом значении ФВ. Наблюдалась статистически значимая тенденция к росту выживаемости при приеме высокоочищенных  $\omega$ -3 ПНЖК, по мере снижения ФВ ( $p < 0,05$ ). У пациентов с наименьшей ФВ < 40% общий рост выживаемости был связан со снижением риска ВС. В настоящее время проводится исследование GISSI-HF с включением 7 тыс. пациентов с СН II–IV функциональных классов по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA), призванное изучить – могут ли высокоочищенные  $\omega$ -3 ПНЖК (1 г/сут.) в сочетании со статинами (розувастатин 10 мг/сут.) или без статинов улучшить прогноз этой категории пациентов. Будут оцениваться две ПКТ: смертность от всех причин; смертность от всех причин или госпитализация, вызванная сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

## Литература

1. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 353(9177): 447-55.

В этом исследовании предполагают изучить возможный синергизм высокоочищенных  $\omega$ -3 ПНЖК и ББ. Как показал ретроспективный анализ исследования GISSI-Prevenzione, такая комбинация оказала сильное влияние на снижение риска ВС.

Многочисленные наблюдения, свидетельствующие о том, что повышенное потребление  $\omega$ -3 ПНЖК связано со снижением риска ССЗ, позволили предположить, что подобный эффект можно ожидать и от применения высокоочищенных  $\omega$ -3 ПНЖК у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений – с СД, но без ССЗ. Эту гипотезу проверяют в крупном, рандомизированном исследовании ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), проводимом в Великобритании и поддерживаемом Британским фондом сердца. Еще одной целью этой работы является изучение роли ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике ССЗ у больных СД.

Планируется включить 10 тыс. пациентов с последующим наблюдением в течение 5 лет. Дизайн исследования предусматривает назначение пациентам препарата Омакор<sup>®</sup> (1 г/сут.), ацетилсалициловой кислоты (100 мг/сут.), обоих препаратов одновременно или ни одного (плацебо).

Составной ПКТ исследования ASCEND рассматривают фатальный ИМ, нефатальный МИ или сосудистая смерть.

## Заключение

Результаты крупных эпидемиологических и клинических исследований, в первую очередь GISSI-Prevenzione, свидетельствуют о том, что высокоочищенные  $\omega$ -3 ПНЖК должны быть неотъемлемым компонентом лекарственной терапии больных, перенесших ИМ. Положительные клинические эффекты, заключающиеся в снижении смертности от всех причин на 21%, в значительной степени обусловлены снижением риска ВС на 45%, в отношении которой была показана устойчивость к другим медикаментозным вмешательствам. Режим лечения  $\omega$ -3 ПНЖК прост – одна капсула, содержащая 1 г препарата, в сутки. Терапия  $\omega$ -3 ПНЖК сочетается со всеми медикаментозными и немедикаментозными методами лечения больных, перенесших ИМ, и более того, обладает аддитивным эффектом. Побочные эффекты крайне редки и еще реже бывают причиной отмены препарата. Соотношение благоприятных эффектов и практически отсутствие риска назначения  $\omega$ -3 ПНЖК несомненно свидетельствуют в пользу включения препарата Омакор<sup>®</sup> в стандарт лечения больных, перенесших ИМ.

2. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. on behalf of the GISSI-Prevenzione investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1897-903.

Поступила 16/03-2006