

А.Э. Багрий, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Статины и антагонисты альдостерона у больных с острым коронарным синдромом и у постинфарктных больных

Стандартные подходы к лечению больных с острым коронарным синдромом (ОКС), а также лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), достаточно подробно изложены в соответствующих отечественных и международных рекомендациях. Несмотря на это, рутинная практика ведения этого значительного контингента больных (а ежегодно в Украине регистрируется около 50 тыс. случаев ИМ) весьма часто не соответствует мировым подходам. В этой связи важно еще раз напомнить основные принципы лечебных подходов по отношению к обсуждаемым категориям больных.

Таблица 1. Основные подходы к ведению больных с ОКС (адаптировано из рекомендаций экспертов Украины, Европы и США, 2009-2011 гг.)
Диагностика Оценка клинической картины, ЭКГ, уровня тропонинов. У лиц с перенесенным ИМ исходное повышение уровня тропонинов развивается примерно в течение 4 ч от начала симптомов Уровни тропонинов могут оставаться повышенными в течение 2 недель (вследствие протеолиза сократительного аппарата кардиомиоцитов) При ИМ ST «↑» небольшое повышение уровня тропонинов может разрешаться в течение 48-72 ч Фундаментальных отличий между тропонинами Т и I не отмечено. В последнее время появляются более чувствительные тесты для диагностики некроза миокарда (высокочувствительный тропонин, копепптин) Транспортировка – максимально быстро. Установлены желательные границы времени: «дверь-баллон» (ЧКВ) и «дверь-игла» (тромболизис) Оценка степени риска: – коронарного (например, шкалы TIMI, GRACE); – кровотечений (CRUSADE) При выборе инвазивной стратегии – доставка или перевод больного в отделение с возможностями выполнения первичного ЧКВ Исходное лечение: кислород, нитраты, морфин
В основе лечения ИМ – реперфузионная терапия: • При ИМ ST «↑» первичное ЧКВ со стентированием в течение первых 24 ч от начала симптомов явно вытесняет тромболизис (преимущественно в развитых странах) • Быстрый и качественный тромболизис при ИМ ST «↑» по-прежнему очень важен (обычно в сроки до 12 ч от начала симптомов) • В ряде случаев у этих больных могут применяться гибридные варианты стратегии: тромболизис (например, в половинной дозе), затем ЧКВ • Имевшиеся ранее опасения в отношении использования при первичном ЧКВ покрытых стентов сейчас во многом преодолены. Покрытые стенты могут применяться при первичном ЧКВ. Выбор стента основывается на клинических особенностях больного (например, при относительно более высоком риске кровотечений предпочтение обычно отдают непокрытому стенту, так как после его имплантации требуется менее продолжительная антитромбоцитарная терапия) • В случае необходимости возможно проведение аортокоронарного шунтирования (с учетом особенностей коронарной анатомии, например индекса SYNTAX) Антитромботическая терапия: • Аспирин + ингибитор Р2Y12-рецепторов тромбоцитов (клопидогрель или тикагрелор). В случае необходимости – + ингибитор протонной помпы (не омегапризол) • Антитромбиновые (гепарин или эноксапарин, или фондапаринукс) • При инвазивной стратегии – возможно бивалирудин
Для улучшения прогноза: • β-адреноблокатор – максимально быстро • Ингибитор АПФ – в первые 24 ч. При непереносимости – валсартан • Статин (особая доказательная база для аторвастатина) • Антагонист альдостерона – эплеренон

Таблица 2. Основные подходы к ведению больных, перенесших ИМ (адаптировано из рекомендаций экспертов Украины, Европы и США, 2009-2011 гг.)
Изменения образа жизни: • Полное прекращение курения + отсутствие экспозиции табачного дыма в окружении больного • Физическая активность: при отсутствии противопоказаний – не менее 30 мин в день ежедневно (или не менее 5 дней в неделю). В дополнение к этому – увеличение повседневной физической активности (ходьба на работе, работа в саду, по дому) с целью улучшения кардиореспираторной функции. • Коррекция избыточной массы тела (целевые уровни индекса массы тела – 18,5-24,9 кг/м²; целевые уровни окружности талии для женщин <80 см, для мужчин <94 см (Европа); эксперты США указывают на уровни <89 и <102 см соответственно). Для контроля массы тела – ограничение калорийности рациона, увеличение физической активности Контроль артериального давления: • Целевое артериальное давление – менее 140/90 мм рт. ст. • Для достижения этой цели – немедикаментозные подходы (ограничение потребления поваренной соли, уменьшение в рационе количества животных жиров, увеличение потребления свежих овощей и фруктов – около 300 г/сут), а также медикаментозные подходы (могут применяться все 5 базисных классов антигипертензивных средств, у постинфарктных больных приоритет имеют ингибиторы АПФ/сартаны и β-адреноблокаторы) Контроль гликемии у больных сахарным диабетом: • Целевой уровень гликозилированного гемоглобина <6,5% (Европа) или <7,0% (США) • Менее жесткие целевые уровни – для лиц с тяжелой гипогликемией в анамнезе, небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, тяжелыми микро- и макрососудистыми осложнениями, различными сопутствующими заболеваниями, а также тех, у кого этих целей сложно достичь, несмотря на предпринимаемые попытки Контроль липидов: • Целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) <1,8-2,0 ммоль/л или его снижение на ≥50% от исходного • Назначение статинов является обязательным. Особая доказательная база у аторвастатина, доза для постинфарктных больных составляет 40-80 мг/сут Антитромбоцитарные препараты: • Аспирин в дозе 75-325 мг/сут неопределенно долго при отсутствии противопоказаний • Ингибитор Р2Y12-рецепторов тромбоцитов (клопидогрель или тикагрелор) после ИМ не менее месяца, желателно до 12 мес, в дополнение к аспирину, а также при непереносимости аспирина Препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: • Ингибиторы АПФ – при отсутствии противопоказаний всем постинфарктным больным неопределенно долго • Сартаны – у постинфарктных больных и лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в случае непереносимости ингибиторов АПФ • Комбинация ингибитора АПФ и сартана изучена недостаточно • Антагонист альдостерона (только эплеренон) – постинфарктным больным, если нет снижения скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин, гиперкалиемии, но фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40%, или при наличии сахарного диабета или ХСН, + к приему ингибиторов АПФ β-Адреноблокаторы: • При сниженной ФВ ЛЖ – всем пациентам неопределенно долго • При сохранной ФВ ЛЖ: до 12 мес после ИМ – обязательно; до 3 лет – желательно; более 3 лет – возможно (при необходимости) Для снижения сердечно-сосудистого риска не следует использовать: • Гормонозаместительную терапию эстрогенами (для женщин в постменопаузе) • Добавки антиоксидантов, включая витамины Е, С и бета-каротин • Препараты фолиевой кислоты, как с добавками витаминов В₆ и В₁₂, так и без них • Препараты чеснока

Общий взгляд на лечение больных с ОКС

В таблице 1 приведены лишь некоторые важные компоненты диагностической и лечебной помощи таким пациентам; более подробную информацию можно найти в соответствующих регламентирующих документах. Остановимся лишь на некоторых моментах.

Рассмотрение деталей выбора инвазивной (в том числе экстренной и ранней инвазивной) или неинвазивной стратегии лечения этих больных выходит за рамки настоящей статьи. Здесь необходимо лишь указать, что в современных рекомендациях у пациентов с различными вариантами ОКС (как при ИМ с элевацией сегмента ST (ИМ ST «↑»), так и при ОКС без элевации сегмента ST (ОКС ST «-») при наличии высокого уровня сердечно-сосудистого риска абсолютный приоритет отдается инвазивным реперфузионным подходам – чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) со стентированием.

Среди ингибиторов Р2Y12-рецепторов тромбоцитов (современное название этой группы в целом) клопидогрель испытывает сильное давление со стороны новых препаратов, например не относящегося к тиаенопиридинам представителя подгруппы триазолопиримидина – тикагрелора.

Среди препаратов, которые используются для улучшения прогноза (особенно с целью



А.Э. Багрий

вторичной профилактики) предпочтение обычно отдается тем, относительно которых имеются данные крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) об их положительном влиянии на сердечно-сосудистый прогноз. Например, при ОКС следует назначать β-адреноблокаторы, имеющие соответствующую доказательную базу, такие как метопролол, карведилол, пропранолол; это же касается блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, статинов и других классов лекарственных средств.

Общий взгляд на лечение постинфарктных больных. Вторичная профилактика

В таблице 2 представлены основные подходы к ведению больных, перенесших ИМ. Здесь также приводится лишь несколько

Таблица 3. Место статинов в лечении лиц с ОКС и больных, перенесших ИМ
Общие вопросы: • Благодаря комплексу липидных и нелипидных (плейотропных) эффектов улучшают сердечно-сосудистый прогноз при ишемической болезни сердца (все формы – ОКС, хроническая ишемическая болезнь сердца независимо от процедуры реваскуляризации), при артериальной гипертензии, сахарном диабете 1 и 2 типов, у перенесших ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки, у многих больных с хроническим поражением почек, атеросклеротическими поражениями почечных, церебральных и периферических артерий • В этой связи (при отсутствии противопоказаний) являются обязательными для назначения практически всем больным с атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями. Также показаны больным с дислипидемиями Качество назначения: • Больному необходимо неформально разъяснить пользу этой группы препаратов (значительное снижение риска ИМ и инсультов) и необходимость длительного приема статинов • Использовать препараты максимально высокого уровня производства (предпочтение следует отдавать оригинальным препаратам, например Липримару) • При возможности избегать неоправданной замены одного статина на другой, что может снизить приверженность больного к лечению Выбор дозы, длительность лечения: • Общее правило: чем больше риск, тем более высокой должна быть доза. У лиц с ОКС, постинфарктных больных, пациентов после стентирования применяются высокие дозы – например аторвастатин 80 или 40 мг/сут • Лечение начинать как можно раньше (предпочтительно не во время или после сосудистой катастрофы, а до ее возникновения) • Лечение должно быть длительным (не курсовым), неопределенно долгим Безопасность: • При применении Липримара в дозе 80 мг/сут в течение 2-5 лет повышение уровня трансаминаз до значений, в 3 раза превосходящих верхнюю границу нормы (ВГН), – именно это является уровнем, при котором статин следует отменить – наблюдалось с частотой лишь 1,5%; повышение креатинкиназы в 10 раз выше ВГН – с частотой 0,025% • Менее высокий подъем уровня трансаминаз (<3 ВГН) не требует отмены статина, его прием можно продолжать, контролируя уровни трансаминаз и билирубина крови • Миалгия без значительного повышения креатинкиназы может быть основанием для применения очень низких доз статина (Липримар 10 мг 1-2 раза в неделю)

Таблица 4. Место антагонистов альдостерона в лечении лиц с ОКС и постинфарктных больных
Общие вопросы: • По данным многочисленных работ (в том числе 2012 г.), даже умеренно повышенные уровни альдостерона: – часто выявляются у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (даже до, а тем более во время и после ОКС) – оказывают ряд побочных эффектов на сердце и сосуды – способствуют значительному ухудшению сердечно-сосудистого прогноза • Антагонисты рецепторов альдостерона способны оказывать отчетливые органопротекторные эффекты и существенно улучшать сердечно-сосудистый прогноз у больных с ОКС, перенесших ИМ, лиц с ХСН. Многим пациентам они показаны в качестве обязательного лечебного подхода Преимущества препарата Инспра в сравнении со спиронолактоном: • способность блокировать все негативные эффекты альдостерона, в том числе и быстрые, негеномные (в отличие от спиронолактона, блокирующего только медленные, геномные эффекты) • отсутствие побочных эффектов, связанных с влиянием на половые гормоны (гинекомастия и импотенция у мужчин, нарушения менструального цикла и боль в молочных железах у женщин); • отсутствие антиандрогенного действия (сниженные уровни андрогенов недавно продемонстрированы в качестве независимого фактора риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных с СН обоих полов [Piotrowsky P. et al., 2009]) • отсутствие активных метаболитов • слабая связь с белками • более мягкая и устойчивая блокада минералокортикоидных рецепторов • быстрое наступление эффекта (является активным веществом в отличие от пролекарства спиронолактона) • отсутствие негативного влияния на уровень гликозилированного гемоглобина • более высокая электролитная безопасность (реже вызывает гиперкалиемию по сравнению со спиронолактоном) • отсутствие взаимодействия с дигоксином • однократный прием в течение суток

комментариев. Во всех рекомендациях подчеркивается высокая эффективность изменения образа жизни в улучшении сердечно-сосудистого прогноза.

Постинфарктному больному, как правило, требуется не менее (чаще – более) четырех классов лекарственных препаратов «для защиты сердца», назначаемых на длительный срок. Это – статин, антитромботический препарат (или два препарата), ингибитор АПФ (нередко и антагонист альдостерона), β-адреноблокатор (сейчас к нему у таких пациентов нередко добавляют ивабрадин). Для контроля стенокардии в качестве дополнительных подходов могут также применяться нитраты, блокаторы кальциевых каналов, триметазидин.

Место статинов

В таблице 3 представлены данные относительно применения статинов в лечении лиц с ОКС и больных, перенесших ИМ. Статины представляют собой одну из очень востребованных групп лекарственных препаратов в кардиологии; они практически повсеместно должны применяться у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском, что регламентировано соответствующими отечественными и международными рекомендациями. Кратко представим данные, касающиеся одного из наиболее авторитетных представителей группы статинов — atorvastatina.

Недавно были опубликованы результаты РКИ SATURN (Nicholls S.J. et al., 2011) с участием 1039 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, в котором сравнивалось влияние максимальных доз мощных статинов – аторвастатина 80 мг/сут и розувастатина 40 мг/сут – на выраженность коронарного атеросклероза, оценивавшейся с помощью парного интракоронарного ультразвукового исследования (до и спустя 104 недели лечения). Оба статина вызвали явную регрессию атеросклеротической бляшки (и абсолютного, и относительного ее объема), по первичной конечной точке различий между препаратами не было, по вторичной

конечной точке несколько более выраженный эффект продемонстрировал розувастатин. Регрессия бляшки наблюдалась у большинства больных — 60-70%. Препараты хорошо переносились;

- повышение уровня трансаминаз в 3 раза выше ВГН отмечалось у 0,7-2,0% больных;
- повышение креатинкиназы в 5 раз выше ВГН – у 0,3-0,7%;
- с учетом данных, представленных выше, важно отметить, что степень повышения уровня гликозилированного гемоглобина составила лишь 0,05-0,09%.

Общеизвестно, что atorvastatin обладает наиболее солидной доказательной базой применения у больных с различными вариантами ОКС — РКИ MIRACL, PROVE-IT. Всего за 30 дней использования (дополнительный анализ PROVE-IT, Cannon C. et al., 2004) atorvastatin снижал риск первичной конечной точки при ОКС на 33%, $p=0,04$. При ОКС и после него желательно применять высокие дозы препарата (обычно 80 мг/сут), причем эти дозы необходимо назначать на этапе ОКС независимо от исходного уровня ХС ЛПНП (даже если уже достигнуты целевые уровни этого показателя, что убедительно показано в работе К.Н. Lee et al., 2011). Интересно указать на данные скрупулезного анализа, проведенного в 2011 г. F. Colvicchi et al., которые изучили результаты замены интенсивного статинового режима у постинфарктных больных на умеренный (что нередко практикуют и за рубежом, и в нашей стране врачи общей практики и кардиологи амбулаторного профиля). В исследование включили 1321 больного после ОКС, все пациенты были выписаны из стационара на фоне приема 80 мг/сут atorvastatina. В течение 12 месяцев у 42% из них режим приема статина был изменен (уменьшена доза и/или произведена замена оригинального препарата на генерический). Причиной уменьшения интенсивности статиновой терапии являлись либо побочные эффекты, либо опасения относительно их развития (при детальном анализе всех этих случаев

значимых побочных эффектов ни у одного больного не отмечено). Важно, что изменение режима лечения сопровождалось выраженным увеличением сердечно-сосудистого риска (в сравнении с пациентами, которые продолжали прием оригинального atorvastatina в дозе 80 мг/сут). Так, если это изменение происходило в течение 30 дней от начала ОКС, то риск возрастал в 5,6 раза, 90 дней – в 4,9 раза, 180 дней – в 3,9 раза, 270 дней – в 3,1 раза, 360 дней – в 2,7 раза. Подводя итоги, авторы указывают на желательность сохранения интенсивной статинотерапии авторитетным препаратом у больных после ОКС при отсутствии противопоказаний.

С учетом данных нескольких убедительных РКИ статины в высоких дозах (в особенности atorvastatin 80 мг/сут, а согласно результатам нескольких работ использовалась не утвержденная официально нагрузочная доза 160 мг в первый день) показаны до проведения процедур коронарной реваскуляризации (как ЧКВ со стентированием – перичичного или планового, так и аортокоронарного шунтирования), а также после этих процедур для улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Впечатляющие данные приведены в 2012 г. M. Antoniadis et al., которые отметили значительные и очень быстрые позитивные эффекты высоких доз atorvastatina на системы супероксид аниона (O_2^-) и пероксинитрита (ONOO⁻). Обсуждая представленные результаты, U. Laufs, O. Adam (2012) указывают, что эти ранее мало известные острые благоприятные эффекты статинов могут быть связаны с их влиянием на эндотелиальную NO-синтазу (eNOS) и NAD(P)H-оксидазу.

Действие atorvastatina выходит за пределы кардио- и вазопротекции. В 2011 г. опубликован дополнительный анализ известного РКИ ASCOT-LLA, в ходе которого применение atorvastatina в дозе 10 мг значительно улучшало прогноз у больных с артериальной гипертензией без выраженной гиперлипидемии. Спустя 11 лет от начала исследования (и спустя 6 лет после его завершения) отмечено, что

КАРДІОЛОГІЯ • ЛЕКЦІЯ

в результате терапии не только сохранялось устойчивое улучшение сердечно-сосудистого прогноза в группе аторвастатина, но и имело место достоверное снижение общей смертности на 14% и смертности не от сердечно-сосудистых причин на 15%, $p=0,0001$. Снижение смертности не от сердечно-сосудистых причин на фоне приема аторвастатина было преимущественно связано с уменьшением количества смертей, обусловленных инфекционными и респираторными заболеваниями.

Место антагонистов альдостерона

Данные относительно применения антагонистов альдостерона в лечении лиц с ОКС и перенесших ИМ представлены в таблице 4. На основании результатов PKI EPNESUS с участием пациентов с ОКС и постинфарктных больных и EMPHASIS-HF, включавшего лиц с ХСН, селективный представитель этой группы препаратов эплеренон (Инспра) сегодня имеет обширную доказательную базу в отношении использования его при указанных патологических состояниях. Он обладает целым рядом преимуществ в сравнении с не-селективным спиронолактоном, и ведущие мировые эксперты отмечают, что они «не равны и явно не взаимозаменяемы».

С учетом вышеприведенных данных можно говорить о том, что статины и антагонисты альдостерона удерживают уверенную позицию в кардиопротекторной терапии, позволяя существенно улучшить прогноз. Выбор конкретного препарата из этих групп, его дозы и особенностей приема остается, безусловно, прерогативой лечащего врача, но все же следует назначать максимально качественные лекарственные средства с солидной доказательной базой относительно эффективности и безопасности их применения.

Список литературы находится в редакции.

Информационная статья опубликована при поддержке компании Pfizer

UA-GEN-12-009



Информация

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ИНСПРА® (эплеренон)

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 25 и 50 мг, 30 таблеток в упаковке.

Показания к применению:

Компонент стандартной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности у больных со стабильным клиническим состоянием с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы:

Артериальная гипертензия: рекомендованная начальная доза Инспры составляет 50 мг один раз в сутки. Если снижение артериального давления недостаточное, можно увеличить дозу до 100 мг один раз в сутки. Сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта миокарда: рекомендованная поддерживающая доза Инспры составляет 50 мг один раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки, в дальнейшем доза подлежит титрованию до достижения необходимой дозы 50 мг один раз в сутки в течение 4 недель.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к эплеренону или какому-либо компоненту препарата, гиперкалиемия, средняя и тяжелая степень почечной недостаточности, тяжелая печеночная недостаточность, беременность, лактация, детский возраст.

Побочное действие:

Гриппоподобный синдром, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, головокружение, кашель, боль в животе, диарея, увеличение активности ГГТ и АЛАТ, альбуминурия, утомляемость, гиперкалиемия.

Особенности применения:

При применении эплеренона может наблюдаться гиперкалиемия. Риск гиперкалиемии уменьшают, избегая назначения многокомпонентной сопутствующей терапии и тщательного мониторинга.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Инспру не следует применять вместе с калийсохраняющими диуретиками, препаратами, которые содержат калий, из-за риска развития гиперкалиемии.

Фармакологические свойства:

Эплеренон относительно селективен в связывании рекомбинантных минералокортикоидных рецепторов человека в сравнении со связыванием рекомбинантных глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов. Эплеренон препятствует связыванию альдостерона – ключевого гормона ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который принимает участие в регуляции артериального давления и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Условия отпуска: По рецепту.

Регистрационные свидетельства № UA/3752/01/01, UA/3752/01/02 от 09.06.2010.

Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.

За дополнительной информацией обращайтесь в

Представительство «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине:

03680, г. Киев, ул. Амосова, 12. Бизнес-центр «Горизонт Парк».
Тел. (044) 291-60-50.

