

Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной
диагностики ИПО

Заведующий кафедрой: ДМН, профессор

Гринштейн Юрий Исаевич

Руководитель ординатуры: профессор

Грищенко Елена Георгиевна

Реферат

Роль препарата омекамтив мекабрил в лечении ХСНнФВ

Выполнил: ординатор 2 года

обучения по специальности

кардиология: Кадач П.М.

Проверил:

Доцент Шабалин В.В.

Красноярск, 2021г.

Оглавление

Введение и эффекты	3
Механизм действия.....	3
Исследование GALACTIC-HF.....	4
Выводы.....	7
Список используемой литературы	7

Введение и эффекты

Хроническая сердечная недостаточность – патологическое состояние, обусловленное систолической и/или диастолической дисфункцией миокарда, сопровождающееся нейро - эндокринным дисбалансом, в результате которых нарушается способность сердца адекватно кровоснабжать органы и ткани.

Распространенность ХСН в западных странах варьирует от 1 до 2 % в общей популяции, достигая 10 % у лиц старше 70 лет. По данным исследования ЭПОХА, в РФ СН диагностируется в 7–10 % случаев.

Омекамтив мекарбил – низкомолекулярный пероральный селективный активатор кардиомиозина (миотропный препарат) – белка, ответственного за превращение химической энергии в механическое движение, приводящее к сокращению мышцы сердца.

Омекамтив мекарбил разрабатывается в качестве потенциального средства для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) компаниями **Amgen** и **Cytokinetics** при финансовой и стратегической поддержке компании **Servier**. Омекамтив мекарбил является объектом комплексной программы клинических исследований III фазы, включающей в себя исследования **GALACTIC-HF** и **METEORIC-HF** («Многоцентровая оценка переносимости физических нагрузок при использовании лекарственного препарата омекамтив мекарбил, способствующего повышению сократимости миокарда при сердечной недостаточности»), клиническое исследование III фазы, предназначенное для оценки эффекта лечения омекамтивом мекарбиллом по сравнению с плацебо с точки зрения переносимости физической нагрузки.

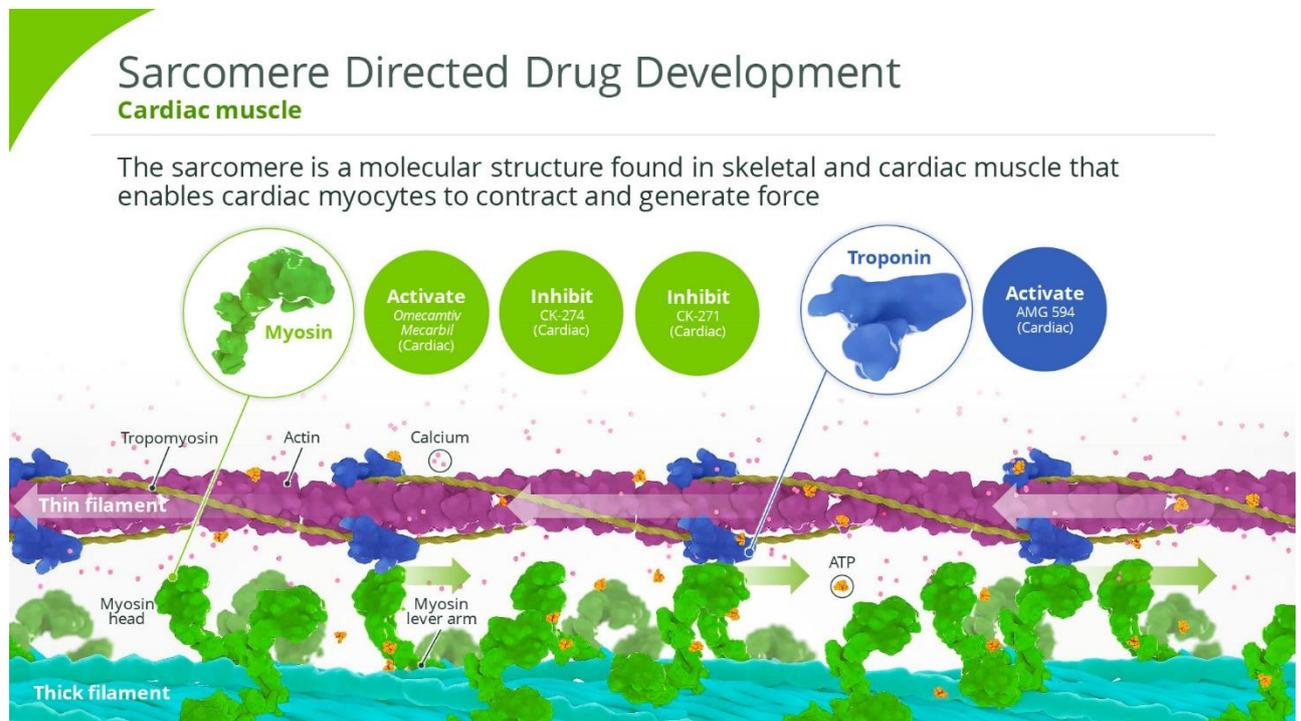
Эффекты препарата омекамтив мекарбил:

- Увеличение периода систолического изгнания ЛЖ
- Снижение КСО
- Снижение КДО
- Урежение ЧСС
- Снижение NT-proBNP

Механизм действия

Сердечные миоциты сокращаются посредством цикла поперечного моста между миофиламентами, актином и миозином. Химическая энергия в форме АТФ преобразуется в механическую энергию, которая позволяет миозину прочно связываться с актином и производить силовой удар, приводящий к укорочению/сокращению саркомера. Омекамтив мекарбил специфически нацеливается и активирует миокардиальную АТФазу и улучшает использование энергии. Это увеличивает эффективное образование и продолжительность миозиновых поперечных мостиков, в то время как скорость сокращения остается той же. В частности, он увеличивает скорость высвобождения фосфата из миозина за счет стабилизации состояния перед силовым ударом и состояния высвобождения фосфата, тем самым ускоряя определяющий скорость этап цикла поперечного мостика, который является переходом актин-миозинового комплекса из слабо связанного состояния в

сильно связанное. Более того, как только миозин связывается с актином, он остается связанным значительно дольше в присутствии омекамтива мекарбила. Сочетание увеличенного и длительного образования поперечных мостиков продлевает сокращение миокарда. Таким образом, общим клиническим результатом омекамтива мекарбила является увеличение времени систолического выброса левого желудочка и фракции выброса.



Клинические исследования:

- GALACTIC-HF
- METEORIC-HF

Исследование GALACTIC-HF

Преамбула. В исследование GALACTIC-HF было рандомизировано 8256 амбулаторных и стационарных пациентов с симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$. Дополнительно к стандартной терапии ХСН/ФВ пациенты получали ОМ в дозах 25; 37,5 или 50 мг 2 раза в сутки или плацебо. Первичной конечной точкой была комбинация первого события, связанного с ХСН (госпитализация или незапланированное посещение врача), или смерть по сердечно-сосудистой причине. с Медиана наблюдения составила 21,8 мес.

Критерии включения и исключения

Критерии включения в исследование	Критерии исключения из исследования
Мужчины и женщины >18 и <85 лет	Систолическое давление АД <85 мм.рт.ст.
ХСН в анамнезе	рСКФ <20 мл/мин/1.73м ²
Функциональный класс по NYHA II-IV	Недавнее ОКС или вмешательство по поводу ССЗ (включая предполагаемые в течение <3 мес)
BNP >125 мкг/мл или NT-proBNP >400 пкг/мл	Отсутствие приверженности к терапии
Стандартная терапия ХСН	Другие факторы, которые могут отрицательно влиять на вероятность участия в исследовании
Госпитализация СН (для стационарных) ИЛИ неотложное обращение в ОНП ИЛИ госпитализация СН в течение 1 года (для амбулаторных больных)	Нестабильность гемодинамики или клинические проявления, при которых требуется механическая поддержка или в/в введение препаратов (в течение предшествующих 12 часов)

Характеристики пациентов

Характеристика пациентов	ОМ (N=4120)	Плацебо (N=4112)
Возраст в годах медиана (Q1; Q3)	66 (58; 73)	66 (58; 73)
Женский пол, %	21	21
ФВЛЖ, %	27 (6)	27 (6)
Класс NYHA II/III/IV	53/44/3	55/44/3
Ишемическая этиология, %	53	54
ФП, Трепетание предсердий, %	28	27
Сахарный диабет II типа, %	40	40
Систолическое АД, мм.рт.ст.	116 (15)	117 (15)
ЧСС, уд/мин	72 (12)	72 (12)
рСКФ мл/мин/1.73м ² медиана (Q1; Q3)	59 (44; 74)	59 (44; 74)
NT-proBNP, пкг/мл медиана (Q1; Q3)	1977 (980; 4061)	2025 (1000; 4105)
Тропонин I, нг/мл	0,027 (0,052)	0,027 (0,052)

Применение отдельных препаратов/устройств

	ОМ (N=4120)	Плацебо (N=4112)
иАПФ/БРА/ARNI, %	87	87
ARNI, %	20	19
В-АБ, %	94	94
АМКР, %	78	78
ИНГК, %	2,5	2,8
Устройство РСТ, %	14	14
Имплантированный КВД, %	32	31

	ОМ (N=4120)	Плацебо (N=4112)
Первичная комбинированная точка	1523 (37,0%)	1607 (39,1%)
Доверительный интервал (ДИ)	0,86 – 0,99	
Отношение рисков (ОР)	0,92; 95%	
Смерть по сердечно- сосудистой причине	808 (19,6%)	798 (19,4%)
Доверительный интервал (ДИ)	0,92–1,11	
Отношение рисков (ОР)	1,01; 95%	

Другие особенности исследования:

- Статистически значимых различий в изменении качества жизни, оцениваемого по Канзасскому опроснику, не наблюдалось.
- Снижение медианы концентрации NT-проBNP к 24-й неделе было на 10% более выраженным в группе ОМ, чем в группе плацебо.
- медиана концентрации сердечного тропонина I была на 4 нг/л выше у больных, получавших ОМ.
- Частота событий, связанных с ишемией миокарда и желудочковыми нарушениями ритма, в сравниваемых группах оказалась сопоставимой.
- Частота нежелательных побочных действий всех типов была также сопоставима в группах ОМ и плацебо.
- На фоне применения ОМ не было зафиксировано значимого повышения уровня калия, влияния на почечную функцию, снижения артериального давления (АД). Напротив, отмечено повышение систолического АД в среднем на 2 мм рт. ст.

Интересно, что у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 28\%$ (медиана значений этого показателя в исследованной выборке) применение ОМ привело к относительному снижению частоты событий первичной конечной точки на 16% в сравнении с плацебо, в то время как у больных с более высокими значениями ФВ ЛЖ статистически значимых межгрупповых различий не выявлено.

Вывод: Судя по результатам исследования GALACTIC-HF, омекамтив мекарбил, вполне мог бы использоваться при лечении СНнФВ, особенно если показатель ФВ ЛЖ $< 28\%$. На фоне приема препарата значительных побочных эффектов, по сравнению с плацебо, выявлено не было. Кроме того, препарат показал хорошую переносимость. Важно заметить, что омекамтив мекарбил не повлиял на снижение риска смерти. Но нельзя делать выводы, только на основании одного, хоть и крупного рандомизированного исследования. В настоящее время продолжается исследование омекамтива мекарбила в исследовании METEORIC-HF, в котором оценивается влияние ОМ на переносимость физической нагрузки у 270 пациентов с ХСНнФВ. Его результаты, способные повлиять на позиции препарата в алгоритме лечения ХСН, исследование должно завершиться 30.11.2021.

Список используемой литературы:

1. John R. Teerlink, M.D., Rafael Diaz, M.D., G. Michael Felker. - Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. 2020 Nov 13.
2. Клинические рекомендации РФ по лечению Хронической сердечной недостаточности. 2020.
3. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, Roux JF, Yung D, Skanes A, Khaykin Y, Morillo C, Jolly U, Novak P, Lockwood E, Amit G, Angaran P, Sapp J, Wardell S, Lauck S, Macle L, Verma A; EARLY-AF Investigators. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. The New England Journal of Medicine 2020 Nov 16. doi: 10.1056/NEJMoa2029980.