

()

1(8), 2007

3 14

EPHESUS

< 40 %,

CH?

CH

EPHESUS

EPHESUS?

EPHESUS,

?

2005 . (. 2),

2003 .,

30

EPHESUS

. 2.

(6632

50 / .)

()

(25-

EPHESUS?

(. 2).

, β-АБ,

Таблица 1. Эпидемиология систолической дисфункции ЛЖ и СН при ИМ (адаптировано из R.A.P. Weir et al., 2006; регистров NRM1, CCP, GRACE — США, Европа)

Снижение систолической функции ЛЖ		
— При поступлении (фракция изгнания ЛЖ < 40 %) — у 30–40 % больных с острым ИМ; в первые дни — до 60 % больных		
— Значительное (в 2–3 раза) повышение госпитальной летальности		
Клинические проявления сердечной недостаточности		
— При поступлении — у 20–25 % больных с острым ИМ; в первые дни — до 35–40 % больных		
— Более часто — у пожилых, у женщин, при наличии сопутствующих сахарного диабета, артериальной гипертензии, перенесенных инсультов, азотемии		
— Нет существенных различий по частоте между больными с ИМ с элевацией и без элевации сегмента ST		
— Увеличение риска госпитальной летальности в 3–4 раза (см. ниже)		
Класс Killip	Клиническая характеристика (Killip T., Kimbal J.T. // Am. J. Cardiol. — 1967. — 20. — 457-464)	Госпитальная летальность (%)
I	Отсутствие клинических проявлений СН	3–6
II	Умеренные проявления СН с хрипами в легких, занимающими ≤ 33 % (при выслушивании со стороны спины), и уровнем систолического АД ≥ 90 мм рт.ст.	12–19
III	Острый тяжелый отек легких с хрипами, занимающими > 33 % (при выслушивании со стороны спины), и уровнем систолического АД ≥ 90 мм рт.ст.	25–40
IV	Кардиогенный шок, при любом количестве хрипов, с уровнем систолического АД < 90 мм рт.ст.	80–90

Таблица 2. Результаты исследования EPHESUS (адаптировано из B. Pitt et al., 2003–2006)

Название, год	EPHESUS (Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and SUrvival Study), 2003, субанализы 2005, 2006				
Протокол, длительность	Двойное слепое рандомизированное контролируемое; в среднем 16 месяцев				
Цель	Оценить влияние эплеренона (Инспра) на прогноз у больных с острым ИМ при наличии (возможно, транзиторных) систолической дисфункции ЛЖ (ФИ $\leq 40\%$) и клинических признаков СН				
Пациенты	6632 больных (возраст 64 года, 72 % мужчин, средняя ФИ ЛЖ 33 %), из них перенесенный ИМ — 27 %; сахарный диабет 2-го типа — 32 %. Планово — ингибитор АПФ — 87 %, β -АБ — 75 %, статины — 47 %, аспирин — 89 %, реваскуляризация — 45 %				
Рандомизация	Плановое лечение + с 3–14-го дня ИМ Инспра 25–50 мг/сут. или плацебо				
Влияние на прогноз	В группе Инспры в сравнении с группой плацебо				
	— Частота первичной конечной точки (общая смертность) \downarrow на 15 %, $p = 0,008$ — Частота второй первичной конечной точки (с/с смертность + госпитализации по поводу с/с осложнений) \downarrow на 13 %, $p = 0,03$ — Частота ВСС \downarrow на 21 %, $p = 0,03$ (при исходной ФИ ЛЖ $< 30\%$ — \downarrow на 33 %, $p = 0,009$)				
	Субанализ EPHESUS, 2005: выраженные благоприятные эффекты Инспра на прогноз в течение первых 30 дней лечения в сравнении с плацебо				
	Параметры	В целом	Больные после тромболитизиса	Получавшие ИАПФ + β -АБ + статины + аспирин	Больные с ФИ ЛЖ $< 30\%$
	Общая смертность	\downarrow на 31 %, $p = 0,004$	\downarrow на 28 %, $p = 0,04$	\downarrow на 28 %, $p = 0,04$	\downarrow на 43 %, $p = 0,002$
	С/с смертность	\downarrow на 32 %, $p = 0,003$	\downarrow на 32 %, $p = 0,01$	\downarrow на 34 %, $p = 0,04$	\downarrow на 44 %, $p = 0,002$
	Внезапная сердечная смерть	\downarrow на 37 %, $p = 0,051$	\downarrow на 36 %, $p = 0,01$	\downarrow на 59 %, $p = 0,01$	\downarrow на 58 %, $p = 0,008$
	Субанализы EPHESUS, 2006: Инспра: \downarrow ремоделирования ЛЖ, \downarrow локального интраваскулярного тромбозирования, \downarrow интраваскулярного воспаления				
	Van Veldhuisen D., 2006: очень раннее (с 1-го дня ИМ) начало приема Инспры — более значительное дилатации ЛЖ				
	Дискуссия на Всемирном конгрессе кардиологов (август, 2006): начало приема Инспры желательно с 1-го дня ИМ; применение — продолжительное (неопределенно долгое)				
Переносимость	В группе Инспры в сравнении с группой плацебо: \downarrow частоты значимой (транзиторной и нефатальной) гиперкалиемии (5,5 % против 3,9 %), но \downarrow частоты значимой гипокалиемии (8,4 % против 13,1 %). Нет отличий в частоте гинекомастии (м), мастодинии (м, ж), патологических вагинальных кровотечений (ж)				
Вывод	Назначение Инспры (при отсутствии противопоказаний и соблюдении мер лабораторного контроля) показано больным с острым ИМ при наличии даже транзиторного снижения ФИ ЛЖ и транзиторного появления клинических признаков СН в добавление к стандартной терапии уже в ранние сроки ИМ. С учетом выраженного положительного влияния на прогноз уже при небольшой длительности приема Инспры следует назначать многим больным с достаточн о распространенными ИМ на период по крайней мере 30 дней; однако максимальный благоприятный эффект оказывает длительное его применение				

Примечания: ИМ — инфаркт миокарда; ЛЖ — левый желудочек; ФИ — фракция изгнания; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ВСС — внезапная сердечная смерть; β -АБ — β -адреноблокаторы; \uparrow — снижение; \downarrow — повышение.

30
59 % (!).
< 30 % ()

клиничес-
3.

30 — 43 %, = 0,002;
— 44 %, = 0,002;
— 58 %, = 0,008.

спиринолактоном

EPHESUS?

(, EPHESUS)

, мастодинии,

(альдостеро-
на —),

(EPHESUS — 3-6)

Таблица 3. Некоторые фармакологические и клинические характеристики препарата Инспра

Характеристика	Клинические преимущества
Селективный антагонист рецепторов альдостерона	— Блокирует неблагоприятные эффекты альдостерона на с/с систему, в т.ч. на процессы фиброзирования миокарда и ремоделирования ЛЖ — В отличие от неселективного антагониста — спиронолактона не повышает риск развития гинекомастии, мастодинии, снижения либидо, развития патологических вагинальных кровотечений
Устойчивое связывание с мембранными и внутриклеточными рецепторами альдостерона	Несмотря на период полувыведения из плазмы 4–6 ч, для стабильного блокирования рецепторов альдостерона достаточен однократный прием Инспры в течение суток
Низкий уровень связывания с белками плазмы	— Возможность применения независимо от приема пищи — Плавное (без ундуляций) блокирование рецепторов альдостерона
Единственный из антагонистов альдостерона с доказанным в крупных РКИ (EPHESUS) благоприятным влиянием на прогноз у постинфарктных больных и у больных с систолической дисфункцией ЛЖ (в исследовании RALES спиронолактон применялся только при СН III–IV функциональных классов)	Возможность широкого использования у больных с острым ИМ и у постинфарктных больных для улучшения прогноза — При наличии (даже транзиторной) систолической дисфункции ЛЖ — При наличии (даже транзиторных) проявлений СН — В добавление к стандартной терапии — С ранних сроков (в EPHESUS — с 3-го дня ИМ; возможно и в более ранние сроки — D. Van Veldhuisen, 2006) — Длительно (неопределенно долго — ACC/AHA, 2006)
Калийсберегающее действие	— Низкий риск развития гипокалиемии — Во избежание риска гиперкалиемии необходимо: - не назначать препарат при исходном уровне калия сыворотки $\geq 5,5$ мЭкв/л и креатинина $> 0,22$ ммоль/л (скорости клубочковой фильтрации < 50 (в США ≤ 30) мл/мин); - периодически контролировать уровни калия сыворотки; - начальная доза Инспры — 25 мг/сут.; через месяц — целевая доза 50 мг/сут. — При соблюдении указанных мер риск гиперкалиемии низкий (в т.ч. при сочетании с ИАПФ)
Подтвержденное отсутствие взаимодействий со статинами, β -адреноблокаторами, дигоксином, варфарином, гипогликемическими средствами	Возможность безопасного использования при различных вариантах комбинированной (в т.ч. многокомпонентной) терапии

4 ?

фармакоэкономичес-

Z. Zhang et al. 2004

западных

13 718

СН

EPHESUS

гипотензии (систоли-

Таблица 4. Варианты тактики при различных уровнях калия на фоне приема препарата Инспра

Уровень калия (мЭкв/л)	Действие	Подбор дозы
$< 5,0$	Увеличение	От 25 мг через день до 25 мг раз в день От 25 мг раз в день до 50 мг раз в день
5,0–5,4	Без изменений	Без изменений
5,5–5,9	Уменьшение	От 50 мг раз в день до 25 мг раз в день От 25 мг раз в день до 25 мг через день От 25 мг через день до перерыва в лечении
$\geq 6,0$	Перерыв	До 1 недели

После перерыва в применении Инспры (при уровне калия $\geq 6,0$ мЭкв/л) его прием можно возобновить с 25 мг через день (если уровень калия снизился до $< 5,5$ мЭкв/л)

Таблица 5. Стратегические подходы (только класс I) к лечению больных с ИМ при наличии систолической дисфункции ЛЖ (адаптировано из E. Antmann et al., 2004; B. Pitt et al., 2006)

Лечение в стационаре	Лечение при выписке
Аспирин	Аспирин
Клопидогрель	Клопидогрель
β-адреноблокатор	β-адреноблокатор
Ингибитор АПФ	Ингибитор АПФ
Статин*	Статин
Антагонист альдостерона	Антагонист альдостерона
Гепарин (нефракционированный или низкомолекулярный)	ω3-полиненасыщенные жирные кислоты
Ингибитор тромбоцитарных рецепторов GP IIb/IIIa (для ИМ без элевации сегмента ST, а также если проводится первичная ангиопластика)	Отказ от курения

Примечание: * — в ранние сроки (< 7 дней от начала ИМ) доказательная база имеется для ИМ без элевации сегмента ST.

< 105 . . .)
5-6 рт.ст., EPHEBUS. , , «
130-
150 . . . ».
5-17 . . . -
эхокардиографических EPHEBUS , 1,
? , (3-14) -
: 21 %.
— ; ()
— , ? -
CH () -
() EPHEBUS (D. Van Veldhuisen, 2006). ,
() (BCC) -
/ 2 , CH (-
— R.A.P. Weir et al., 2006).
(. Greenberg et al., 2006)
EPHEBUS - EPHEBUS). (MADIT-II,
DINAMIT) ,
() , < 30 % (> 18 -
3 7 . ,) , снп-
, « , ; - 6 EPHEBUS, -
30 -
ФИ...». . Hayashi et al. (2003) ;
() 30 58 % (!).
(— 47 %). -
EPHEBUS -
— 3- . -
? - — ? -
(, . Hayashi et al., 2003) (F. Zannad, 2006; . Pitt et al., 2006)
, « , -
(1-го -
) , -
. Greenberg et al. (2006), ».

Таблица 6. Проводящиеся рандомизированные контролируемые исследования применения антагонистов рецепторов альдостерона в кардиологии

Название	Пациенты	Препараты	Оценка	Длительность	Завершение
EMPHASIZE-HF	2584 больных с систолической СН II функционального класса	Стандартная терапия + Инспра или плацебо	С/с прогноз	4 года	2010
REMODEL	250 больных с систолической СН II–III функциональных классов	Стандартная терапия + Инспра или плацебо	Структура и функция ЛЖ	37 недель	2007
TOPCAT	4500 больных с СН с сохранной систолической функцией ЛЖ без тяжелой клапанной патологии	Спиронолактон или плацебо	С/с прогноз	≥ 2 года	2011

лективности

), () ?

), () ,) лишь об

) . RALES, -

) (-

CH — III–IV - **пост-**

() ?

American College of Cardiology /American Heart Association -

(50 /) ST (2004) -

? () EPHESUS « -

EPHESUS 50 / (- , < 40 %, CH, -

) . или » (-

() - : I, -

ым EPHESUS, . 5 -

— 34 %, < 0,001; () I), -

— 35 %, = 0,03). - , -

25 / . ? (. 6), -

2 , -

□