

Мареев В. Ю.^{1,2}, Мареев Ю. В.^{3,4}¹ «Медицинский научно образовательный центр МГУ имени М.В.Ломоносова», Москва, Россия² МГУ имени М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия⁴ Робертсоновский центр биостатистики, Университет Глазго, Великобритания

Влияние Омакора на НеИнвазивные марКеры внезапной Сердечной Смерти у больных с Сердечной недостаточностью ишемической этиологии (Результаты исследования ОНИКС)

Цель	Больные с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) после перенесенного острого инфаркта миокарда имеют плохой прогноз, во многом связанный с наличием желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС) и риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Оптимальное лечение (тройная нейrogормональная блокада плюс имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор и сердечная ресинхронизирующая терапия) уменьшили риск ВСС, прежде всего, из-за обратного ремоделирования сердца, но не полностью решили эту проблему. Эффективность очищенных эфиров ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в малых дозах (1 г/сут.) по снижению ЖНРС и риска ВСС у больных с СНнФВ была продемонстрирована в двух больших рандомизированных клинических исследованиях. Предполагается, что их эффект может быть связан с увеличением вариабельности ритма сердца (ВРС) и с хронотропными свойствами, которые могут зависеть от дозы препарата. В настоящем открытом проспективном рандомизированном сравнительном исследовании в параллельных группах оценивалась эффективность влияния Омакора в разных дозах на неинвазивные маркеры риска ВСС у пациентов с СНнФВ ишемической этиологии, находящихся на оптимальной медикаментозной терапии.
Методы	Пациенты (n=40) были рандомизированы в соотношении 1:1:2 в группы контроля (n=10), терапии Омакором 1 г/сут. (n=10) и 2 г/сут. (n=20) и наблюдались в течение 12 месяцев. Клиническая оценка включала динамику функционального класса (ФК) ХСН и баллов по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС), концентрацию N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) и кислородное обеспечение нагрузки (пиковое VO_2). Функцию ЛЖ оценивали по ФВЛЖ. При холтеровском исследовании ЭКГ оценивали ВРС (SDNN), определяли среднесуточную частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС) в час и тяжесть ЖНРС, наличие парных ЖЭС и пробежек желудочковой тахикардии (ЖТ).
Результаты	Улучшение ФК ХСН становилось значимым лишь на фоне лечения большей дозой Омакора 2 г/сут., баллы по ШОКС имели тенденцию к снижению также при использовании более низкой дозировки (1 г/сут.), а уровень NT-proBNP значимо снижался при применении обеих дозировок Омакора. Повышение ФВ ЛЖ было значимым только при лечении Омакором в дозе 2 г/сут. (+3%, p=0,002). Выявлен отрицательный хронотропный эффект ω -3 ПНЖК. Среднесуточная ЧСС снижалась на 8 уд./мин, p=0,05 и на 11 уд./мин, p<0,001 при лечении Омакором в дозе 1 г/сут. и 2 г/сут. соответственно. На фоне лечения обеими дозами ω -3 ПНЖК статически значимо улучшалось VO_2 , прямо коррелировавшее с ФВ ЛЖ и обратно с ЧСС. Уменьшение числа ЖЭС было ассоциировано не только с улучшением ВРС (SDNN), но и вновь со снижением среднесуточной ЧСС. За счет этого при использовании Омакора в дозе 2 г/сут. значимо снижалось количество ЖЭС (на 16 в час), и опасных ЖНРС (у 40% пациентов перестали определяться парные ЖЭС и пробежки ЖТ).
Заключение	Учитывая, что ЧСС, ВРС и ЖНРС тесно связаны между собой, влияние ω -3 ПНЖК именно на эти неинвазивные маркеры, по всей видимости, определяет способность к снижению риска ВСС у больных с СНнФВ ишемической этиологии. Антиаритмический эффект Омакора тем больше, чем выше примененная доза препарата.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты; острый инфаркт миокарда; внезапная сердечная смерть
Для цитирования	Mareev V.Yu., Mareev Yu.V. Influence of Omega-3 PUFA on Non-invasive factors determining the risk of arrhythmias excess and sudden cardiac death in patients with HFpEF with ischemic etiology (ONYX). Kardiologiya. 2020;60(10):86–98. [Russian: Мареев В. Ю., Мареев Ю. В. Влияние Омакора на НеИнвазивные марКеры внезапной сердечной смерти у больных с Сердечной недостаточностью ишемической этиологии (Результаты исследования ОНИКС). Кардиология. 2020;60(10):86–98]
Автор для переписки	Мареев Юрий Вячеславович. E-mail: mareev84@gmail.com

Введение

Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) остается одним из наиболее неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Распространенность ее растет, особенно в связи с лучшим лечением заболеваний, приводящих к декомпенсации, и ростом продолжительности жизни [1]. Летальность и риск повторных госпитализаций по-прежнему высоки, хотя и снижаются с внедрением новых классов лекарств и устройств для лечения ХСН [2]. Наиболее типичным можно считать СНнФВ у больных с ишемической (коронарной) болезнью сердца (ИБС), перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) [3]. Ремоделирование сердца у пациентов после перенесенного ОИМ приводит к повышенному риску смерти, связанному не только непосредственно с декомпенсацией сердечной деятельности, но и с появлением опасных для жизни желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС) [4, 5]. Поэтому проблема аритмической, или внезапной, сердечной смерти (ВСС) при СНнФВ, у пациентов, перенесших в прошлом ОИМ, требует внимания и специальных исследований [6]. Конечно, стратегия тройной нейрогормональной блокады в лечении ХСН, особенно включающей валсартан+сакубитрил, а также использование имплантированных кардиовертеров дефибрилляторов (ИКД) и сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса уменьшили риск ВСС [7, 8]. Эти эффекты связывают с обратным ремоделированием ЛЖ [9, 10]. К сожалению, перспективы антиаритмической терапии выглядят неубедительно, да еще и связаны с большим количеством серьезных нежелательных явлений [11, 12]. Результаты эпидемиологических и когортных наблюдательных исследований свидетельствуют о связи содержания ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), эйкозопентаеновой (ЭПК) и докозапентаеновой (ДПК), в мембране клеток и их концентрации в плазме крови с риском ВСС у разных категорий пациентов [13, 14].

В связи с этим последнюю четверть века исследуется эффективность применения очищенных эфиров ПНЖК для снижения ЖНРС и риска ВСС у наиболее «опасных» групп больных при СНнФВ после перенесенного ОИМ [14–16]. Экспериментальные и небольшие клинические исследования продемонстрировали способность комбинации эфиров ЭПК и ДПК (Омакор) к антиаритмогенному действию [17]. Основная гипотеза гласит, что за счет стабилизации мембранных ионных каналов ПНЖК действуют на так называемый «общий конечный путь аритмогенеза» (final common pathway of arrhythmogenesis), то есть независимо от первоначального стимула, ПНЖК проявляют протективный эффект, влияя на конечный механизм запуска фатальной тахикардии [18]. Кроме этого, не сбрасыва-

ется со счетов и влияние ПНЖК на вариабельность ритма сердца (ВРС), связанную с активностью симпато-адреналовой системы (САС) [19, 20], их антицитотоксические эффекты и влияние на агрегацию тромбоцитов [21, 22].

В двух больших рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и одном наблюдательном протоколе, включивших более 20000 пациентов с ХСН, преимущественно перенесших ОИМ, было зафиксировано снижение риска смерти [16, 15, 23]. Однако, возникли вопросы к деталям дизайна исследований, правильности и интенсивности сопутствующей терапии и правильности выбора дозы препарата [24]. Сегодня известно, что степень повышения концентрации ПНЖК индивидуальна [25] при лечении их эфирами (к примеру, Омакором) и зависит от использованной дозы. Для лечения гипертриглицеридемии применяются дозировки до 4 г/сут. [26], в то время как антиаритмические эффекты в РКИ оценивались у больных, получавших лишь 1 г Омакора [16, 15].

Цель исследования

Целью настоящего открытого, проспективного, рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах являлась оценка эффективности влияния Омакора в разных дозах на неинвазивные маркеры риска ВСС при ХСН ишемической этиологии II–IV функционального класса (ФК) по классификации ОССН, с ФВ ЛЖ <40%, находящихся на оптимальной медикаментозной терапии [27].

Критерии включения и исключения

Критериями включения являлись: наличие симптомной ХСН ишемической этиологии с ФВ ЛЖ <40% (по данным двухмерной эхокардиографии, метод Симпсона); синусовый ритм; стабильное клинико-гемодинамическое течение ХСН в течение минимум 2 недель; оптимальная медикаментозная терапия ХСН на период скрининга.

Критериями исключения являлись: непереносимость ω -3 ПНЖК; ХСН неишемической этиологии; острые формы ИБС (ОИМ, нестабильная стенокардия) в течение предыдущих 6 месяцев; синоатриальные и атрио-вентрикулярные блокады высокой степени (при отсутствии постоянной электрокардиостимуляции); устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) в анамнезе; злокачественные новообразования; последствия острого нарушения мозгового кровообращения, ограничивающие способность пациента к выполнению физических нагрузок (ходьба, спироэргометрия); беременность; возможность беременности при отсутствии адекватной контрацепции.

Материал и методы

Больные были рандомизированы в соотношении 1:1:2 в контрольную группу и на лечение Омакором в 2 режимах дозирования – 1 г/сут. и 2 г/сут., соответственно.

В период поддерживающего лечения пациенты получали сопутствующую оптимальную медикаментозную терапию ХСН. В течение периода наблюдения (после рандомизации) пациентам в исследовании не рекомендовалось назначение ингибиторов ГМК-редуктазы (статинов).

После рандомизации осуществлялось наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев с периодическими (при необходимости и ухудшении клинического состояния) визитами в исследовательский центр. Основными процедурами на момент включения и после завершения исследования были следующие.

- Общеклиническая оценка, динамика ФК ХСН по классификации ОССН и баллов по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) (по В. Ю. Марееву).
- Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось с двухканальной записью ЭКГ в отведениях V_1 и V_5 с использованием системы «Rozinn» США. При помощи программного обеспечения АО «Медитек» 1996 Astrocord. Определялась суточная частота сердечных сокращений (ЧСС) и основной неинвазивный маркер ВРС – SDNN (Величина стандартного отклонения среднего значения всех синусовых интервалов R – R за 24 ч). Кроме того, рассчитывалось среднее количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС) в час и процент больных, имеющих IV и выше градацию ЖНРС по Lown-Wolf (парные ЖЭС и пробежки ЖТ).
- Двумерная эхокардиография по стандартной методике с использованием прибора HDI 5000 SonoCT (Нидерланды) с датчиком 3.0 МГц с определением ФВ ЛЖ полуавтоматическим способом, основанном на математическом правиле Симпсона.
- Спироэргометрия проводилась на велоэргометре Ergometrics 900 фирмы Elema (Германия). Неинвазивный анализ параметров газообмена производился в покое и в течение всей нагрузки с использованием газоанализатора Oxycon Pro фирмы Jaeger (Германия). Нагрузка на велоэргометре выполнялась в соответствии с протоколом Naughton, модифицированным для пациентов с ХСН. За пиковое потребление кислорода (VO_2) принималось значение VO_2 , полученное в последние 30 секунд нагрузки.
- Определение NT-proBNP хемилюминесцентным иммуноферментным методом (IMMULITE 1000, «Euro/DPC» (США).

Статистическая обработка

Оценка распределения данных проведена критерием Шапиро – Уилка.

Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана [25%; 75%]) для параметров с непараметрическим распределением и в виде средних (M) и стандартного отклонения (SD)

для параметров с нормальным распределением. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Значимость различий между группами по качественным признакам оценивалась на основании критерия χ^2 , а также двустороннего точного теста Фишера. Сравнение количественных признаков между тремя группами было проведено с использованием критерия Краскела–Уиллиса для параметров с непараметрическим распределением и при помощи дисперсионного анализа для параметров с нормальным распределением. В случае статистически значимых различий между тремя группами было проведено попарное сравнение критерием Манна–Уитни при непараметрическом распределении и Т тестом для независимых выборок при нормальном распределении. При попарном сравнении проводилась поправка на множественные сравнения при помощи процедуры Benjamini–Hochberg.

Для сравнения динамики количественных параметров внутри каждой из групп использовались критерий Уилкоксона для связанных выборок при непараметрическом распределении и Т тест для связанных выборок при нормальном распределении.

Для оценки корреляции использовался коэффициент корреляции Спирмана. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Статистический анализ проведен в программе R студия с использованием языка программирования R.

Результаты исследования

В исследование было включено 40 пациентов (10 в группу контроля, 10 в группу лечения омакором 1 г/сут. и 20 в группу лечения Омакором 2 г/сут.) с СНнФВ ишемической этиологии на синусовом ритме. Общая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, это были тяжелые пациенты относительно молодого возраста, чуть больше мужчин, две трети с перенесенным ОИМ в анамнезе, со средней ФВ ЛЖ менее 30%, высоким уровнем NT-proBNP (>1000 пг/мл), третьим ФК ХСН и соответствующим ему VO_2 при нагрузке и баллами по ШОКС. У обследованных пациентов были выявлены ЖНРС высоких градаций (парные ЖЭС и пробежки ЖТ): 9 (90%) в группе контроля, 10 (100%) в группе лечения Омакором 1 г/сут. и 18 (90%) в группе лечения Омакором 2 г/сут. При Холтеровском мониторировании отмечалась монотонная тахикардия с суточной ЧСС более 80 уд./мин и пограничными показателями ВРС (SDNN около 100 мс). Терапия соответствовала стандартам: все пациенты получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диуретики и подавляющее большинство – бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Три группы были хорошо сбалансированы и не различались ни по одному из изучаемых параметров. Динамика основных исследованных показателей представле-

Таблица 1. Характеристика исходных показателей в подгруппах

Показатель	Контроль, n=10	Омакор 1 г/сут. n=10	Омакор 2 г/сут. n=20	Р
Возраст, лет	62,6 (2,7)	61,7 (4,3)	62,4 (3,9)	0,801
Мужчины, n (%)	7 (70)	6 (60)	11 (55)	0,731
ОИМ в анамнезе, n (%)	7 (70)	7 (70)	13 (65)	0,945
ФВ ЛЖ, (%)	23,5 [21,5; 35,0]	28,0 [22,8; 32,5]	27,5 [24,0; 31,0]	0,899
Пиковое VO_2 , мл/мин/м ²	11,9 (0,98)	12,4 (1,29)	12,1 (1,27)	0,651
SDNN, мс	102 (16,7)	96,0 (14,1)	101 (13,7)	0,599
ЖЭ/час	75,0 [55,2; 94,0]	78,5 [54,8; 106]	84,5 [62,2; 95,0]	0,937
NT-pro BNP, пг/мл	1117 (323)	1095 (268)	1173 (281)	0,758
ФК ХСН, медиана [25%; 75%]	3,00 [2,00; 3,00]	3,00 [2,00; 3,75]	3,00 [2,00; 3,00]	0,960
ФК ХСН, средние (СО)	2,8 (0,79)	2,9 (0,88)	2,8 (0,62)	0,730
ЧСС суточная, в мин	83,5 [79,0; 91,0]	84,5 [76,2; 91,2]	86,0 [78,0; 91,0]	0,979
ШОКС, баллы, медиана [25%; 75%]	4,50 [3,25; 6,00]	4,00 [4,00; 6,50]	5,00 [4,00; 6,00]	0,808
ШОКС, баллы, средние (СО)	5,0 (1,94)	5,1 (2,13)	5,1 (1,45)	0,988
ИАПФ/АРА, n (%)	10 (100)	10 (100)	20 (100%)	0,999
БАБ, n (%)	10 (100)	9 (90)	19 (95%)	0,743
АМКР, n (%)	8 (80)	8 (80)	17 (85%)	0,999
Диуретики, n (%)	10 (100)	10 (100)	19 (95%)	0,999

Данные указаны как среднее и стандартное отклонение при параметрическом распределении – среднее (СО) и как медиана и 25-й и 75-й процентиль при не параметрическом распределении – Ме [25-й; 75-й].

Для ФК ХСН ШОКС указаны и медианы и средние для более удобного восприятия.

ОИМ – острый инфаркт миокарда, SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, NT-pro BNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФК – функциональный класс по NYHA, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациентов с ХСН в модификации В. Ю. Мареева, иАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-блокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Таблица 2. Динамика изучаемых параметров в трех группах лечения

Показатели	Контроль, исходно	Контроль, 12 мес.	Р	Омакор 1 г, исходно	Омакор 1 г, 12 мес.	Р	Омакор 2 г, исходно	Омакор 2 г, 12 мес.	Р
ФВ ЛЖ %, медиана [25%; 75%]	23,5 [21,5; 35,0]	25,0 [23,5; 31,8]	0,999	28,0 [22,8; 32,5]	29,0 [26,2; 32,0]	0,306	27,5 [24,0; 31,0]	30,5 [28,8; 33,2]	0,002
VO_2 , мл/мин/м ² средние (СО)	11,9 [11,2; 12,8]	11,1 [10,5; 12,2]	0,103	12,6 [11,9; 13,3]	13,4 [13,2; 13,9]	0,019	12,0 [11,4; 12,6]	13,9 [13,5; 14,1]	>0,001
SDNN, мс, средние (СО)	102 (16,7)	98,0 (11,1)	0,510	96,0 (14,1)	109 (9,6)	0,005	101 (13,7)	125 (9,71)	>0,001
ЖЭ / час, медиана [25%; 75%]	75,0 [55,2; 94,0]	74,5 [50,5; 101]	0,541	78,5 [54,8; 106]	70,0 [48,8; 85,5]	0,202	84,5 [62,2; 95,0]	60,5 [41,8; 74,5]	0,002
NT-pro BNP, пг/мл, медиана (СО)	1084 [898; 1293]	862 [716; 1185]	0,160	1075 [929; 1293]	673 [534; 699]	0,002	1176 [976; 1300]	611 [486; 704]	>0,001
ФК ХСН, медиана [25%; 75%]	3,00 [2,00; 3,00]	3,00 [2,00; 3,00]	0,890	3,00 [2,00; 3,75]	2,00 [2,00; 3,00]	0,168	3,00 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 2,00]	0,002
ФК ХСН, средние (СО)	2,8 (0,79)	2,7 (0,67)	0,730	2,9 (0,88)	2,4 (0,52)	0,140	2,8 (0,62)	2,0 (0,46)	0,0001
ЧСС суточная, медиана [25%; 75%]	83,5 [79,0; 91,0]	80,5 [79,2; 92,5]	0,877	84,5 [76,2; 91,2]	76,5 [75,2; 78,0]	0,050	86,0 [78,0; 91,0]	75,0 [73,5; 77,5]	>0,001
ШОКС, медиана [25%; 75%]	4,50 [3,25; 6,00]	4,50 [4,00; 5,00]	0,354	4,00 [4,00; 6,50]	3,50 [3,00; 4,00]	0,037	5,00 [4,00; 6,00]	3,00 [3,00; 4,00]	>0,001
ШОКС, средние (СО)	5,0 (1,94)	4,5 (1,08)	0,470	5,1 (2,13)	3,7 (0,82)	0,039	5,1 (1,45)	3,3 (0,80)	0,0001

Для ФК ХСН ШОКС указаны и медианы и средние для более удобного восприятия.

ОИМ – острый инфаркт миокарда, SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, NT-pro BNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФК – функциональный класс по NYHA, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациентов с ХСН в модификации В. Ю. Мареева, иАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-блокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

на в таблице 2. Как видно из таблицы, в контрольной группе не было значимых изменений ни одного из исследованных параметров, что в определенной степени свидетельствует об адекватной терапии СНнФВ ишемической этиологии. Число пациентов с парными ЖЭС и/или ЖТ не изменилось и составило 9 (90%) в группе контроля. За время наблюдения 1 пациент умер (на 7 месяце наблюдения) и имело место 6 госпитализаций, то есть у 7/10 (70%) больных было ухудшение состояния.

При лечении Омакором в дозе 1 г/сут., которая использовалась в РКИ у пациентов после ОИМ и при СНнФВ изменения клинического состояния имело лишь тенденцию к улучшению. Но в то же время статистически значимо снизился показатель NT-proBNP, в определенной степени отражающий миокардиальный стресс. Кроме того, при уменьшении среднесуточной ЧСС, значимо улучшилось пиковое потребление кислорода на максимуме нагрузки. Антиаритмический эффект в группе лечения Омакором в дозе 1 г/сут. был выражен умеренно и 8 (80%) пациентов после лечения не имели жизнеугрожающих ЖНРС. Но, несмотря на улучшение пикового потребления кислорода, 4/10 (40%) больных этой группы в течение 12 месяцев госпитализировались в связи с обострением декомпенсации.

В группе лечения Омакором в двойной дозе, статистически значимо улучшались все исследованные показатели,

как клинические (ФК и ШОКС и пиковое VO_2), так и биохимические (NT-proBNP), и ВРС (SDNN, среднесуточная ЧСС) и проявлялись антиритмические эффекты (ЖЭС). После лечения в третьей группе 11/20 больных (55%) сохранили опасные для жизни ЖНРС, это значит, что у 8/20 (40%) больных имел место выраженный антиаритмический эффект на фоне лечения ω -3 ПНЖК в дозе 2 г/сут. За 12 месяцев наблюдения 1 пациент умер (на 4-м месяце) и 3 были госпитализированы, то есть 4/20 (20%) имело суммарный показатель ухудшения течения болезни.

В таблице 3 представлены попарные сравнения динамики изменений (дельты) исследуемых параметров в процессе лечения. Как следует из таблицы 3, ω -3 ПНЖК в дозе 1 г/сут. в сравнении с контролем значимо увеличивали VO_2 на максимуме нагрузок и статистически значимо повышали ВРС (SDNN). Различия в динамике количества ЖЭС и суточной ЧСС не достигали статистической значимости.

В группе лечения Омакором 2 г/сут. по сравнению с группой контроля статистически значимо менялось большинство показателей. Клинические показатели тяжести ХСН (ФК и NT-proBNP) имели лишь тенденцию к изменениям, за исключением баллов по ШОКС, измеренным по средним величинам. Индивидуальные изменения NT-proBNP у всех обследованных пациентов по группам представлены на рисунке 1, из которого следует, что имеется оче-

Таблица 3. Попарное и общее сравнение динамики основных показателей в подгруппах в процессе лечения

Показатели	Контроль n=10	Омакор 1 г, n=10	p, К vs 1 г	Омакор 2 г, n=20	p, 2 г vs 1 г	p, 2 г vs К	p, общее
ФВ ЛЖ %, медиана [25%;75%]	-0,40 (4,25)	1,10 (3,51)	–	3,00 (3,32)	–	–	0,056
VO_2 мл/мин/м ² , средние (СО)	-0,70 (1,23)	1,20 (1,38)	0,007	1,70 (1,33)	0,355	>0,001	<0,001
SDNN, мс, средние (СО)	-4,00 (12,3)	13,0 (11,0)	0,007	24,0 (12,8)	0,024	>0,001	<0,001
Δ ЖЭ/час, медиана [25%;75%]	15,5 [-4,50; 20,8]	-7,50 [21,75; 6,5]	0,180	-25,00 [-43,5; 6,50]	0,544	0,009	0,010
NT-proBNP пг/мл, средние (СО)	-213,70 (365)	-421,50 (282)	0,242	-556,16 (292)	0,242	0,064	0,026
ФК ХСН, медиана [25%; 75%]	0,00 [-0,75; 0,00]	0,00 [1,00; 0,00]	–	-1,00 [-1,00; 0,00]	–	–	0,188
ФК, средние (СО)	-0,1 (1,04)	-0,5 (0,92)	0,12	-0,85 (0,72)	0,33	0,06	
ЧСС сут., медиана [25%;75%]	-2,00 [-2,75; 2,00]	-4,00 [11,75; 0,25]	0,192	-8,00 [-14,0; 4,00]	0,290	0,006	0,009
ШОКС, медиана [25%; 75%]	-0,50 [-1,75; 0,75]	-1,00 [-1,75; -0,25]	–	-2,00 [-2,25; 1,00]	–	–	0,145
ШОКС, средние (СО)	-0,5 (1,5)	-1,4 (1,7)	0,26	-1,8 (1,4)	0,55	0,04	–

p общее – при сравнении трех групп. Попарное сравнение проводилось, только если значение p для трех групп было статистически значимым.

ОИМ – острый инфаркт миокарда, SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрий-уретического пептида, ФК – функциональный класс по NYHA, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациентов с ХСН в модификации В. Ю. Мареева, иАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-блокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

видная тенденция к значимому снижению этого показателя, связанная с увеличением использованной дозы Омакора.

На левой части рисунка 2 представлена индивидуальная динамика наиболее популярного гемодинамического показателя – ФВЛЖ, во многом отражающего процессы ремоделирования сердца у больных с ХСН при лечении. Как видно, влияние обеих доз Омакора на ФВЛЖ в сравнении со стандартной терапией было незначительным и не достигало статистической значимости при сравнении групп попарно и всех трех групп вместе. На правой части рисунка индивидуальные изменения наиболее адекватного параметра толерантности к нагрузкам – VO_2 на субмаксимальной физической нагрузке. И здесь, в отличие от ФВЛЖ, имелась высоко значимая положительная динамика при применении Омакора в обеих дозах, достигавшая максимума на фоне лечения дозой ω -3 ПНЖК 2 г/сут. Это позволяет предположить вклад других факторов (кроме функции ЛЖ) в улучшение кислородного обеспечения нагрузки у пациентов с выраженной ХСН.

Но главной целью настоящего исследования была оценка неинвазивных маркеров ВСС у больных с СНнФВ ишемической этиологии при лечении различными дозами ω -3 ПНЖК в сравнении со стандартным лечением ХСН. Показатели ВРС (SDNN), так же как и число ЖЭС в час и среднесуточная ЧСС статистически значимо улучшались, особенно при применении Омакора в дозе 2 г/сут в сравнении с контролем (рис. 3). Показатель SDNN значимо увеличивался уже при использовании Омакора в дозе 1 г/сут по сравнению с группой контроля, и еще больше – при повышении дозы до 2 г/сут. Иными словами, улучшение ВРС характерно для любых доз ω -3 ПНЖК, по крайней мере, при лечении ХСН, где исходные показатели SDNN низкие.

Рисунок 2. Динамика ФВЛЖ и пикового VO_2 в группе контроля и лечения ω -3 ПНЖК (1 г/сут или 2 г/сут) больных с СНнФВ ишемической этиологии

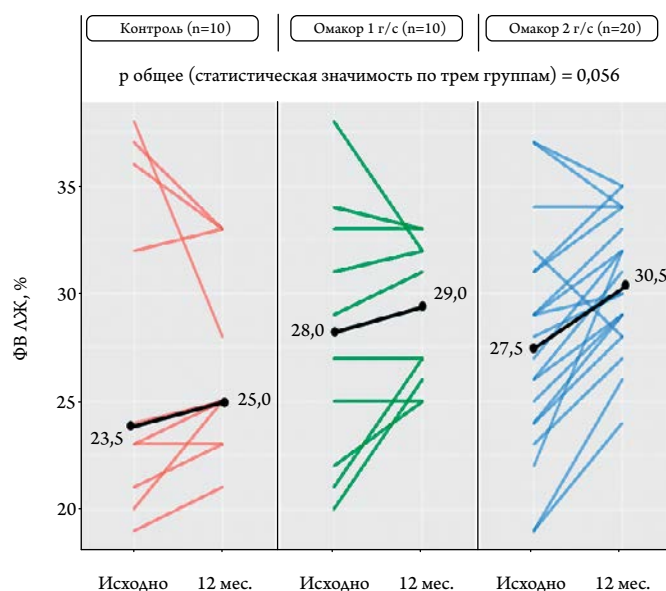
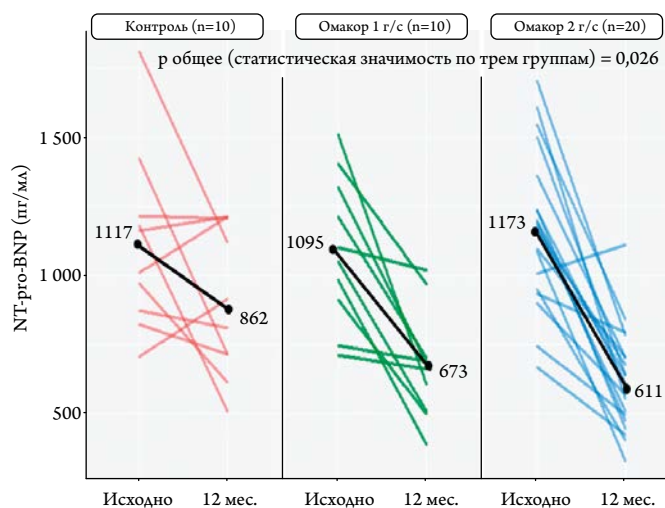


Рисунок 1. Индивидуальная динамика NT-pro-BNP в процессе лечения ХСН, в том числе ω -3 ПНЖК в разных дозах в сравнении с контролем



Динамика изменений SDNN (на левой части рисунка 3) более очевидна, чем изменение количество ЖЭС/час (на правой части рисунка 3), хотя в группе лечения Омакором в дозе 2 г/сут статистически значимо улучшились оба показателя.

В таблице 4 представлены корреляционные связи между всеми изучавшимися показателями и красным цветом обозначены высоко значимые корреляции ($p < 0,001$), превышающие коэффициент 0,5 (по Спирмену). Как видно, наиболее тесные связи имелись между ФК ХСН и ШОКС ($r = 0,87$ исходно и $r = 0,83$ по динамике показателей, $p < 0,001$), что еще раз подтверждает информативность шкалы ШОКС в определении клинического статуса пациентов с СНнФВ. ФВЛЖ, как интегральный показатель качества работы сердца, и исходно, и в динамике имела тесные связи

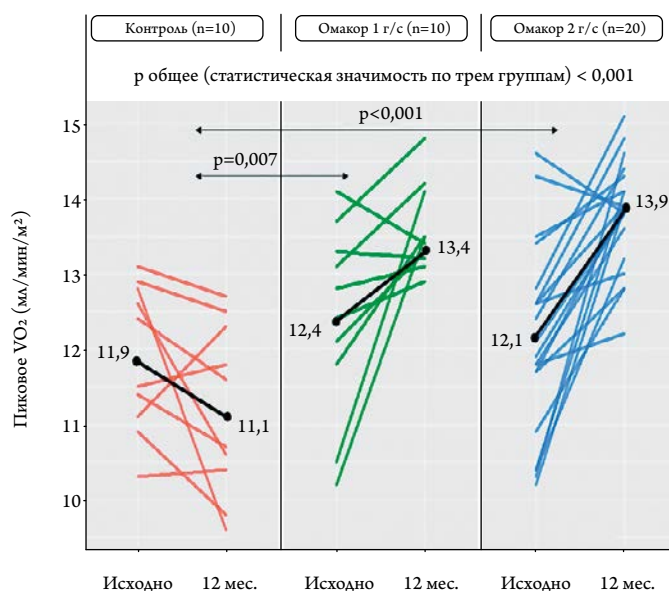


Таблица 4. Корреляционные связи между изучаемыми показателями, по Спирмену. Суммарные данные (n=40)

	ФВЛЖ	VO ₂ , макс	SDNN мс	ЖЭС/час	NT-pro-BNP	ФК ХСН	ЧСС	ШОКС
ФВЛЖ		0,79***	0,58***	-0,43**	0,44**	-0,68***	-0,56***	-0,60***
VO ₂ , макс	0,51***		0,61	-0,47**	-0,38*	-0,5**	-0,58***	-0,43**
SDNN мс	0,70***	0,31		-0,70***	-0,37*	-0,46**	-0,73***	-0,40**
ЖЭС/час	-0,44**	-0,21	-0,63***		0,36	0,35*	0,29	0,33*
NT-pro-BNP	0,04	0,04	-0,08	0,13		0,35*	0,29	0,33*
ФК ХСН	-0,65***	-0,18	-0,46**	0,16	0,08		0,38*	0,83***
ЧСС	-0,55***	-0,56***	-0,69***	0,38*	0,11	0,38*		0,43**
ШОКС	-0,57***	-0,26	-0,30	0,06	0,08	0,87***	0,20	

Значение р: *** $\geq 0,001$; ** $\geq 0,01$; * $\geq 0,05$. В серой зоне между исходными показателями, а в желтой между динамикой этих показателей в процессе лечения.

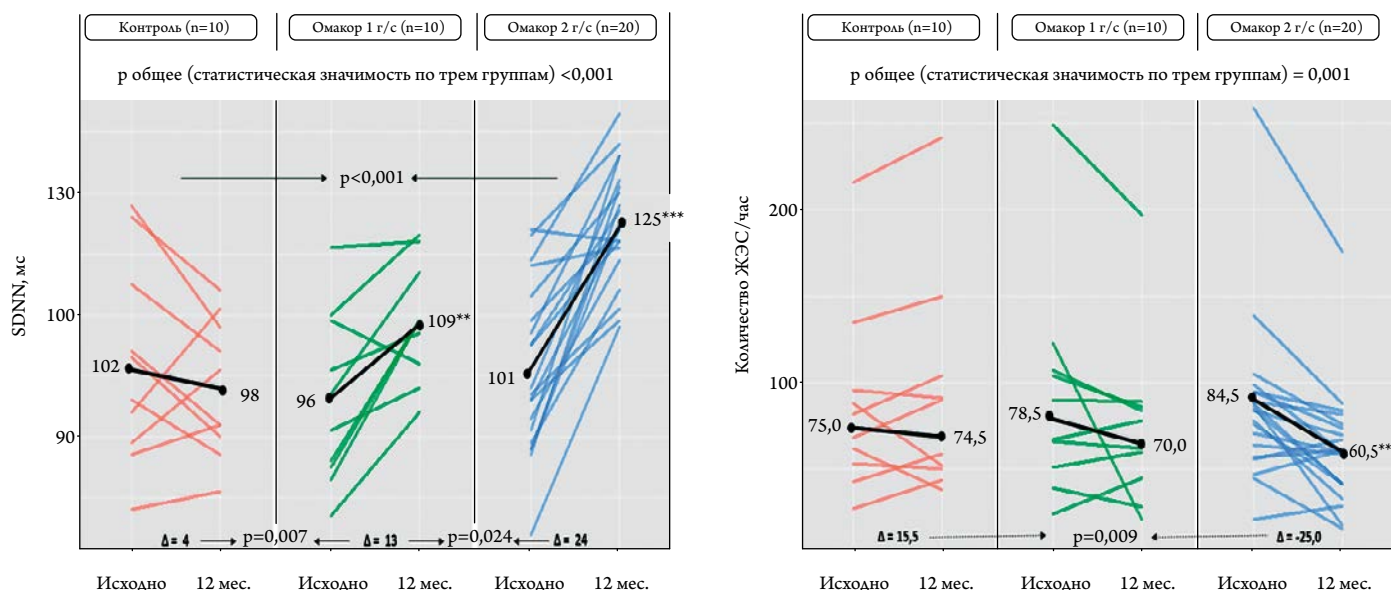
ОИМ – острый инфаркт миокарда, SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, NT-pro BNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФК – функциональный класс по NYHA, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациентов с ХСН в модификации В. Ю. Мареева, иАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-блокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

с большинством показателей, причем наименьшие с ЖНРС и NT-pro BNP и наиболее тесные с VO₂, что показано на рисунке 2 и в таблице 4. С другой стороны, концентрация NT-pro-BNP оказалась наименее связанной с другими показателями, что вновь характеризует этот критерий как зависящий от многих дополнительных факторов, и не обязательно только от тяжести ХСН, а степени декомпенсации и застоя, а также массы тела и возраста. У аккуратных леченых пациентов (100% на регулярном лечении диуретиками) изменения этого показателя в подгруппах с ω -3 ПНЖК были очевидными, как было показано на рисунке 1, но мало связанными с клинико – гемодинамическими показателями и параметрами, характеризующими риск ЖНРС.

Пиковое потребление кислорода на максимуме нагрузки статистически значимо возросло, на обеих до-

зах ω -3 ПНЖК, и эти изменения имели обратную высокую значимую корреляцию как с возрастом ФВЛЖ, то есть с показателями гемодинамики ($r=0,51$; $p<0,001$ исходно и $r=-0,79$; $p<0,001$ с их изменениями в процессе терапии), так и с динамикой среднесуточной ЧСС ($r=-0,56$; $p<0,001$, исходно и $r=-0,58$; $p<0,001$ по динамике показателей, табл. 4, рис. 4). Интересен одновременный вклад как гемодинамического, так и хронотропного факторов в улучшение кислородного обеспечения нагрузки у пациентов с СНнФВ ишемической этиологии, находящихся на лечении Омакором в обеих дозах. При этом в контрольной группе очевидной остается лишь значимая корреляция пикового VO₂ с показателями гемодинамики, а корреляция со среднесуточной ЧСС утрачивается.

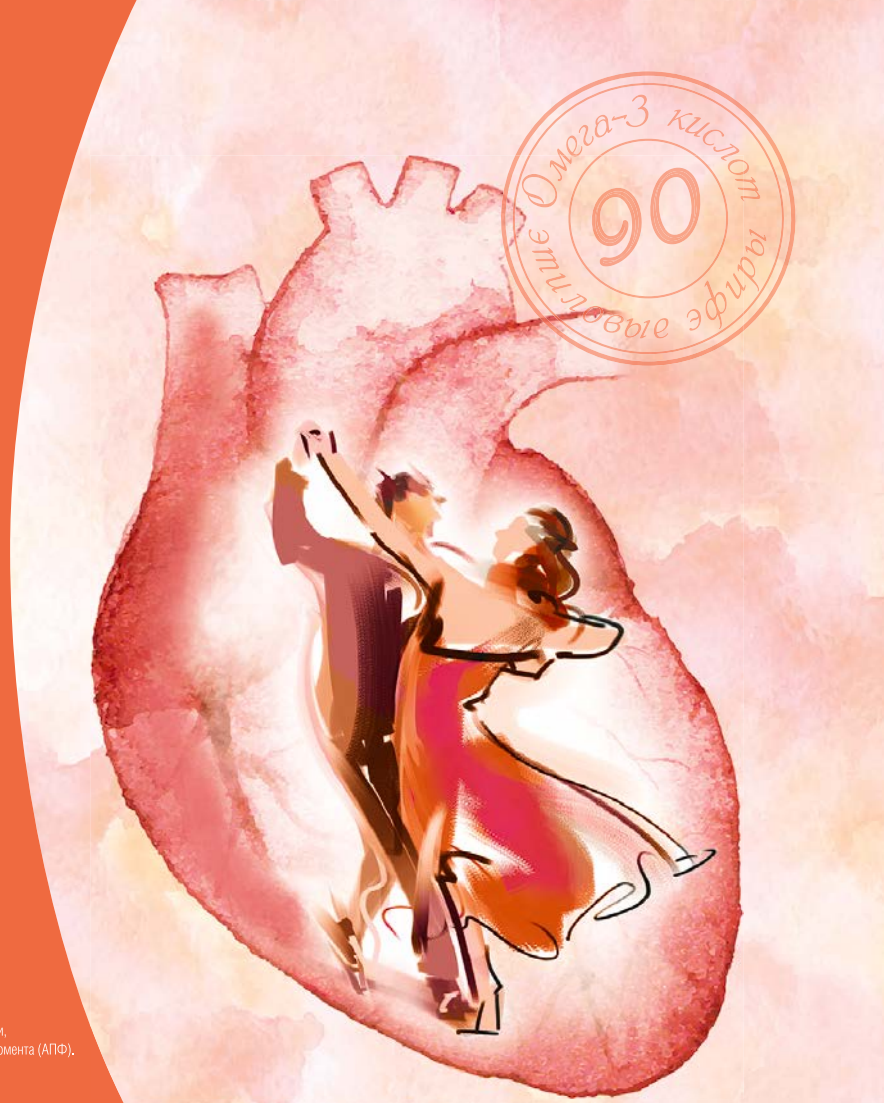
Рисунок 3. Динамика ВРС (SDNN) и ЖНРС (число ЖЭС/час) в группе контроля и лечения ω -3 ПНЖК (в дозах 1 г/сут или 2 г/сут) больных с СНнФВ ишемической этиологии





- Способствует восстановлению клеток сердца^{*, 1, 2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{*, 3}
- Хорошо переносится при длительной терапии^{*, 4, 5}

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА^{*, 6}



Омакор. Регистрационный номер: ПС-000559. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства.*** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЖК). Результаты клинического исследования GISS-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдения, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % (12-26) (p=0,0226) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20 % (15-32) (p=0,0082). Результаты клинического исследования GISS-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % (p=0,041), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистой патологии на 8 % (p=0,009), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % (p=0,013). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; экзогенная гипертриглицеридемия IV или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии) в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу, соев, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперлипидемией I типа). **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу, возраст старше 70 лет, нарушения функции печени, одновременный прием с пероральными антикоагулянтами, геморрагический диатез, пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции), вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.*** Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.*** Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. **Побочное действие.*** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастродуоденальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвот). **Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка.** Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.*** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НВВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. **Особые указания.*** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НВВП), при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоксана A2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствовали данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентам с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперлипидемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.*** Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25 °C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

СИП от 27.09.2019 на основании ИМП от 29.08.2019.

1. Willson Trang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz. Omakor (Prescription Omega-3 Acid Ethyl Esters 90). From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675-90. 3. Marchioli R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897-1903. 4. GISS-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISS-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISS-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISS-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354(9177): 447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 29.08.2019.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

000 «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

RUS2120310 от 25.11.2019

Рисунок 4. Корреляция между динамикой ФВЛЖ и среднесуточной ЧСС с одной стороны, и изменениями пикового VO_2 на максимуме физической нагрузки с другой, при стандартном лечении ХСН и в комбинации с Омакором

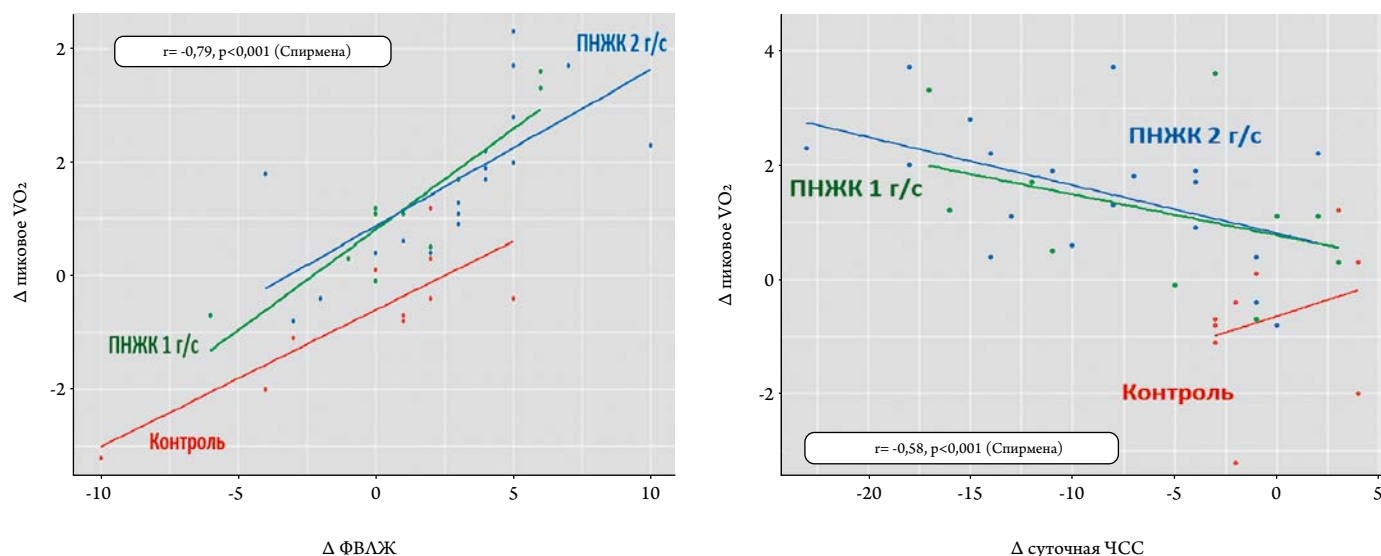
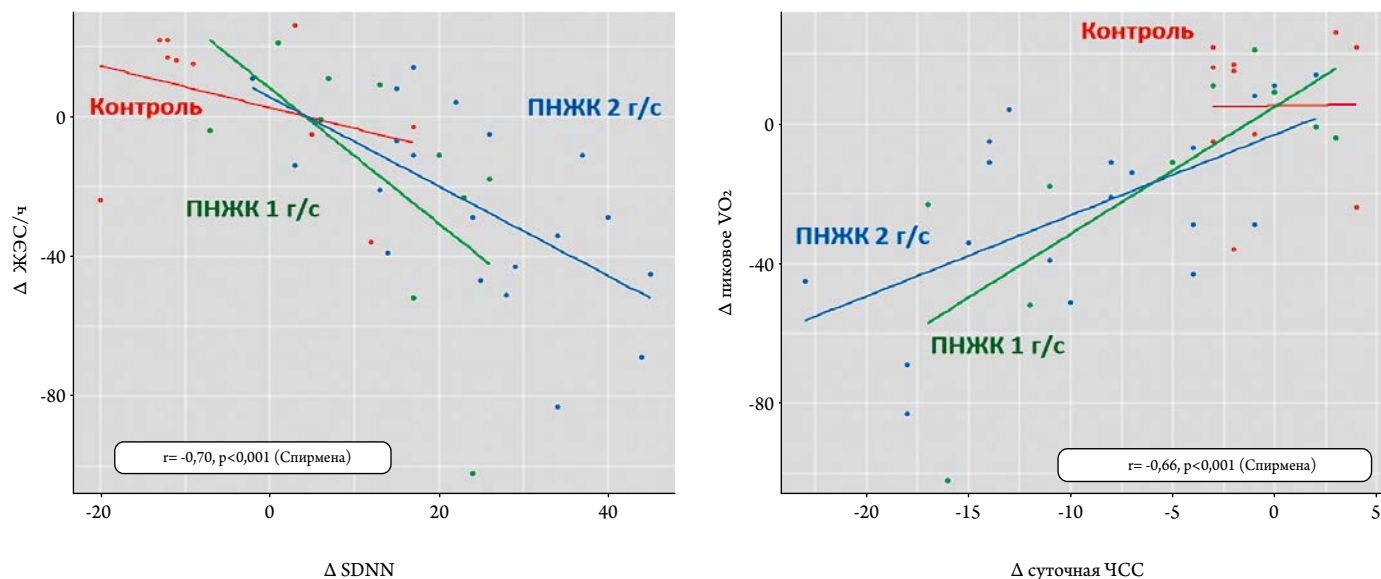


Рисунок 5. Корреляция между динамикой ВРС (SDNN) и среднесуточной ЧСС с одной стороны и изменениями количества ЖЭС в час с другой при стандартном лечении ХСН и в комбинации с Омакором



Главной задачей нашего исследования была оценка динамики неинвазивных маркеров ВСС у пациентов с СНнФВ ишемической этиологии. В качестве таких параметров были использованы показатели ВРС (SDNN и, в известной степени, среднесуточная ЧСС) и их ассоциация с частотой ЖЭС/час. Как следует из таблицы 4, имеет место статистически значимая тесная обратная взаимосвязь SDNN и среднесуточной ЧСС ($r = -0,69$; $p < 0,001$ по исходным данным и $r = -0,73$; $p < 0,001$ по их изменениям в процесс лечения). Таким образом, чем выше показатели сердечного ритма, тем ниже SDNN (то есть ВРС) и больше ЖНРС как неинвазивного маркера ВСС, и наоборот.

На рисунке 5 и в таблице 4 представлены корреляции между ВРС (SDNN и среднесуточной ЧСС) и количеством ЖНРС (частотой ЖЭС/час).

Слева показана значимая обратная корреляция между SDNN и количеством ЖНРС ($r = -0,66$; $p < 0,001$ по исходным показателям и $r = -0,70$; $p < 0,001$ по их изменениям в процессе наблюдения и лечения). Это значит, что чем меньше ВРС и показатель SDNN, тем выше риск ЖНРС и ВСС. Справа показана значимая взаимосвязь между среднесуточной ЧСС и количеством ЖЭС в час. И в этом случае связь обратная, причем по исходным данным менее тесная ($r = -0,38$; $p < 0,05$), чем по их динамике в процессе лечения ($r = -0,66$; $p < 0,001$). Любопытно, что

и в этом случае корреляция между хронотропным механизмом и опасностью ЖЭС не выявлена в контрольной группе и появляется при применении обеих доз ω -3 ПНЖК в лечении СНнФВ ишемической этиологии. Если объединить два графика на рисунке 5, можно констатировать, что наибольший риск ВСС имеют пациенты с ХСН и монотонной тахикардией (низкой ВРС).

Обсуждение

Вопрос о целесообразности и эффективности ω -3 ПНЖК в лечении ССЗ не сходит с повестки дня последние 30 лет и вызывает жаркие споры. Согласно системному мета-анализу, выполненному наиболее авторитетной и независимой Кохрейновской лабораторией в 2018 году, ПНЖК умеренно снижают риск ИБС и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, без очевидного снижения риска смерти от всех причин, и эти эффекты в большой степени могут быть связаны со снижением уровня триглицеридов [28]. Однако, главным недостатком подобных анализов является объединение исследований с самыми разными типами вмешательств. Они включают и рыбную диету, и маргарины, обогащенные ПНЖК, и рыбий жир, и лекарственные формы с разными по составу и дозам ПНЖК [29]. Поэтому для правильных выводов следует обратиться к современным рекомендациям по лечению ССЗ, которые рекомендуют использовать готовые лекарственные формы эфиров ω -3 ПНЖК [30, 31]. Все дальнейшее обсуждение будет касаться именно лекарственных препаратов, которые могут содержать как сочетание ЭПК и ДГК (Омакор), так и изолированно только ЭПК. После завершения крупного РКИ REDUCE-IT с икосапент этилом (ЭПК в дозе 4 г/сут), продемонстрировавшим значимое снижение основных сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть + ОИМ + инсульт) на 26% плюс к оптимальной терапии, произошел всплеск интереса к этому направлению [26]. Однако, ответить на вопрос, что играет главную роль в успехе терапии ПНЖК – состав компонентов или доза применяемых лекарств, достаточно трудно. В последнем анализе, уже после триумфального завершения исследования с ЭПК, был сделан вывод, что увеличение дозы любых эфиров ω -3 ПНЖК на каждый грамм сопровождается дополнительным снижением основных сердечно-сосудистых осложнений на 17% [32].

Это напрямую связано с идеей нашего исследования, в котором мы рассматривали потенциальное воздействие комбинации ЭПК и ДГК (Омакор) на риск ВСС у пациентов с ИБС, в 2/3 случаев перенесших ОИМ с развившейся ХСН с ФВЛЖ <40%, находящихся на оптимальном лечении [27]. Как известно, ЖНРС являются причиной ВСС у значительной части пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [33]. Более того, опасность ЖНРС напрямую связывается со степенью ремоделирования сердца и снижением ФВ,

особенно ниже 30% [4]. Исходя из этого, антиаритмический эффект нейрогормональных модуляторов и СРТ связывается именно с обратным развитием ремоделирования сердца [9, 10]. Особенно очевидно эта связь продемонстрирована для валсартана+сакубитрила, который снижал риск ВСС на 40%, и это снижение прямо коррелировало со снижением NT-pro-BNP как маркера ремоделирования сердца [8]. С другой стороны, применение антиаритмических препаратов (мощных ингибиторов ионных каналов мембран клеток) у пациентов оказалось неэффективным и даже неблагоприятным, причем тем более опасным, чем сильнее выражены структурные изменения сердца и тяжелее ФК ХСН [34–36]. К сожалению, использование ИКД, не беря в расчет стоимость этого лечения и риск серьезных нежелательных явлений, также полностью не решило проблему ВСС, особенно при выраженной ХСН и при критическом ремоделировании сердца [7, 37].

Исходя из этого, изучение альтернативного третьего пути, который связывается с использованием ω -3 ПНЖК для снижения риска ВСС после перенесенного ОИМ и при ХСН, проводится уже более 20 лет. После завершения в 1999 году РКИ GISSI-prevenzione (более 11000 пациентов, перенесших ОИМ), показавшего 45% снижение риска ВСС на фоне применения Омакора в дозе 1 г/сут, споры о перспективах ω -3 ПНЖК не утихают [17, 24]. Именно снижение ВСС внесло вклад в улучшение прогноза пациентов после перенесенного ОИМ [38]. На волне энтузиазма во многих экспериментальных исследованиях был доказан мембраностабилизирующий эффект ω -3 ПНЖК [39] и способность к снижению ВРС и ЖНРС [18]. Хотя иногда создается впечатление, что экспериментальные данные способны обосновать любые, даже прямо противоположные лечебные эффекты одних и тех же препаратов. Но в первом клиническом исследовании было показано, что применение комбинации ЭПК и ДГК (Омакора) 4 г/сут у 5/7 пациентов с ИКД предупреждало индукцию ЖТ, вызывавшуюся исходно [40]. На этом фоне в США и Европе было проведено три небольших РКИ с дозами ω -3 ПНЖК от 0,9 до 2,6 г/сут. Мета-анализ работ не показал снижения комбинированной точки, включавшей смерть или подтвержденную ЖТ/ФЖ, с тенденцией к снижению у пациентов с ИБС (ОР 0,79; 95% доверительный интервал 0,60–1,06). Интересно что в работе, в которой использовалась доза ω -3 ПНЖК 2,6 г/сут, по данным per protocol анализа отмечалось статистически значимое снижение комбинированной конечной точки на 38%, $p=0,034$. Последнее безусловно требует проверки в новых работах с применением Омакора 2 г/сут у больных «высокого риска» с целью предотвращения риска ВСС [41, 42]. К сожалению, длительность лечения была небольшой, группы неоднородными, с разными ФВЛЖ и не одинаковой базовой терапией. Наконец, исследование GISSI-HF с длительным применением Омакора 1

г/сут у почти 7000 больных с СНнФВ, ремоделированием сердца и относительно удовлетворительной терапией ХСН продемонстрировало умеренное, но значимое снижение риска общей смертности на 9% (анализ intention to treat) и 14% (анализ per protocol) [15]. Подгрупповой анализ у больных с имплантированными ИКД продемонстрировал снижение частоты разрядов с 34% до 27% и значимое уменьшение риска ВСС на 32% при имплантации ИКД без СРТ [43]. Повышение ФВЛЖ было небольшим (от +1,6% до 2,9%) в разные периоды наблюдения, в тех же пределах как и в нашем исследовании [44]. Этот факт позволил сделать предположение, что механизм действия Омакора может не зависеть от обратного ремоделирования сердца. Однако, в относительно небольшом РКИ у пациентов с СНнФВ на очень хорошей рекомендованной базовой терапии, где была использована доза Омакора 2 г/сут, отмечалось повышение ФВЛЖ на 5% по сравнению с плацебо и уменьшение размеров ЛЖ и левого предсердия сердца [45]. В специально спланированном РКИ OMEGA – REMODEL была использована магнитно-резонансная томография для оценки ремоделирования ЛЖ у больных с перенесенным ОИМ на фоне лечения Омакором 4 г/сут [46]. Было показано, что при таком лечении статистически значимо уменьшался индекс объема ЛЖ и объем фиброза в перинфарктной зоне. Значит, высокие дозы ω -3 ПНЖК способствуют обратному ремоделированию сердца, хотя и в умеренной степени. Таким образом, существуют разные трактовки по влиянию ω -3 ПНЖК на механизмы, определяющие риск ВСС при ХСН, и это действие может меняться в зависимости от использованных доз и концентрации ЭПК и ДГК в мембранах клеток [46].

Целью нашего исследования был поиск неинвазивных маркеров ВСС (если такие имеются) и влияние на них разных доз Омакора (1 г/сут и 2 г/сут) в сравнении с контролем у однородной группы пациентов с ишемической ХСН с ФВЛЖ менее 40%, находящихся на оптимальной терапии. Средняя ФВЛЖ исходно была ниже 30% во всех группах пациентов. Более 80% больных находились на тройной нейроромональной терапии и все на постоянном лечении диуретиками, что подтверждает реальную тяжесть проявлений ХСН.

Риск ВСС определялся по количеству (ЖЭС/час при 24-час мониторингировании ЭКГ) и качеству (проценту больных с парными ЖЭ и ЖТ) ЖНРС. ВРС определялась по динамике SDNN и одновременно рассчитывалась среднесуточная ЧСС. Клиническая тяжесть состояния оценивалась по динамике ФК ХСН и баллов по шкале ШОКС. Изменения ФВЛЖ рассматривались как маркер степени ремоделирования ЛЖ. Кроме этого, исследовалась динамика VO_2 – суммарного показателя способности выполнения физических нагрузок.

Исходные данные и динамика показателей в процессе лечения подтвердили два важных факта: тесную ассоциацию

между баллами ШОКС и ФК ХСН ($r=0,87$, $p<0,001$) и между ВРС (SDNN) и среднесуточной ЧСС ($r=-0,73$, $p<0,001$). Таким образом, баллы ШОКС оптимально характеризуют клиническую тяжесть ХСН [47]. Хронотропный компонент (монотонная тахикардия) напрямую связан с ВРС, во многом отражающей избыточную активность САС при ХСН [48, 49]. Сопоставления показателя кислородного обеспечения нагрузок (пиковое VO_2 при спироэргометрии) исходно выявило достоверную связь с функцией ЛЖ и вновь со среднесуточной ЧСС. В процессе лечения корреляция между динамикой пикового VO_2 и ФВЛЖ стала более сильной и достигла коэффициента ($r=0,79$, $p<0,001$) и обратная между VO_2 и ЧСС за сутки ($r=-0,58$, $p<0,001$). Главной целью нашего исследования был поиск маркеров ВСС, связанных с ЖНРС у пациентов с ишемической СНнФВ. Учитывая, что 90% пациентов имели опасные для жизни высокие градации аритмий – парные ЖЭС и ЖТ, являющиеся независимым предиктором ВСС у больных с перенесенным ОИМ [50], в качестве дополнительного критерия, на который можно было повлиять, использовали число ЖЭС/час, по результатам 24-час мониторингирования ЭКГ. Исходно количество ЖЭС/час обратно коррелировало лишь с ВРС (SDNN), но при оценке динамики показателей в процессе лечения количество экстрасистол оказалось значимо ассоциировано не только с SDNN ($r=-0,70$; $p<0,001$), но и вновь с суточной ЧСС ($r=0,66$, $p<0,001$). Таким образом, хронотропный компонент при СНнФВ оказывается одним из крайне информативных показателей. Тахикардия исходно и в процессе лечения связана не только с тяжестью ХСН (ФК, ШОКС), функцией ЛЖ (ФВ) и кислородным обеспечением нагрузки (пиковое VO_2), но и с ВРС (SDNN) и частотой ЖНРС, как факторов, отражающих гиперактивность САС и риск ВСС. Наименьшая корреляция изучаемых показателей была выявлена с биохимическим маркером перегрузки сердца NT-pro-BNP.

Лечение ω -3 ПНЖК оказалось эффективным и более выраженным при применении дозы 2 г/сут [45, 51]. Интересно, что улучшение ФК ХСН становилось значимым лишь на фоне лечения большей дозой Омакора, тенденция к снижению ШОКС появлялась уже при назначении Омакора 1 г/сут и становилась значимой при удвоении дозы, а самым чувствительным оказалось снижение NT-pro-BNP, значимое при применении обеих дозировок Омакора (рис. 1). Повышение ФВЛЖ оказалось незначительным и значимым только при лечении Омакором в дозе 2 г/сут (+3%, $p=0,002$). Но интересным фактом можно считать отрицательный хронотропный эффект ω -3 ПНЖК. Среднесуточная ЧСС снижалась на 8 уд/мин, $p=0,05$ и на 11 уд/мин, $p=0,001$ при лечении Омакором в дозе 1 г/сут и 2 г/сут соответственно. На этом фоне при лечении обеими дозами ω -3 ПНЖК статически значимо улучшалось кислородное обеспечение нагрузки (пико-

вое VO_2) и ВРС (SDNN). Антиаритмический эффект малой дозы Омакора (1 г/сут) был незначимым как по числу ЖЭС, так и по пропорции пациентов, у которых пропадали парные ЖЭ и пробежки ЖТ (2 из 10 больных, 20%). А вот при использовании комбинации ЭПК+ДГК в дозе 2 г/сут значимо снижалось количество ЖЭС (на 16 в час), и опасность ЖНРС (у 8/20 пациентов, 40% перестали определяться парные ЖЭ и пробежки ЖТ). Как следует из рисунка 4, двойной вклад в повышение кислородного обеспечения физических нагрузок при лечении Омакором дают умеренное улучшение ФВЛЖ и отрицательный хронотропный компонент. И при оценке выраженности антиаритмического действия, и потенциального уменьшения риска ВСС, двойной вклад дают как улучшение ВРС (повышение SDNN), так и снижение среднесуточной ЧСС (рис. 5). При внимательном анализе видно, что только

при терапии Омакором в обеих дозах, в контрасте с группой контроля, имеет место значимое снижение среднесуточной ЧСС и одновременное улучшение ВРС. Учитывая, что ЧСС и ВРС тесно связаны между собой, влияние ω -3 ПНЖК именно на эти неинвазивные маркеры определяет способность к снижению риска ВСС у больных с СНнФВ ишемической этиологии. Антиаритмический эффект Омакора тем больше, чем выше примененная доза препарата.

Ограничения исследования

Исследование носило открытый характер, также не собирались сведения о назначении пациентам статинов.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 14.08.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Belenkov I, Mareev Vi. The treatment of congestive heart failure in XXI century: questions and lessons of evidence based medicine. *Kardiologiia*. 2008;(2):6-16
2. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244). DOI:10.1016/S0140-6736(20)30748-0
3. Ситникова М. Ю., Ляникова Е. А., Юрченко А. В., Трукшина М. А., Либис Р. А., Кондратенко В. Ю., Дупляков Д. В., Хохаунов С. М., Шляхто Е. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. *Кардиология*. 2015;55(10):5-13. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24872760>. Accessed August 11, 2020
4. Lester R, Moss AJ, Bigger JT et al. Risk Stratification and Survival after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1983;309(6):331-336. DOI:10.1056/NEJM198308113090602
5. Kearney MT, Fox KAA, Lee AJ et al. Predicting sudden death in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Heart*. 2004;90(10):1137-1143. DOI:10.1136/hrt.2003.021733
6. Huikuri H V, Castellanos A, Myerburg RJ. Medical progress: Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1473-1482. DOI:10.1056/NEJMra000650
7. Shen L, Jhund PS, Petrie MC et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;377(1):41-51. DOI:10.1056/NEJMoa1609758
8. De Diego C, González-Torres L, Núñez JM et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):395-402. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.11.012
9. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos G V, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(5):392-406. DOI:10.1016/j.jacc.2010.05.011
10. Ruwald MH, Solomon SD, Foster E et al. Left ventricular ejection fraction normalization in cardiac resynchronization therapy and risk of ventricular arrhythmias and clinical outcomes: Results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2014;130(25):2278-2286. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011283
11. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ V et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2678-87. DOI:10.1056/NEJMoa0800456
12. Bardy GH, Lee KL, Mark DB. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37. DOI:10.1056/NEJMoa043399
13. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ et al. Blood Levels of Long-Chain n-3 Fatty Acids and the Risk of Sudden Death. *N Engl J Med*. 2002;346(15):1113-1118. DOI:10.1056/NEJMoa012918
14. Pottala J V, Garg S, Cohen BE, Whooley MA, Harris WS. Blood eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids predict all-cause mortality in patients with stable coronary heart disease: The heart and soul study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(4):406-412. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.896159
15. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1223-1230. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61239-8
16. Marchioli R. Dietary supplementation with N-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354(9177):447-455. DOI:10.1016/S0140-6736(99)07072-5
17. Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG et al. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(5):904-909. DOI:10.1016/j.ejheart.2005.04.008
18. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol 71. American Society for Nutrition; 2000. DOI:10.1093/ajcn/71.1.202s
19. Christensen JH, Gustenhoff P, Ejlsens E et al. n-3 fatty acids and ventricular extrasystoles in patients with ventricular tachyarrhythmias. *Nutr Res*. 1995;15(1):1-8. DOI:10.1016/0271-5317(95)91647-U
20. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: A double blind randomised controlled trial. *Br Med J*. 1996;312(7032):677-678. DOI:10.1136/bmj.312.7032.677
21. Von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Long-term effects of dietary marine ω -3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest*. 1985;76(4):1626-1631. DOI:10.1172/JCI112147
22. Mehta J, Lawson D, Saldeen T. Reduction in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) with omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) intake. *Am Heart J*. 1988;116(5 PART 1):1201-1206. DOI:10.1016/0002-8703(88)90440-1

23. Poole CD, Halcox JP, Jenkins-Jones S et al. Omega-3 Fatty Acids and Mortality Outcome in Patients with and without Type 2 Diabetes After Myocardial Infarction: A Retrospective, Matched-Cohort Study. *Clin Ther*. 2013;35(1):40-51. DOI:10.1016/j.clinthera.2012.11.008
24. Kimmig LM, Karalis DG. Do Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Prevent Cardiovascular Disease? A Review of the Randomized Clinical Trials. *Lipid Insights*. 2013;6:LPLS10846. DOI:10.4137/LPLS10846
25. Khler A, Bittner D, Löw A, Von Schacky C. Effects of a convenience drink fortified with n-3 fatty acids on the n-3 index. *Br J Nutr*. 2010;104(5):729-736. DOI:10.1017/S0007114510001054
26. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1812792
27. Арболишвили Г.Н., Мареев В.Ю. Возможности применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для вторичной профилактики у больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Дизайн исследования "ОНИКС" (Влияние Омакора на НеИнвазивные маркеры внезапной сердечной смерти у больных. Журнал Сердечная недостаточность. 2008;9(2 (46)):73-78. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10439180>. Accessed August 11, 2020
28. Abdelhamid AS, Martin NJ, Bridges C et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(11). DOI:10.1002/14651858.cd012345.pub3
29. Torshin IY, Gromova OA, Kobalava ZD. About Errors in Meta-Analyses of Cardiovascular Effects of Omega-3 PUFA Part 1. Pharmacological and Clinical Aspects of Validity in the Era of Post-Genomic Research, Artificial Intelligence and Big Data Analysis. *Eff Pharmacother*. 2019;15(9):26-34. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-9-26-34
30. Mareev VY, Fomin I V, Ageev FT et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;17(S6):1-164. DOI:10.18087/cardio.2475
31. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
32. Hu Y, Hu FB, Manson JAE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(19). DOI:10.1161/JAHA.119.013543
33. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JGF, Massie BM, Rydén L. Mode of death in heart failure: Findings from the ATLAS trial. *Heart*. 2003;89(1):42-48. DOI:10.1136/heart.89.1.42
34. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A Randomized Study of the Prevention of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 1999;341(25):1882-1890. DOI:10.1056/NEJM199912163412503
35. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-237. DOI:10.1056/NEJMoa043399
36. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV et al. Increased Mortality after Dronedarone Therapy for Severe Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2678-2687. DOI:10.1056/NEJMoa0800456
37. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38. DOI:10.1056/NEJMoa0906431
38. Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002;105(16):1897-903. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11997274>. Accessed June 14, 2018
39. Lavie CJ, Milani R V, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(7):585-594. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.084
40. Schrepf R, Limmert T, Weber PC, Theisen K, Sellmayer A. Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet*. 2004;363(9419):1441-1442. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16105-9.
41. Leaf A, Albert CM, Josephson M et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*. 2005;112(18):2762-2768. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549527
42. Brouwer JA, Raitt MH, Dullemeyer C et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J*. 2009;30(7):820-6. DOI:10.1093/eurheartj/ehp003
43. Finzi AA, Latini R, Barlera S et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillators: A substudy of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial. *Am Heart J*. 2011;161(2). DOI:10.1016/j.ahj.2010.10.032
44. Ghio S, Scelsi L, Latini R et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: A substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(12):1345-1353. DOI:10.1093/eurjhf/hfq172
45. Nodari S, Triggiani M, Campia U et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):870-879. DOI:10.1016/j.jacc.2010.11.017
46. Heydari B, Abdullah S, Pottala J V et al. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2016;134(5):378-391. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019949
47. Mareev Y, Gerasimova V, Goryunova G et al. Factors which determine prognosis in chronic heart failure: role of QRS duration and morphology. *Russ Hear Fail J*. 2012;5:255-266. DOI:10.18087/rhfj.2012.5.1722
48. Чухнин Е. В., Амиров Н. Б., Морозова Н. И. Риск внезапной смерти и частота сердечных сокращений – Фундаментальные исследования (научный журнал). *Фундаментальные исследования*. 2011;(9(3)):558-560. <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28556>. Accessed August 12, 2020
49. Мареев В. Ю., Арболишвили, Г. Н. Орлова Я. А., Беленков Ю. Н. Вариабельность ритма сердца при ХСН и ее роль в прогнозе заболевания. *Кардиология*. 2006;46(12)
50. Scirica BM, Braunwald E, Belardinelli L et al. Relationship Between Nonsustained Ventricular Tachycardia After Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2010;122(5):455-462. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937136
51. Moertl D, Hammer A, Steiner S, Hutuleac R, Vonbank K, Berger R. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: A double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *Am Heart J*. 2011;161(5):915.e1-915.e9. DOI:10.1016/j.ahj.2011.02.011