



Новини медицини

News of Medicine



УДК 612.018:612.433

СТАТИНЫ И АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА: ИТОГИ 2012 г. И ПЕРСПЕКТИВЫ

Багрий А.Э., Щукина Е.В., Черняева Е.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Препараты этих двух групп занимают важное место в назначениях кардиологов, терапевтов, семейных врачей, а также врачей целого ряда иных специальностей (неврологов, эндокринологов, сосудистых хирургов). В настоящем сообщении представлена информация из некоторых (преимущественно относящихся к 2012г.) работ, которая может быть полезной для практического использования статинов (11 новостей) и антагонистов альдостерона (7 новостей).

Статины

1. Место статинов в кардиологии в целом. Статины сейчас — одна из наиболее востребованных групп лекарственных препаратов для лечения больных сердечно-сосудистого профиля. Показано, что они значимо улучшают прогноз у лиц с разными вариантами ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензией, сахарным диабетом 1 и 2 типов, у больных, перенесших ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки, а также у тех, кто имеет атеросклеротические пораже-

ния почечных, церебральных и периферических артерий. Статины рассматриваются как препараты первой линии в лечении всех перечисленных категорий сердечно-сосудистых больных. В объемных хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), а также в мета-анализах продемонстрировано, что при использовании статинов снижение холестерина липопротеидов низкой плотности на каждый 1 ммоль/л ассоциировано со снижением сердечно-сосудистого риска на 22%, снижением общей смертности на 10%. Также отмечается, что применение высоких доз статинов в сравнении с более низкими ассоциировано с дополнительным снижением сердечно-сосудистого риска на 15%. В опубликованном в 2012г. мета-анализе, куда вошли более 71 тысячи больных отмечено, что: (1) для предотвращения 1 случая сердечно-сосудистых осложнений нужно пролечить 27 больных с атеросклеротическими сосудистыми поражениями в течение 1 года; (2) развитие 1 случая биохимического побочного эффекта (повышения кре-



атинкиназы до уровня, превышающего в 10 раз верхнюю границу нормы) наблюдается при лечении 7428 больных в течение 1 года. Статины высоко эффективны и безопасны у лиц в возрасте > 65 и > 80 лет (у последней категории обычно используют не слишком высокие дозы). В мета-анализе Kostis WJ et al, 2012 показано, что благоприятные эффекты статинов идентичны у женщин в сравнении с мужчинами.

2. Нужны ли статины лицам с относительно низким сердечно-сосудистым риском? Речь идет о людях с уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений $< 10\%$ в течение ближайших 5 лет. В отечественных и международных Рекомендациях последних лет (в т.ч. в новом Приказе МОЗ Украины N 348 от 24.05.2012 по лечению артериальной гипертензии) такие лица не рассматриваются как кандидаты для назначения статинов. Однако в сентябре 2012г. в журнале Lancet весьма авторитетной группой исследователей, проводившей липидные РКИ (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators), опубликован мета-анализ, включавший более 160 тысяч больных, который может привести к изменению взгляда на этот вопрос. Показано, что у даже лиц со столь невысоким уровнем риска применение статинов позволяет существенно улучшить сердечно-сосудистый прогноз. Авторы полагают, что эти данные могут явиться основой для пересмотра Рекомендаций. Кроме этого, заслуживают внимания данные этого же анализа, свидетельствующие о том, что статины не повышают ни риск развития онкологических заболеваний, ни риск смерти от них.

3. Статины и острый коронарный синдром (ОКС). «Доказательной базой» по улучшению сердечно-сосудистого прогноза при всех вариантах ОКС среди статинов обладает лишь аторвастатин (для розувастатина возможность применения при ОКС базируется на РКИ с «нежесткими конечными точками», включавшими динамику уровней липопротеидов низкой и высокой плотности). Аторвастатин в 2 крупных РКИ (MIRACL, PROVE-IT) существенно улучшал прогноз при ОКС (примечателен субанализ PROVE-IT, где всего за 30 дней после ОКС аторвастатин в сравнении с правастатином снижал риск «первичной конечной точки», включавшей смерть + несмертельный инфаркт миокарда (ИМ) + случаи, требовавшие экстренной коронарной реваскуляризации, на 33%, $p=0,04$). Новостью 2012г. является то, что в обновленных в этом году европейских Рекомендациях по лечению ИМ с элевацией ST аторвастатин прямо назван как приоритетный (вместо обобщающего термина «статины», присутствовавшего ранее). «Больным с ИМ с элевацией ST рекомендуется начать или продолжить применение статина в высокой дозе начиная с раннего этапа, независимо от исходных уровней холестерина, при отсутствии противопоказаний и непереносимости (I/A). Наибольшим объемом данных, полученных в РКИ, обладает аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Менее высокие дозы могут применяться у пожилых, у лиц со сниженной функцией печени или почек, а также у имевших ранее по-

бочных эффекты при применении статинов. Повторная оценка уровней липидов крови рекомендуется через 4-6 недель».

4. «Острые эффекты статинов» - ? Ряд сообщений последних лет посвящен обсуждению так называемых «острых эффектов статинов». В частности (Lauf SU, Adam O, 2012) отмечено, что использование высокой дозы статина перед выполнением реваскуляризационных и кардиохирургических вмешательств ассоциировано с развитием комплекса быстрых (возможно, развивающихся в сроки 3-12ч после приема) благоприятных биологических сосудистых эффектов (на НАДФ-оксидазу, супероксид, пероксинитрит, тетрагидробиоптерин, ГТФ-циклогидролазу-1). С учетом результатов ряда РКИ (например, группы исследований ARMYDA с аторвастатином) и указанных выше данных, применение максимальных доз статинов сейчас считают обязательным перед реваскуляризационными вмешательствами разного рода и после их выполнения. Быстро развивающиеся сосудистые эффекты статинов рассматривают как компонент их плейотропного действия (влияние на геренил-геренил-PP, RhoA, Rac1); подобные данные являются основой интереса к возможному появлению внутривенных форм статинов для острых сосудистых ситуаций (пока на уровне ранних клинических исследований).

5. Длительность применения высоких доз статинов после ОКС. Статины при ОКС должны назначаться даже тем пациентам, которые уже имеют целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (что убедительно показано в работе LeeKHetal, 2011). Интересно указать на данные скрупулезного анализа, проведенного в 2011г ColvicchiFetal, которые проанализировали результаты смены интенсивного статинового режима у постинфарктных больных на умеренный (что нередко делают и за рубежом, и у нас врачи общей практики и кардиологи амбулаторного профиля). В работу вошел 1321 больной после ОКС, все эти лица были выписаны из стационара на фоне приема 80 мг/сут аторвастатина. 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 их развития (при детальном анализе всех этих случаев значимых побочных эффектов ни у одного больного не было отмечено). Важно, что изменение режима лечения сопровождалось выраженным увеличением сердечно-сосудистого риска (в сравнении с теми, кто продолжал прием 80 мг/сут оригинального аторвастатина). Так, если это изменение происходило в сроки 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 крайнюю желательность сохранения интенсивной статиновой терапии авторитетным препаратом у больных после ОКС (при отсутствии противопоказаний).

6. Статины при хронической ИБС. В декабре 2012г.



представлены новые рекомендации American Heart Association по лечению больных со стабильной хронической ИБС. Важно отметить, что для таких пациентов обязательным эксперты США считают прием именно умеренных либо высоких доз статинов (для аторвастатина — это, по меньшей мере 20–40 мг/сут). Более высокие дозы (40–80 мг/сут аторвастатина) предпочтительны для лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Для максимальных доз мощных статинов продемонстрирована возможность достижения регрессии атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. В недавнем (Nicholls SJ et al, 2011) РКИ SATURN у 1039 больных с хронической ИБС сравнивалось влияние максимальных доз мощных статинов — аторвастатина 80 мг/сут и розувастатина 40 мг/сут — на выраженность коронарного атеросклероза, оценивавшегося при использовании 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 показал розувастатин. Регрессия бляшки наблюдалась у большинства больных — 60–70%.

7. Статины и сахарный диабет 2 типа (СД2). Эта тема продолжает обсуждаться. Как известно, статины существенно уменьшают сердечно-сосудистый риск при СД2 (в исследовании CARDS аторвастатин в дозе 10 мг/сут снизил у лиц с СД2 без сопутствующей ИБС и без гиперлипидемии риск развития «первичной конечной точки» и ее компонентов — инфарктов и ишемических инсультов соответственно на 37%, 36% и 48%, все — высоко достоверно). Среди лиц с СД2 (а также и СД 1 типа), имеющих очень высокий сердечно-сосудистый риск, статины обеспечивают даже более выраженный благоприятный эффект на сердечно-сосудистый прогноз, чем у подобных больных без диабета. В 2011–2012 гг. представлены данные нескольких мета-анализов, где показано, что высокие дозы статинов способны несколько (на 9–12%) увеличивать риск развития СД2 *de novo* (аторвастатин, возможно, в меньшей степени в сравнении с другими статинами). Вместе с тем, в этих работах (например, Wang K-L et al, 2012) постоянно указывается, что: (1) риск развития СД2 несколько возрастает при длительном (в течение нескольких лет) приеме высоких доз статинов; (2) сердечно-сосудистая смертность у таких больных при применении высоких доз статинов существенно снижается, причем тем сильнее, чем длительней применение препаратов; (3) в качестве общего вывода указывают: применение высоких доз статинов оправдано у лиц с СД2, и с риском его развития, если у пациентов констатирован очень высокий сердечно-сосудистый риск (в противном случае более применимы низкие / средние дозы).

8. Статины при артериальной гипертензии (АГ). В уже упоминавшемся Приказе МОЗ Украины N 348 от 24.05.2012 по лечению больных с АГ указано, что «назна-

чение статинов при отсутствии противопоказаний должно быть обязательным для больных АГ с наличием сердечно-сосудистых заболеваний, с сахарным диабетом, а также с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском». Основой для подобных императивных рекомендаций являются убедительные данные «доказательной медицины» (в первую очередь, известного РКИ ASCOT-LLA с аторвастатином; в этом исследовании 10 мг аторвастатина значительно улучшали прогноз у больных с АГ без выраженной гиперлипидемии). Примечательно, что 2011 г. был опубликован дополнительный анализ ASCOT-LLA. Спустя 11 лет от начала исследования (и спустя 6 лет после его завершения) отмечено, что не только сохранялось устойчивое улучшение сердечно-сосудистого прогноза в группе аторвастатина, но также в ней имело место достоверное снижение общей смертности на 14% и не-сердечно-сосудистой смертности на 15%, $p=0,0001$. Снижение не-сердечно-сосудистой смертности на фоне аторвастатина было преимущественно связано с уменьшением количества смертей, связанных с инфекционными и респираторными заболеваниями.

9. Возможности применения статинов при не-коронарных атеросклеротических сосудистых поражениях. Здесь уместно привести довольно обширную, но важную цитату (Kosmas I et al, 2012): «Статины обеспечивают ряд благоприятных эффектов у больных с атеросклеротическими поражениями различных сосудистых бассейнов: (1) у больных со стенозами сонных артерий статины снижают толщину интимы-медии и уменьшают риск инсультов, в т.ч. периперационных, а также риск инфаркта миокарда и общую смертность; (2) у лиц с поражениями периферических артерий статины уменьшают перемежающуюся хромоту, увеличивают дистанцию ходьбы, снижают сердечно-сосудистый риск, замедляют прогрессию сосудистых поражений; (3) статины замедляют прогрессирование аневризм брюшной аорты, у подобных больных они также снижают сердечно-сосудистый риск; (4) при атеросклеротических стенозах почечных артерий статины уменьшают прогрессию сосудистого поражения, снижают риск рестеноза после реваскуляризации; (5) показано, что высокая доза статина перед реваскуляризационными процедурами практически любой локализации оказывает существенный протекторный эффект в отношении риска периперационных осложнений».

10. Переносимость статинов. В этом разделе привлекают внимание две новые работы. Одна из них — мета-анализ McKinney JS, Kostis WJ, 2012, в который вошли более 182 тысяч больных из 31 РКИ; в этом анализе показано, что: (1) статины не повышают риск развития интракраниальных геморрагий ($p=0,47$) независимо от степени снижения холестерина липопротеидов низкой плотности; (2) статины значительно снижают суммарный риск инсультов и общую смертность ($p=0,0001$). Вторая работа — это РКИ STOMP (Parker B et al, 2012), где отмечено, что при применении аторвастатина в дозе 80 мг/сут на протяжении 6 месяцев у 468 больных не отмечено уменьшения мышечной силы в сравнении с

плацебо (по данным специальных миокардиальных тестов).

11. Как нам улучшить тактику применения статинов? Использование перечисленных ниже подходов может быть полезным для этой цели.

— Статины — очень важная группа в лечении больных с атеросклеротическими сосудистыми поражениями! В это нужно верить самому врачу. Очень желательно неформально передать это доверие больному, разъяснить возможность значительного снижения сердечно-сосудистого риска при их применении на 40-50% (показать убедительную картинку, нарисовать, привести понятный пример).

— Врачу следует подумать о назначении статина для каждого среди лиц с ИБС, АГ, СД, у перенесших ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки, у имеющих каротидные, почечные, аортальные и периферические сосудистые поражения.

— Выбрать качественный препарат. Выбрать дозу (если необходимо, то использовать высокую дозу, например, аторвастатин 80 мг/сут, и не бояться применения высоких доз).

— Указать статин первым в списке рекомендованных препаратов.

— Назначить контроль ХС ЛПНП, ОХС, трансминаз, повторный визит через 6-8 недель.

— На повторном визите обязательно подчеркнуть важность длительного применения статина, порекомендовать далее продолжить его прием, регулярно контролировать ХС ЛПНП.

Антагонисты альдостерона

1. Место антагонистов альдостерона при ОКС. В новых (2012 г.) европейских Рекомендациях по лечению больных с инфарктом миокарда с элевацией ST место антагонистов альдостерона сформулировано следующим образом: «Антагонисты альдостерона, а именно эплеренон, показаны лицам с инфарктом миокарда с элевацией ST при фракции изгнания левого желудочка (ЛЖ) $\geq 40\%$ и сердечной недостаточности или сахарного диабета (I/V), при уровнях креатинина крови < 221 мкмоль/л у мужчин и < 177 мкмоль/л у женщин, а также уровней калия крови $< 5,0$ мэкв/л. Больным, получающим антагонист альдостерона, требуется регулярный контроль калия — через 1, 4 недели и далее — 1 раз в 3-6 месяцев». Примечательно отсутствие в этих Рекомендациях ссылки на неселективный антагонист альдостерона — спиронолактон. Устойчивая позиция эплеренона при всех формах ОКС обусловлена убедительными данными РКИ EPHEBUS, в котором этот препарат в течение всего 30 дней применения в дополнение к уже отличному лечению позволял снизить сердечно-сосудистый риск на 30-60%, в т.ч. у наиболее тяжелых пациентов. В настоящее время проводится еще одно РКИ с эплереноном при ОКС; в этом исследовании препарат сравнивают с плацебо при начале их применения в первые часы инфаркта миокарда с элевацией ST.

2. Место антагонистов альдостерона при хроничес-

кой ИБС. В Рекомендациях по лечению пациентов со стабильной хронической ИБС (США, декабрь 2012) антагонисты альдостерона (также указывается на эплеренон) считаются одной из групп лекарственных препаратов, применяемых у больных, перенесших инфаркт миокарда или у имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН), особенно при наличии у них АГ.

3. Место антагонистов альдостерона в лечении больных с фибрилляцией / трепетанием предсердий. Общеизвестной является точка зрения о том, что повышенные уровни альдостерона способствуют усилению процессов фиброобразования в миокарде, благоприятствуют его структурному и электрофизиологическому ремоделированию. В частности, показано (например, в работе Reil J-C, 2012), что это может значимо увеличивать риск развития эпизодов фибрилляции / трепетания предсердий. В нескольких недавних сообщениях применение антагонистов альдостерона в качестве компонентов лечебной тактики способствовало уменьшению частоты эпизодов этих аритмий (в частности, в сообщении Ito Y et al, 2012 отмечено уменьшение риска рецидивов фибрилляции предсердий после процедуры радиочастотной абляции под влиянием эплеренона). С препаратами этой группы у лиц с фибрилляцией / трепетанием предсердий сейчас проводятся несколько РКИ.

4. Место антагонистов альдостерона при ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ. Новые Рекомендации по лечению ХСН (европейские 2012 г. и соответствующие им отечественные) отчетливо повысили место антагонистов альдостерона при ХСН, придав им статус I/A и обозначив как одну из стандартных групп лекарственных препаратов: «Антагонисты альдостерона показаны всем больным, у которых клинические проявления ХСН (функциональных классов NYHA II-IV) при фракции изгнания ЛЖ $\geq 35\%$ сохраняются несмотря на применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента / сартанов и в-адреноблокаторов — для снижения риска смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности». Здесь уместно указать, что положительные результаты при ХСН в РКИ с эплереноном (EMPHASIS-HF, NYHA II, 2010) были отмечены уже на фоне отличного современного лечения (например, применение в-адреноблокаторов у 87% больных), в то время как в исследовании со спиронолактоном (RALES, NYHA III-IV, 1999) лечебная тактика отличалась от принятой сегодня (прием в-адреноблокаторов был лишь у 10% пациентов). Ряд исследователей (Zannad F et al, 2012) считает в этой связи перенесение на спиронолактон данных, полученных в РКИ с эплереноном, безосновательным.

5. Место антагонистов альдостерона при ХСН с сохранной фракцией изгнания ЛЖ. Авторы отечественных и международных Рекомендаций по ХСН (2012 г.) указывают, что пока отсутствуют лечебные подходы, которые бы при этой форме ХСН в крупных РКИ показали отчетливое улучшение сердечно-сосудистого прогноза.





Одним из вариантов лечебной тактики, на который возлагаются определенные надежды, является назначение антагонистов альдостерона. Это связано с их доказанной способностью благоприятно влиять на процессы фибрирования миокарда и улучшать показатели диастолической функции ЛЖ (убедительно продемонстрировано для эплеренона). Сейчас проводится РКИ TOPCAT со спиронолактоном для уточнения влияния антагонистов альдостерона на прогноз у подобных пациентов.

6. Место антагонистов альдостерона при АГ. Не являясь базисным классом антигипертензивных препаратов, антагонисты альдостерона тем не менее находят достаточно широкое применение в лечении больных с АГ. Преимущественными вариантами АГ, где мы можем их использовать, являются: (1) резистентная АГ; (2) АГ 3 степени; (3) АГ у постинфарктных больных; (4) АГ у лиц с ХСН; (5) АГ при гиперальдостеронизме. Кратко напомним читателю о резистентной АГ. Под этим термином понимают такой вариант АГ, при котором артериальное давление остается выше целевых уровней несмотря на то, что больной (1) придерживается рекомендованных ему изменений образа жизни, в особенности, ограничения соли; (2) принимает максимально допустимые / переносимые дозы трех хорошо сочетающихся между собой лекарственных препаратов; (3) один из которых является диуретиком. В работе Robertie DR, Elliott WJ, 2012 обращается внимание на высокую распространенность резистентной АГ в США. Авторы приводят данные анализов двух крупных статистических баз данных лиц с АГ в этой стране. В одном из них (включавшем период времени 2003–2008 гг.) распространенность резистентной АГ среди всех случаев АГ составила 9%, а во втором (2005–2008 гг.) достигла 21%. Подобные данные по отечественным пациентам с АГ отсутствуют, однако можно не сомневаться в высокой актуальности проблемы резистентной АГ и в Украине. Важно, что назначение антагониста альдостерона (обычно в качестве четвертого препарата, например, в добавление к комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы + блокатора кальциевых каналов + диуретика) является одним из общепринятых подходов к преодолению резистентности АГ. Эплеренон достаточно хорошо изучен при АГ, с ним проведено 14 серьезных РКИ у лиц с резистентной, тяжелой АГ, АГ при гиперальдостеронизме, в них показаны его значительная эффективность и хорошая переносимость при использовании в различных многокомпонентных комбинациях антигипертензивных средств.

7. Выбор между спиронолактоном и эплереноном (табл. 2). Эплеренон обладает целым рядом преимуществ в сравнении со спиронолактоном; ведущие эксперты мира указывают на то, что они «не равны и явно не взаимозаменяемы».

Селективный (эплеренон) и неселективный (спиронолактон) антагонисты альдостерона

Преимущества эплеренона 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 антиандрогенового действия (сниженные уровни андрогенов недавно продемонстрированы в качестве независимого фактора риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных с сердечной недостаточностью обоего пола (PiotrowskyPetal-2009))
- отсутствие активных метаболитов;
- слабая связь с белками;
- более мягкая и устойчивая блокада минералокортикоидных рецепторов;
- быстрое наступление действия (является активным веществом в отличие от пролекарстваспиронолактона);
- отсутствие негативного влияния на уровни гликозилированного гемоглобина;
- более высокая электролитная безопасность (реже вызывает гиперкалиемию по сравнению со спиронолактоном);
- отсутствие взаимодействия с дигоксином;
- однократный прием в течение суток

Подводя итог представленным выше данным, нужно сказать, что обилие новой научной информации по каждой из обсуждавшихся в настоящей работе групп препаратов само о себе свидетельствует о значительном интересе к ним международных специалистов. И статины, и антагонисты альдостерона высоко востребованы в практике лечения самых разных категорий кардиологических больных.

Отримано до редакції 25.12.2012 р.