

Препараты, спасающие жизнь после инфаркта миокарда

*Проф. СЗГМУ им. И.И.Мечникова
В.В.Руксин*

После ИМ в первую очередь показаны препараты, спасающие жизнь (life-saving drugs):

- 1. Статины** *(ВСЕМ)*
- 2. Ацетилсалициловая кислота** *(ВСЕМ)*
- 3. Клопидогрел, тикагрелор или прасугрел**
(после стентирования или при непереносимости аспирина)
- 4. β -адреноблокаторы**
(ВСЕМ, особенно при ХСН, дисфункции ЛЖ, стенокардии)
- 5. ИАПФ**
(ВСЕМ, особенно при ХСН, дисф. ЛЖ, переднем ИМ, АГ, СД)
- 6. АМК** *(при ХСН, дисф. ЛЖ, СД)*
- 7. Омега 3 ПНЖК** *(при высоком риске ВСС)*
- 8. Нитропрепараты** *(для лечения и профилактики неотложных состояний)*

Статины: основные препараты

Аторвастатин (липримар, аторис)

Симвастатин (зокор, вазилип)

Розувастатин (крестор, розулип)

Статины: основные эффекты

Нормализация содержания липидов

снижение ХС, ХС ЛНП, ТГ, апо-В, апо-Е, апо-С III ЛП, повышение ХС ЛВП

Прекращение роста, уменьшение размера атером

подавление отложения липидов, миграции и пролиферации ГМК

Стабилизация атеросклеротической бляшки

подавление воспаления, уменьшение липидного ядра, укрепление фиброзной покрышки

Улучшение функции эндотелия

снижение спастических реакций артерий

Снижение тромбообразования

уменьшение вязкости крови, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, содержания фибриногена и PAI-1

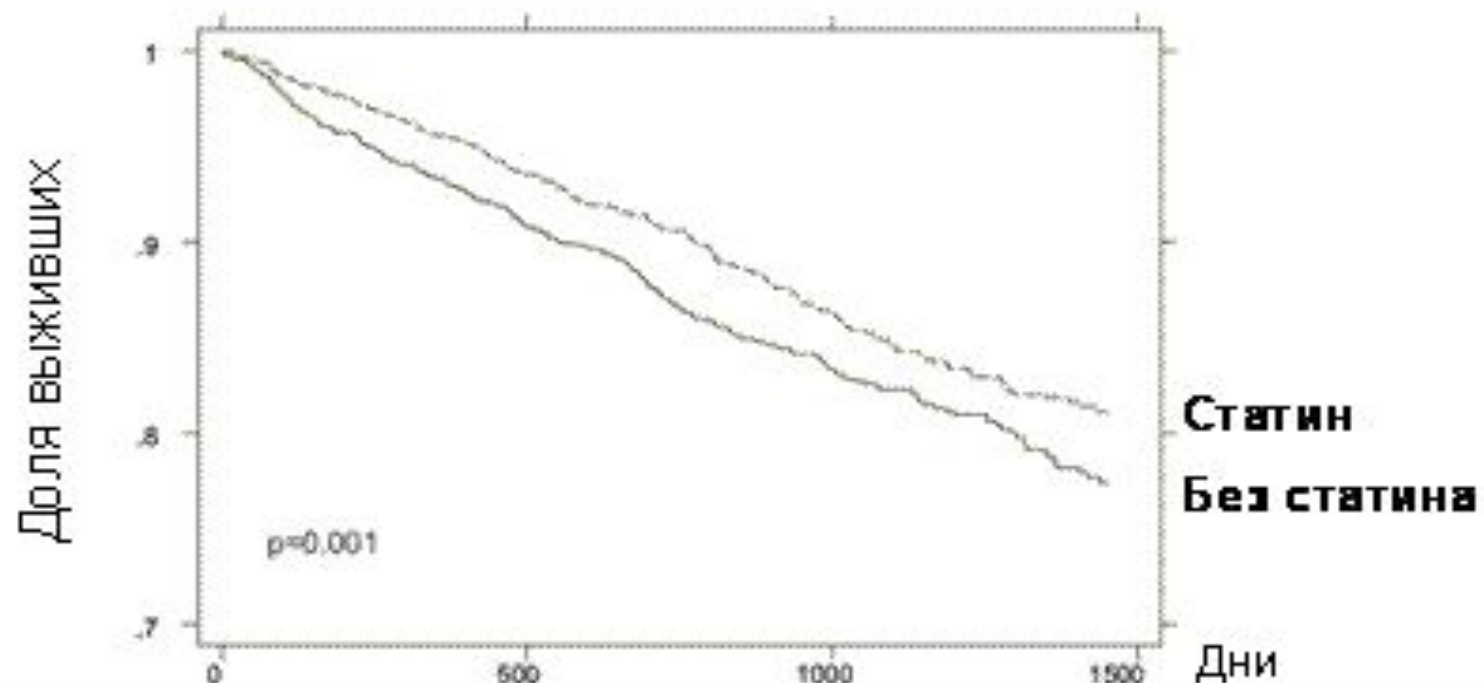
Снижение проявлений окислительного стресса

уменьшение модификации ЛНП

**ГЛАВНОЕ: ранее снижение смертности
сердечно-сосудистой и общей**

Статины: при очень низком ХС ЛНП

Статины у пациентов с очень низким ХС ЛНП Кривые выживания Каплан-Мейер



Отношение рисков 0.81, 95 % ДИ 0.68 - 0.96 (без коррекции).

Отношение рисков 0.65; 95% ДИ 0.53 - 0.80

(с поправкой на исходные демографические данные, сопутствующие заболевания, использование лекарств, и лабораторные данные)

ENHANCE: Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin vs. Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

....комбинированное лекарство (эзетимайб + симвастатин – vytorin) снижало холестерин ХС ЛПНП достоверно больше, чем симвастатин,

но это не привело к уменьшению величины нарастания бляшек в сонных артериях (артериях шеи).....

... не было статистически значимых различий в безопасности этих лекарств.....

Заявление АНА, Даллас, 15 января 2009 г

CORONA: розувастатин при ИБС и ХСН

При назначении розувастатина в крупном рандомизированном исследовании, несмотря на снижение **Хс-ЛПНП на 45 %**

НИКАКОГО

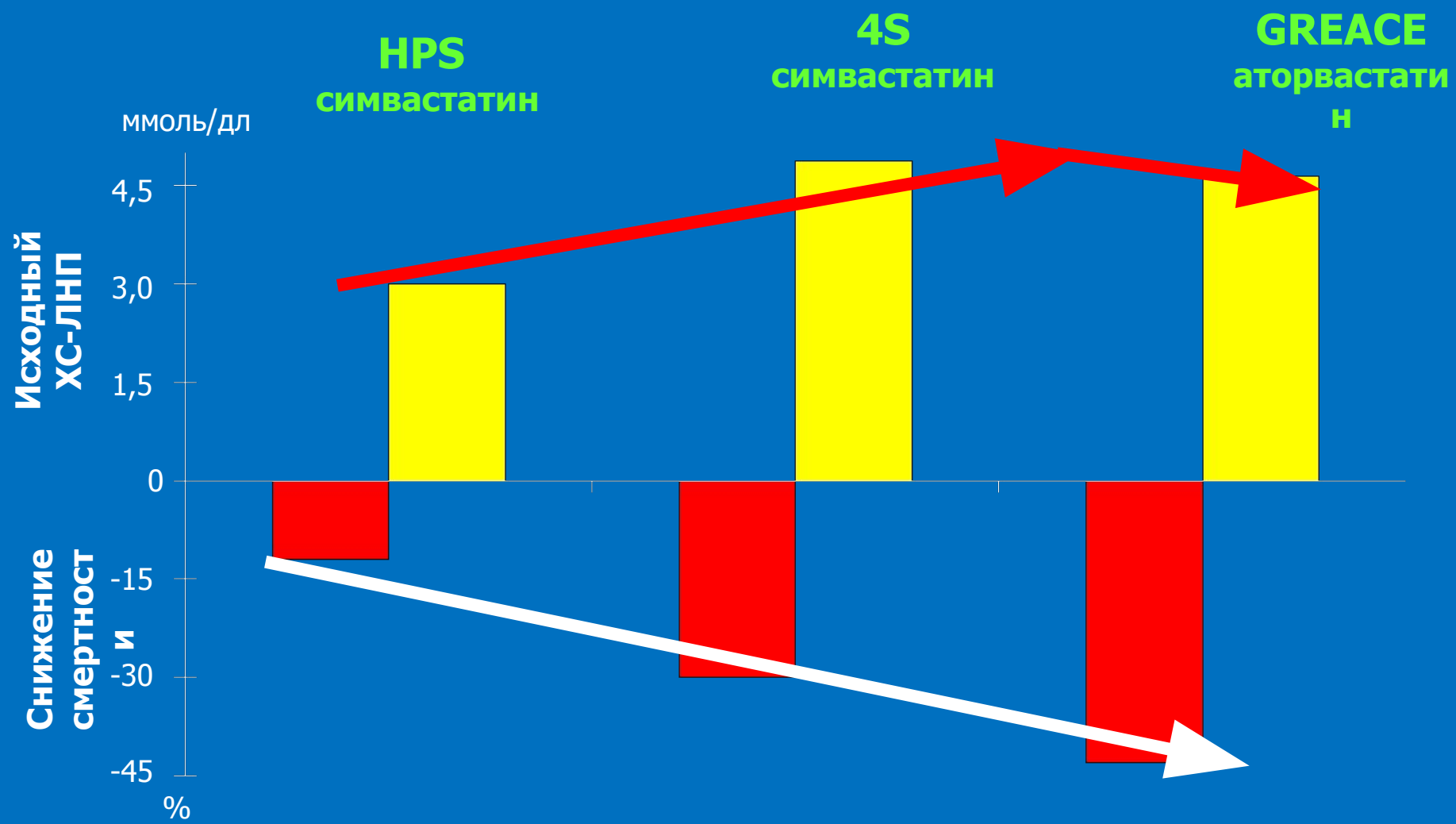
существенного клинического эффекта

(снижения смерти от ССЗ, нефатального ИМ, инсульта; смерти от любой причины, любого коронарного события, числа госпитализаций)

не отмечено

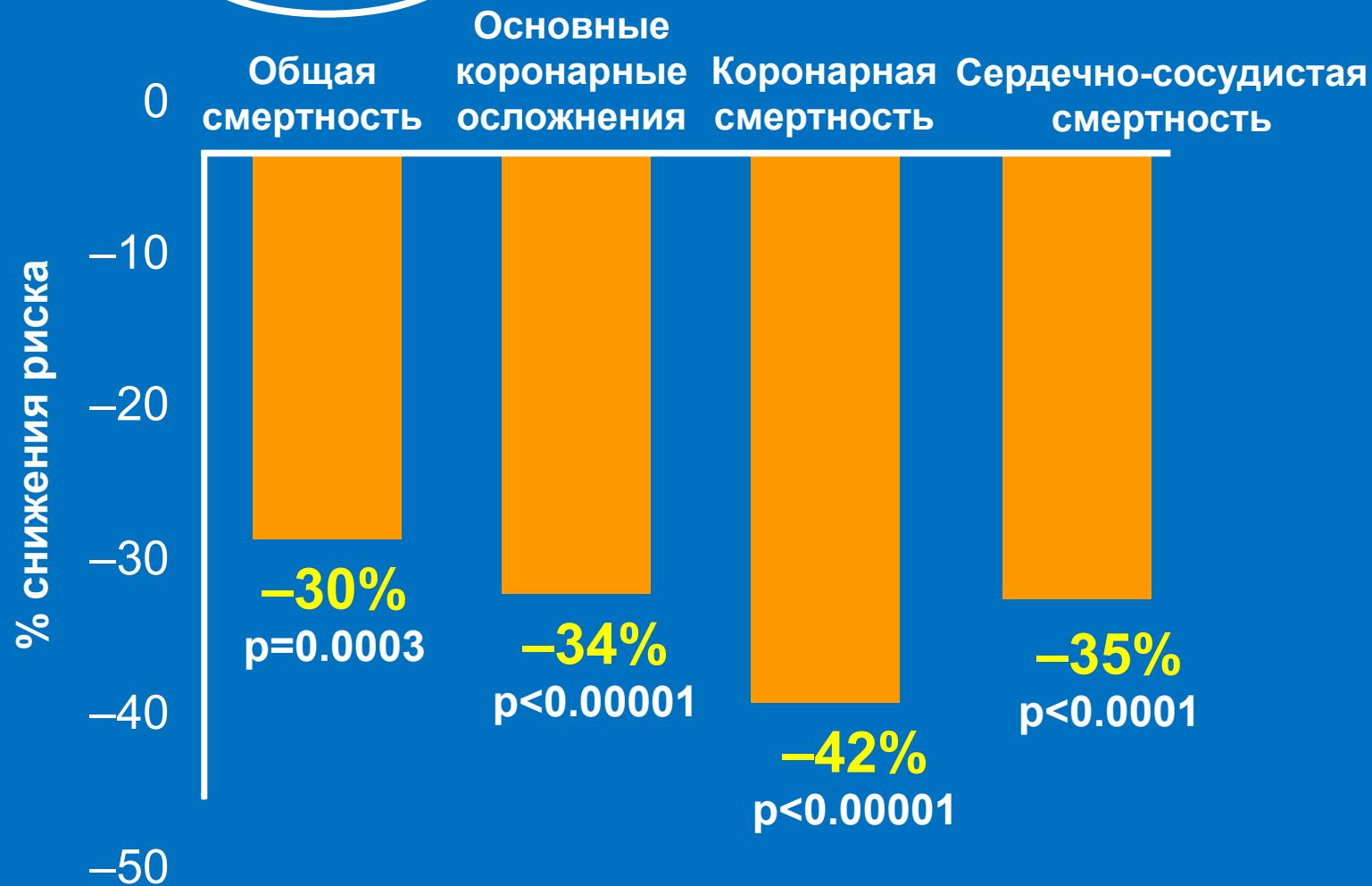
N Engl J Med 2007; 357:2248-2261

СТАТИНЫ и ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ



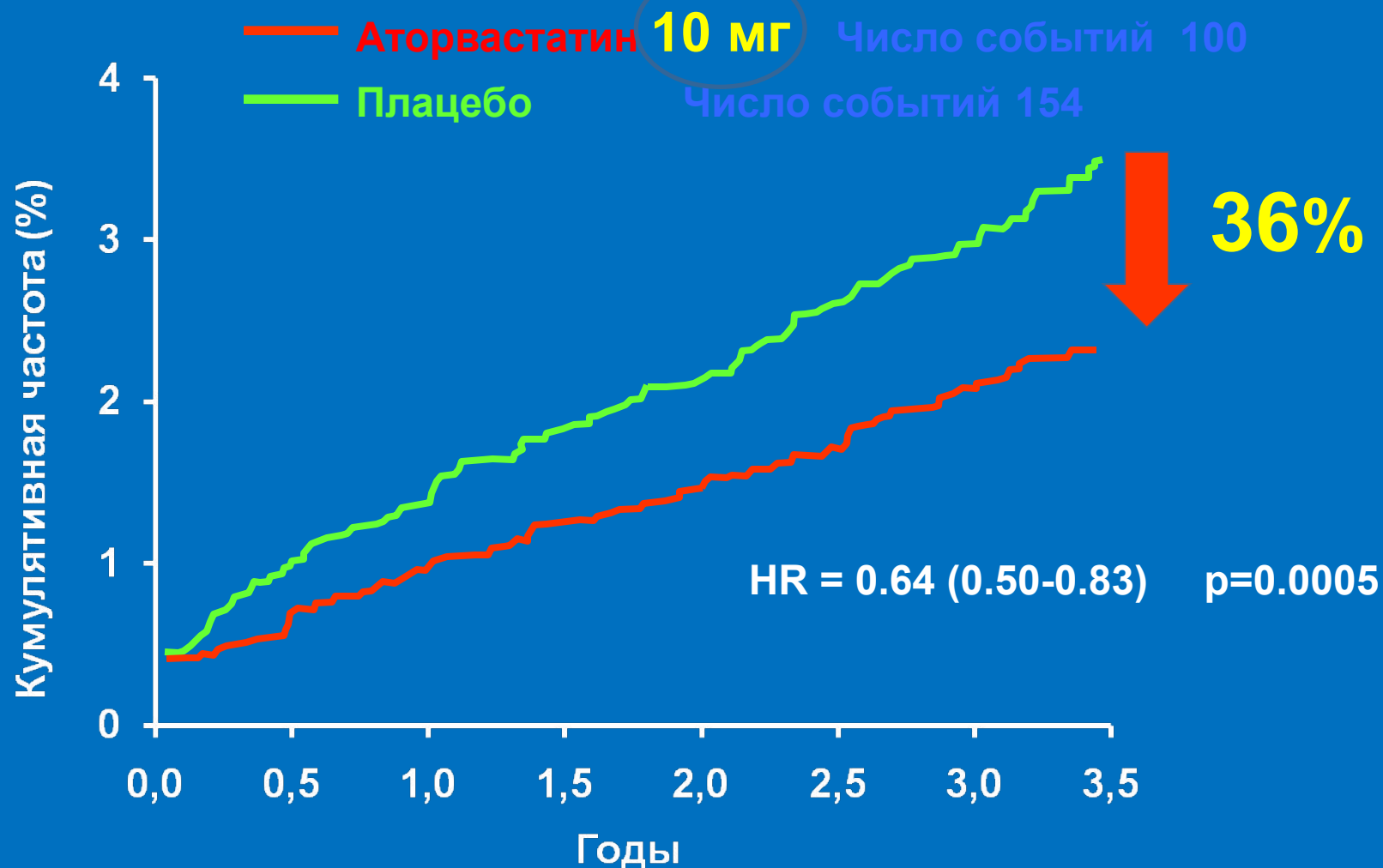
4 S: ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Симвастатин 20–40 мг, стенокардия или ИМ, 5 лет, n - 4444



ХСобщ 5.5–8.0 ммоль/л (212–309 мг/дл)

ASCOT LLA: нефатальный и фатальный ИМ



Статины: безопасность

Аторвастатин - безопасен в дозе 80 мг/сут

(TNT, PROVE-IT, MIRACL, REVERSAL, SATURN).

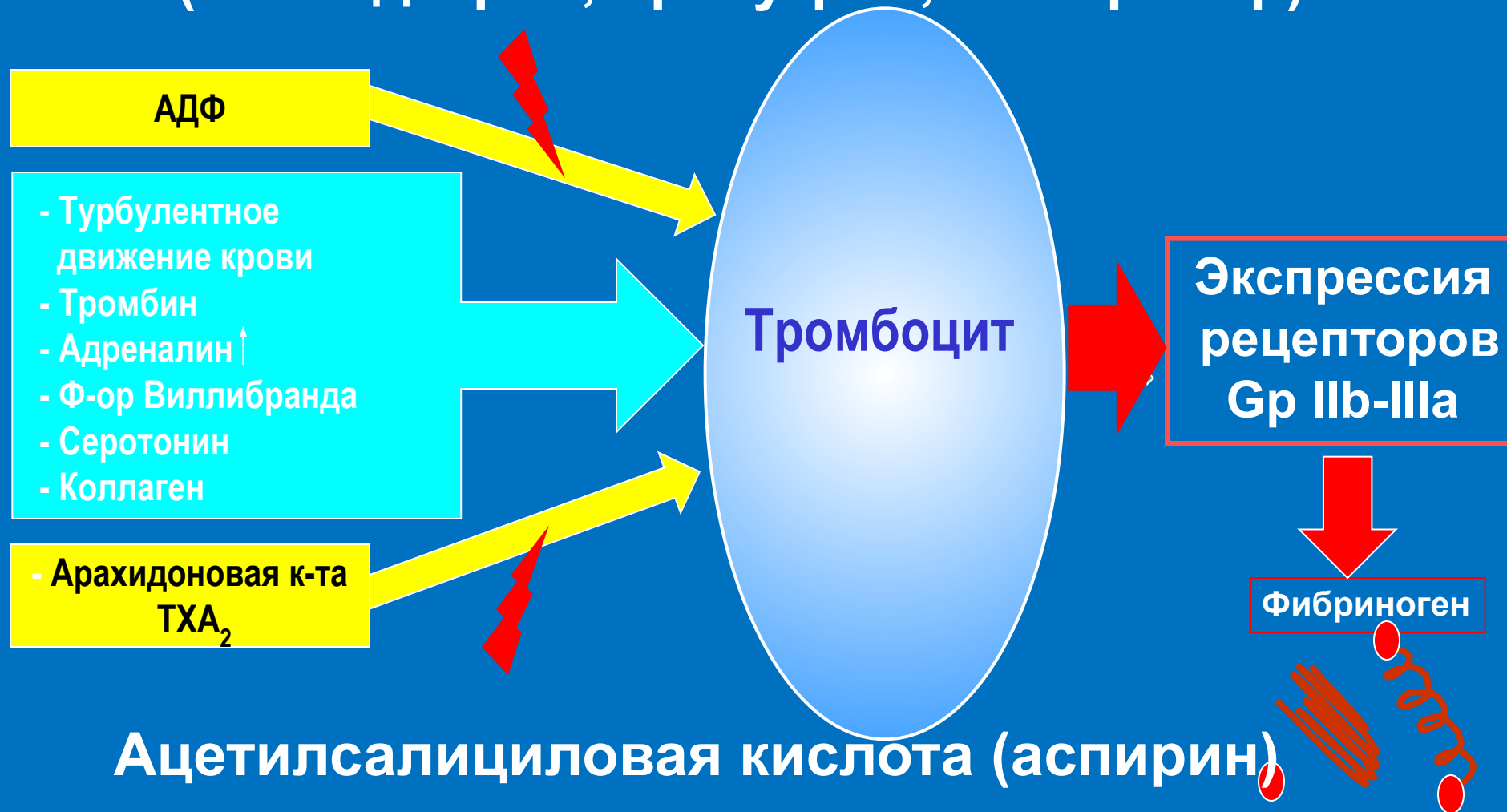
Симвастатин - с 2011 г. FDA не рекомендует дозу 80 мг из-за высокой частоты миопатии и рабдомиолиза.

Розувастатин - с 2005 г FDA не рекомендует дозу 80 мг из-за более частого развития протеинурии на 40 мг розувастатина по сравнению с 80 мг аторвастатина (3,8% vs 1,7%, $p=0,02$), выявленного в иссл. SATURN.

При **ОКС** высокие дозы статинов как можно раньше, через 4-6 нед. – по ХС ЛПНП **< 1,8 ммоль/л**

АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

Ингибиторы рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов
(клопидогрел, прасугрел, тикагрелор)



АСПИРИН: профилактическая эффективность

Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002;324:71–86.

Метаанализ 287 рандомизированных
исследований

135 000 пациентов

Прием аспирина снижает суммарную частоту
инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-
сосудистой смерти на **25%**

**Но ... существует проблема
резистентности к аспирину**

Некоторые причины резистентности к аспирину

1. Низкая приверженность к лечению
2. Низкая доза препарата
3. Недостаточная абсорбция аспирина из-за кишечнорастворимой оболочки
4. Одновременное применение НПВС

Из меморандума о резистентности к аспирину международного общества по тромбозу и гемостазу // J. Thromb Haemost 2005.- 3.- 1-3

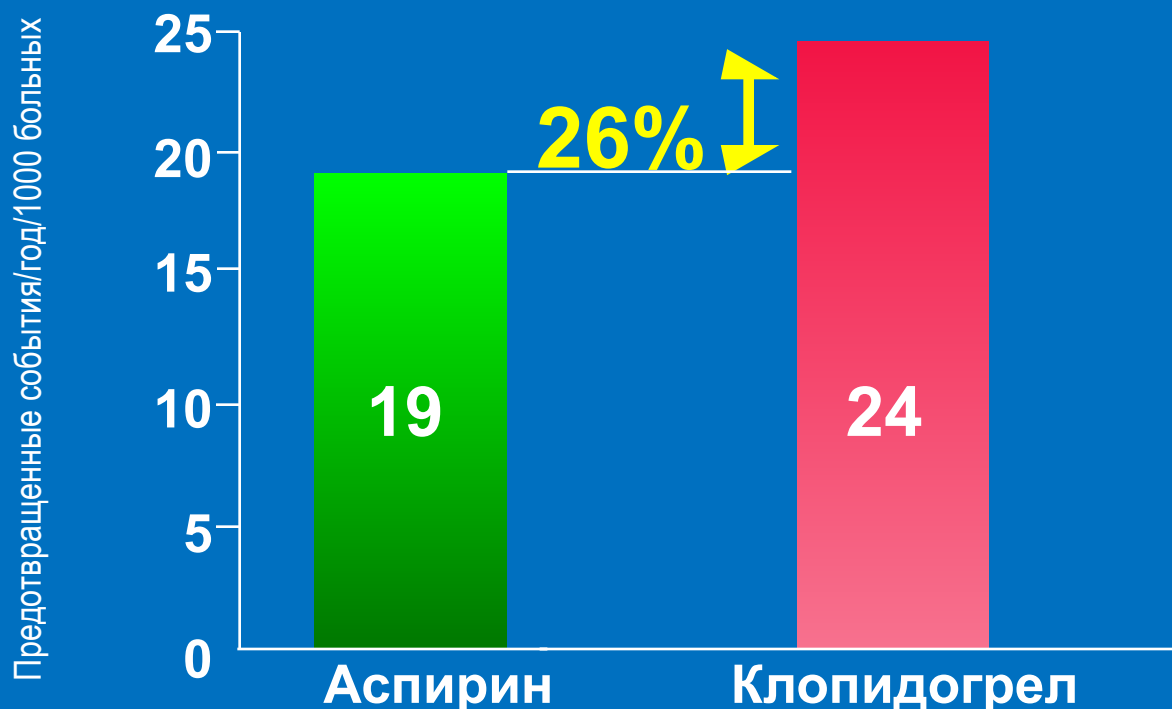
Эффективность различных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты

Ацетилсалициловая кислота 75 мг	Тромбоксан нг/мл
Обычный аспирин	0,28
Кишечнорастворимый (Caprin)	2,24
Кишечнорастворимый (Nu Seals)	2,75
Кишечнорастворимый (Pro Tek)	5,5

Клинические различия в эффективности лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты

Препарат	Неэффективность лечения, %	Неполное ингибирование тромбоксана, %
Обычный аспирин 75 мг	0 (0-13)	8 (2,1-30,5)
Кишечнорастворимый аспирин 75 мг	13 (7,8-21)	54,3 (44,2-66,9)

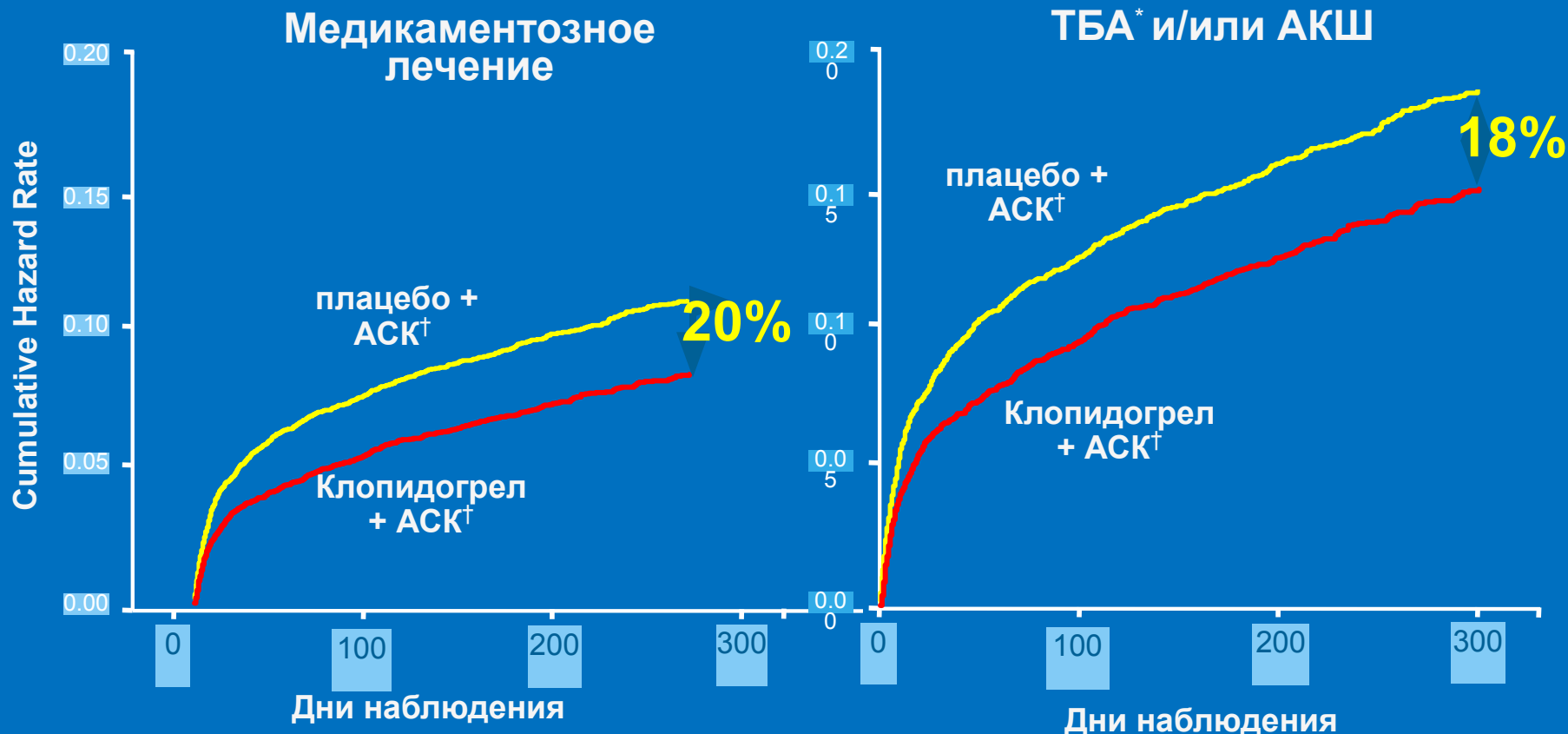
CAPRIE: – клопидогрел против аспирина



* Комбинированная точка: инфаркт миокарда, ишемия, сердечная смерть

CURE: эффективность клопидогрела при разных вариантах лечения

Риск ИМ, инсульта, смерти



In patients taking clopidogrel bisulfate in whom elective CABG is planned, the drug should be withheld for 5 to 7 days

* PCI was also referred to as PTCA.

[†] Other standard therapies were used as appropriate.

PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Fox KAA et al. *Circulation*. 2004;110:1202-1208.

Антитромбоцитарные средства после ИМ

Ацетилсалициловая кислота (кардиомагнил)

АСЕМ в дозе 75-150 мг

не менее 12 мес

После стентирования

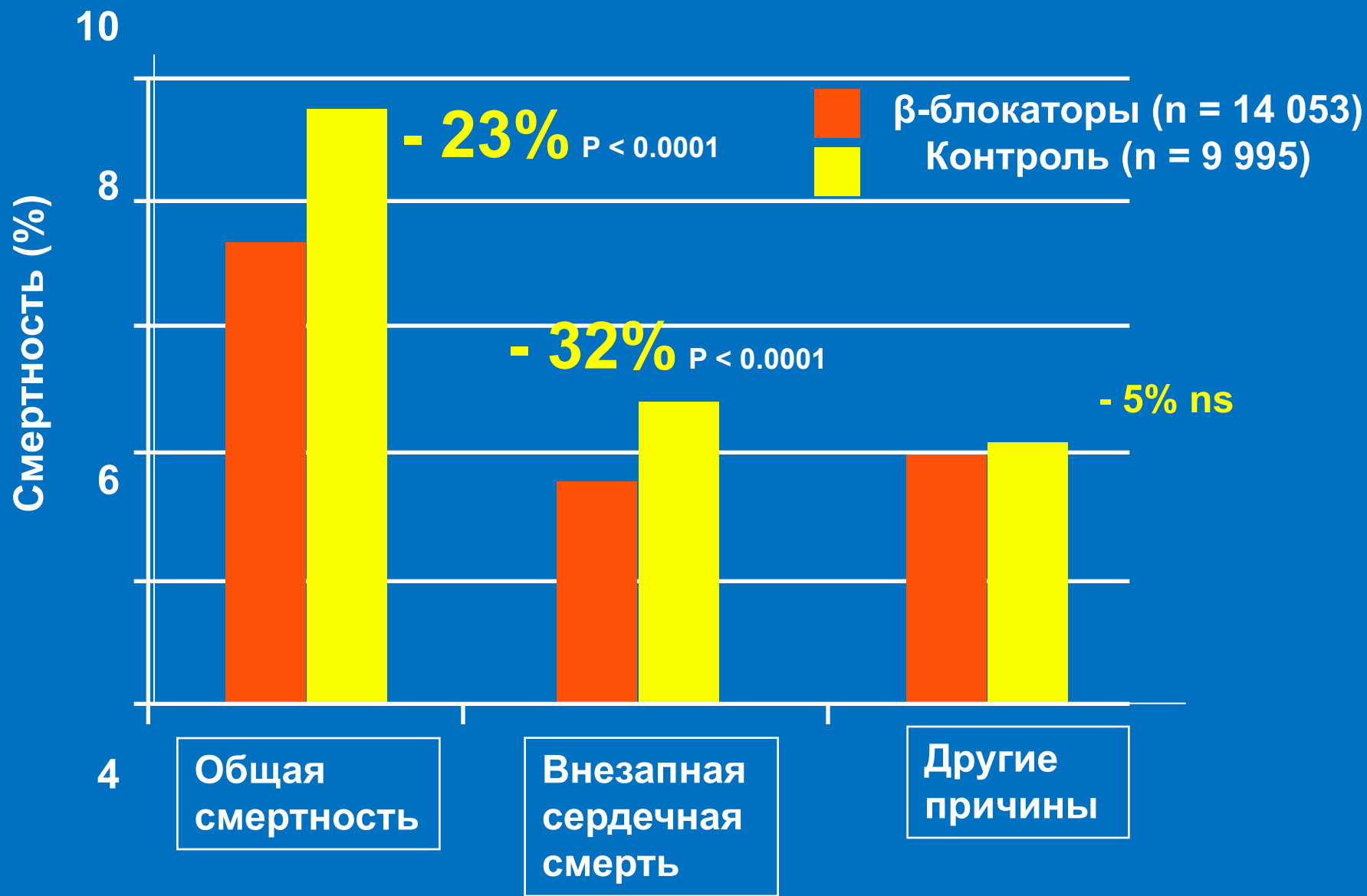
+ клопидогрел (плавикс, эгитромб)

по 75 мг в дополнение к аспирину 12 мес.

(prasugrel и ticagrelor предпочтительнее клопидогрела)

β-блокаторы после ИМ

(по A. Held , S. Yusuf, 1993)



β-блокаторы после ИМ: влияние на смертность и повторный ИМ

Exposure group	All-cause mortality	Recurrent MI
Metoprolol succinate	1.00	1.00
Metoprolol tartrate	1.04 (0.84–1.28)	0.83 (0.63–1.12)
Atenolol	1.07 (0.78–1.46)	1.22 (0.84–1.77)
Bisoprolol	1.11 (0.84–1.45)	1.12 (0.79–1.58)
Carvedilol	1.08 (0.76–1.53)	0.94 (0.61–1.44)

β-блокаторы после ИМ

Особенно эффективны при дисф. ЛЖ или ХСН и у пациентов высокого риска

*У пациентов низкого риска - класс доказанности **IIa B***

Использовать **качественные и пролонгированные** препараты

Добиваться ЧСС в покое **55-60 в мин.**

ИАПФ особенно показаны:

- перенесшим ОСН,
- при ХСН
- дисфункции ЛЖ,
- сахарном диабете,
- переднем инфаркте,
- АГ

Классификация ингибиторов АПФ (Opie L., 1999)

Класс I	Липофильные лекарства: каптоприл (капотен)
Класс II	Липофильные пролекарства: эналаприл (ренитек, энап), периндоприл (престариум, перинева) и др. <i>(активные метаболиты выводятся преимущественно через почки)</i>
IIA	
IIB	Липофильные пролекарства: рамиприл (тритаце, хартил), офеноприл, (зокардис) фозиноприл (моноприл) и др. <i>(активные метаболиты имеют два основных пути элиминации)</i>
Класс III	Гидрофильные лекарства: лизиноприл (диротон)

ИАПФ при ОИМ: снижение летальности

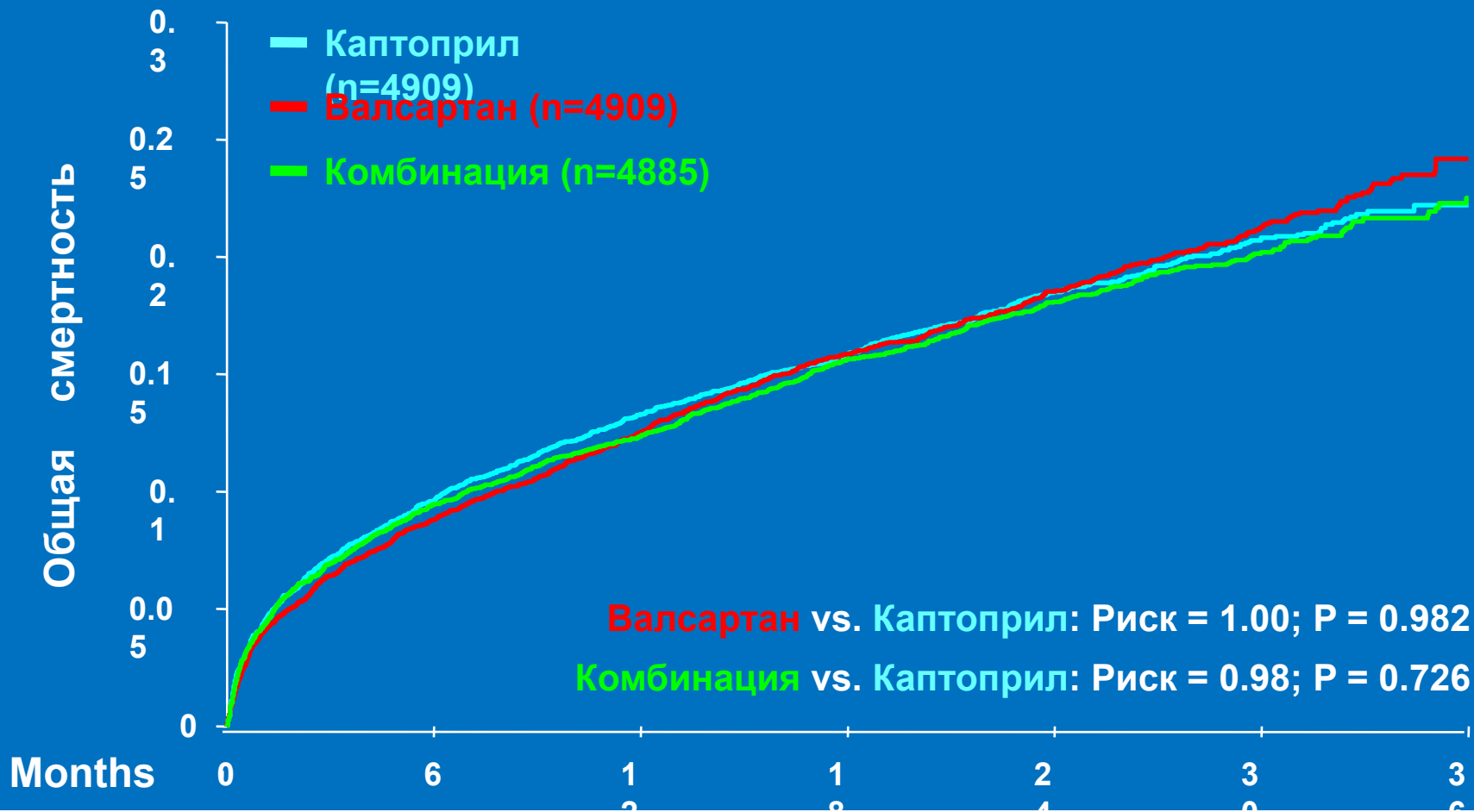
Препарат	Исследование	RR, %	Примечание
Лизиноприл	GISSI 3	- 12	С 1-ж суток > частоты артериальной гипотензии
Зофеноприл	SMILE	- 29	С 1-х сут., хорошая переносимость
Каптоприл	SAVE	-19	С 3-х сут (с 1 сут)
Трандалоприл	TRACE	- 22	С 3-х сут
Рамиприл	AIRE, AIREX	- 27 - 35	С 3 сут

ТОЛЬКО ЭТИ 5 (4) ИАПФ !!!

НОРЕ: рамиприл при ИБС

Осложнение (n = 4645)	Рамиприл (n = 4652)	Плацебо	RRR	p
ИМ + инсульт + СС смерть	651 (14.0%)	826 (17.8%)	22 %	< 0.001
ИМ 459 (9.9%)	570 (12.3%)	20 %	< 0.001	
Инсульт	156(3.4%)	226 (4.9%)	32 %	< 0.001
СС смерть	282 (6.1%)	377 (8.1%)	26 %	< 0.001
Общая смертность	482 (10.4%)	569 (12.2%)	16 %	0.005

VALIANT: общая смертность при ОИМ

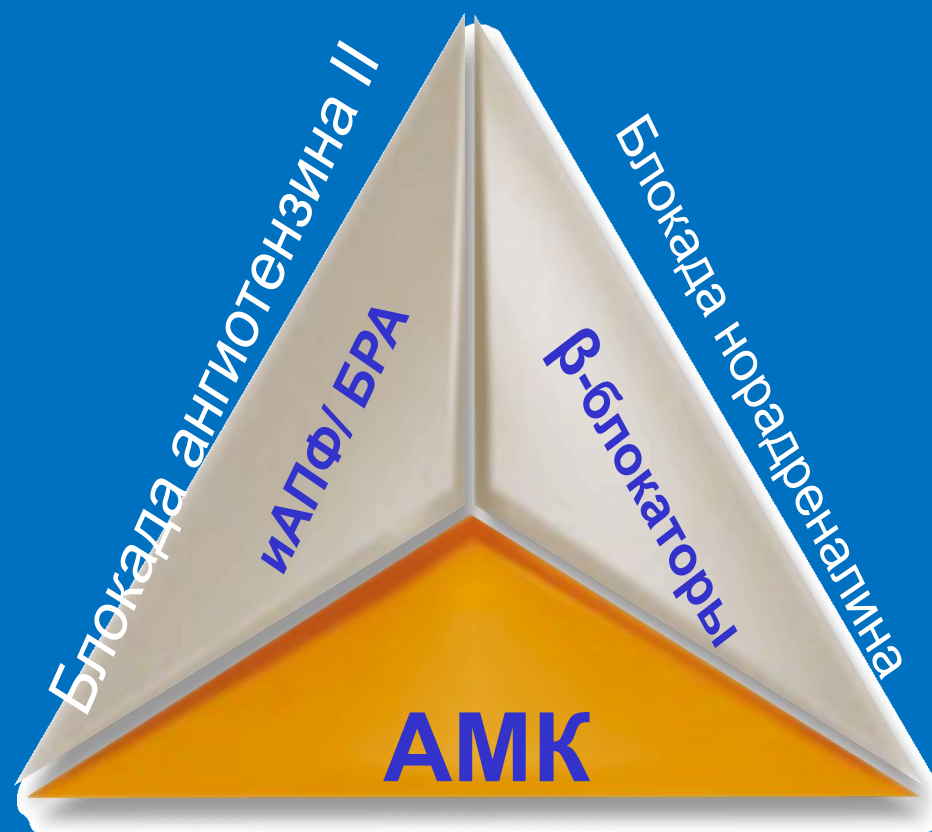


При непереносимости ИАПФ – АРАII (валсартан)

АЛЬДОСТЕРОН: НЕГАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ



Антагонисты альдостерона (АМК): спиронолактон (верошпирон) эплеренон (инспра)



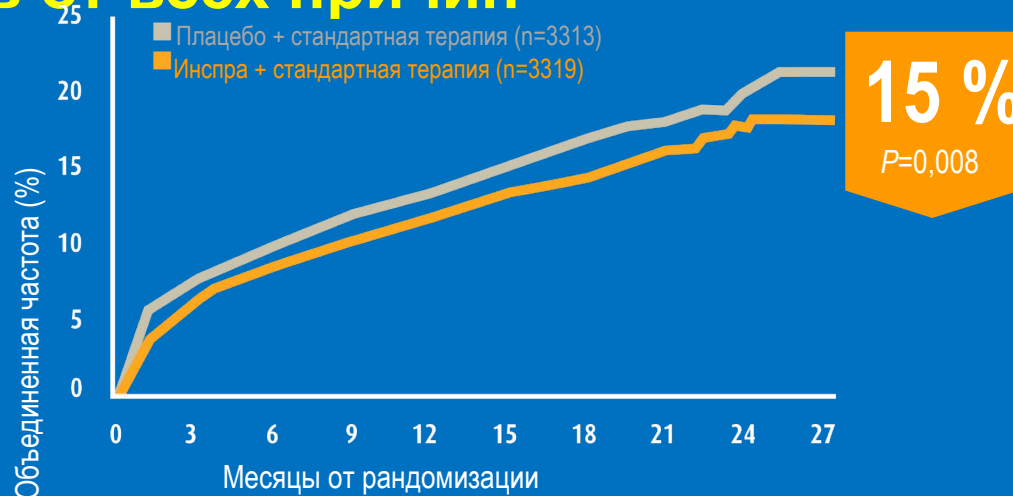
Блокада альдостерона

Нейрогормональный контроль при ИМ с СН или СД:

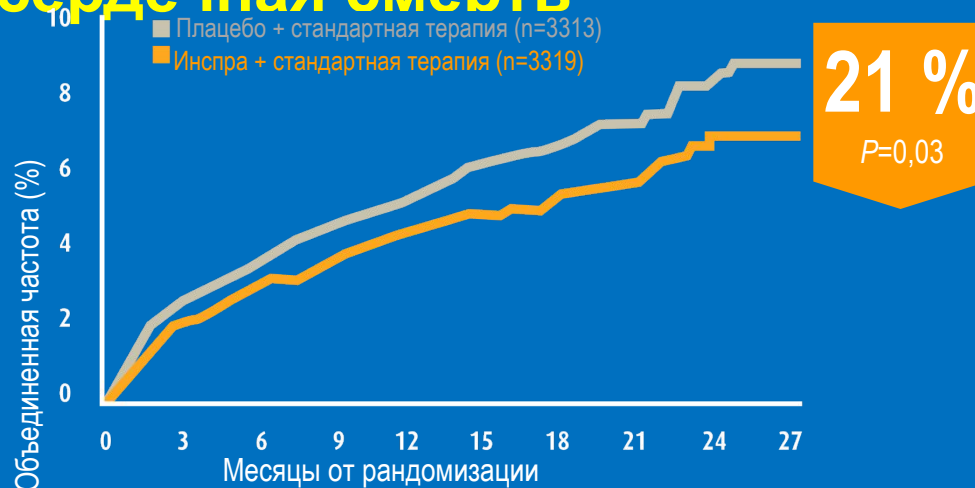
- эплеренон (инспра) 25 мг/сут, K^+ через 1 и 4 нед.
затем – 50 мг/сут, K^+ через 1 мес.

EPHESUS: влияние эплеренона на выживаемость больных с ИМ и СН

Смертность от всех причин



Внезапная сердечная смерть



ω -3 ПНЖК:

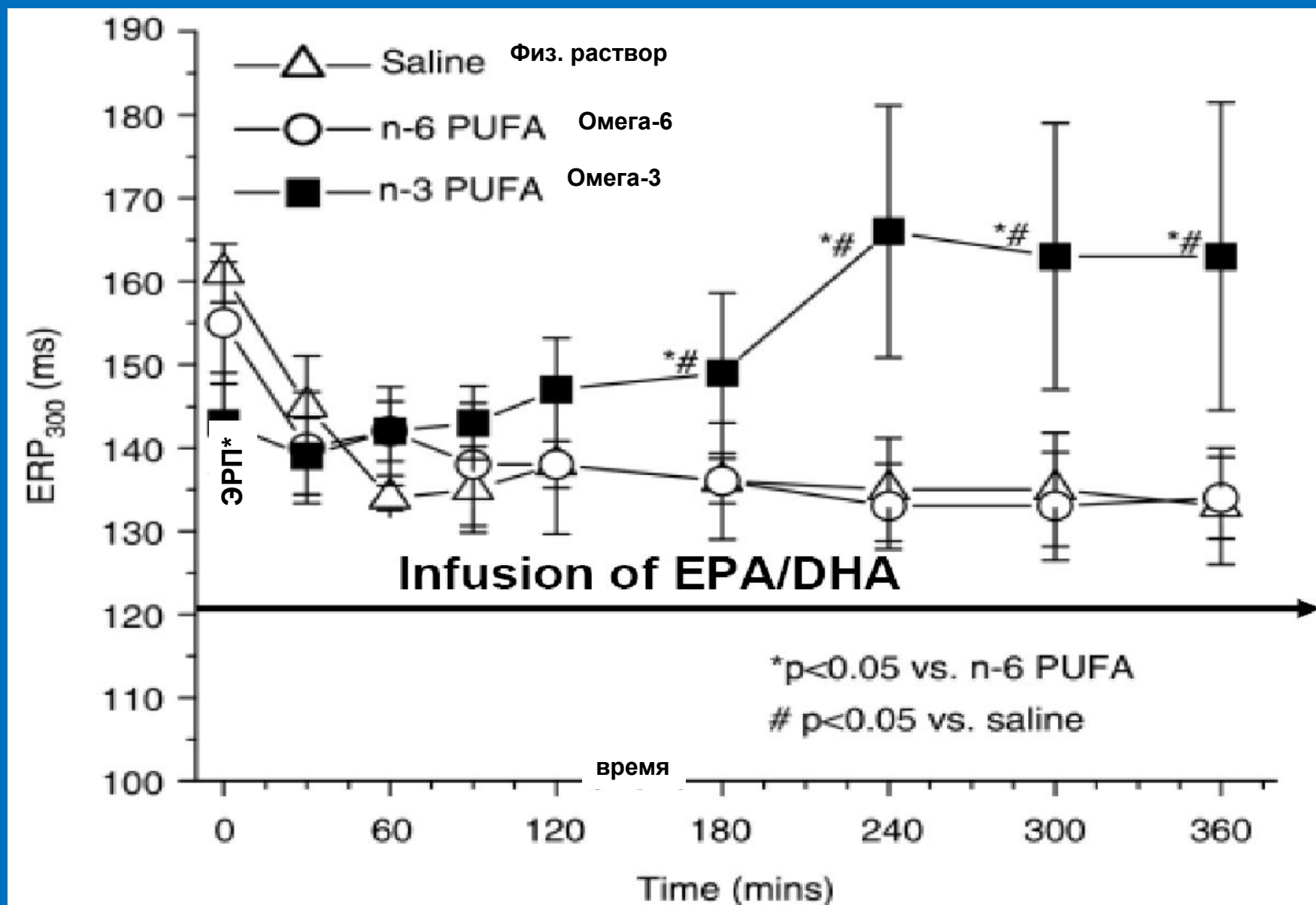
антиаритмическая активность

ω -3 ПНЖК встраиваются в мембрану кардиомиоцитов,

- увеличивают эффективный рефрактерный период,
- снижают ток натрия внутрь клетки
- увеличивают вариабельности ритма сердца

**снижают вероятность возникновения
наджелудочковых и желудочковых тахиаритмий,
особенно при ишемии**

Увеличение эффективного рефрактерного периода при тахисистолии после введении Ω -3



Ω-3 индекс

Отношение содержания эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот к остальным жирным кислотам в мембране эритроцитов)

$$3 / 64 = 4,6\%$$

Низкий Ω-3 индекс - независимый фактор риска ВСС

**Повышение Ω-3 индекса с 3 до 8%
снижает риск ВСС в 10 раз!!!**

GISSI-Prevenzione

GISSI - Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico

172 центра Италии, рандомизированное

n = 11 324

пациенты, перенесшие ИМ

при отсутствии состояний, неблагоприятно влияющих
на краткосрочный прогноз (тяжелая ХСН, рак и пр.)
и противопоказаний к применению омега-3 ПНЖК

срок включения после ИМ - 25.4 ± 21.0 дня*

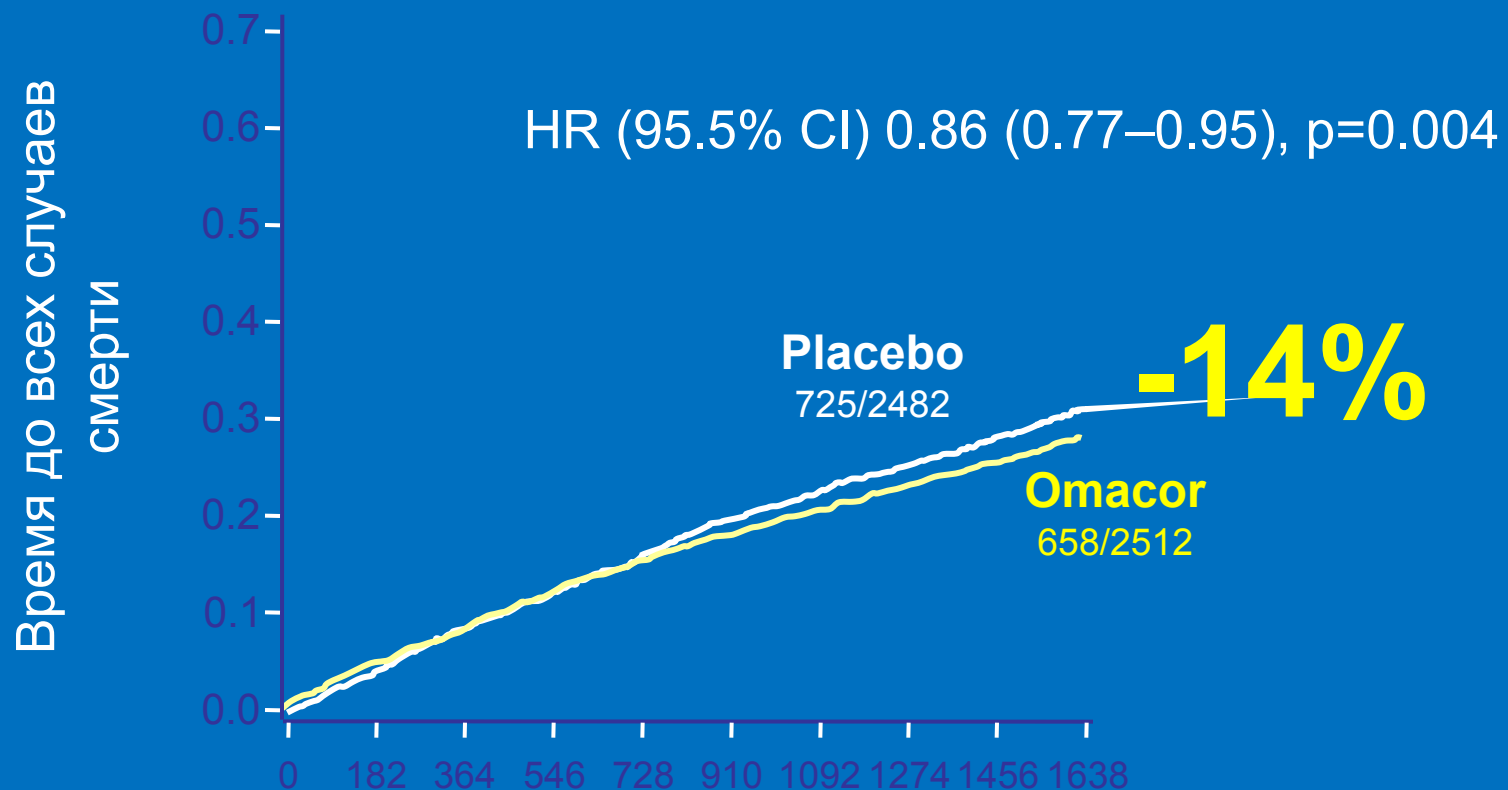
средний возраст - 59.4 ± 10.7 лет (16.7% ≥ 71 г)

GISSI-Prevenzione: вторичные точки

	Снижение риска (%)	P
Общая смертность	20	0.0064
СС смертность	30	<0.001
Кардиологическая смертность	35	<0.001
Коронарная смертность	32	<0.01
ВСС	45%	0.0006

GISSI-HF: влияние омакора на общую смертность при ХСН

(n - 4,994 per protocol analysis)



Потребность в госпитализации из-за ЖА снизилась на **28%** (p=0.013)

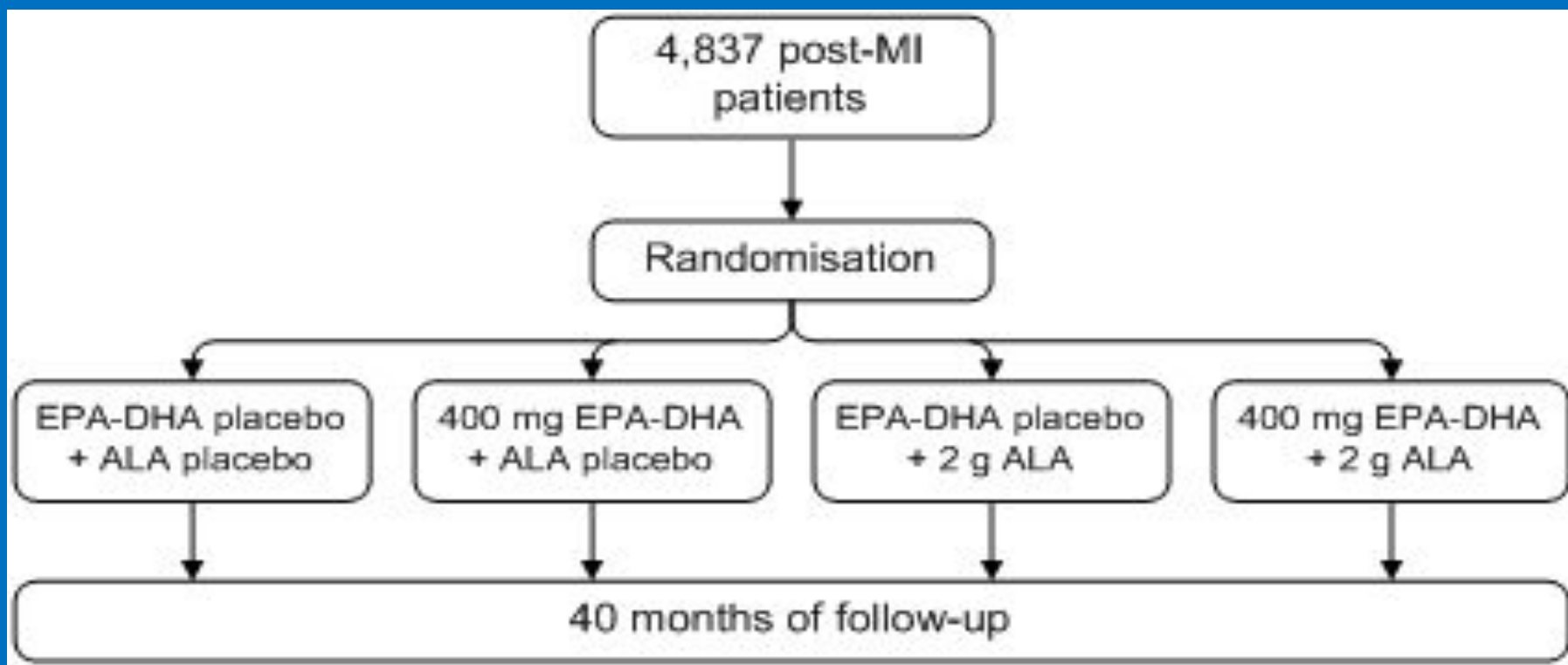
Эффективность омакора не зависела от потребления рыбы !

European Heart Journal, 2009, 30, Abstract Suppl. 707

ALPHA OMEGA TRAIL *ESC 2010*

4 837 с ИМ в анамнезе рандомизированы в 4 группы.
Продолжительность – 40 месяцев

Доза ЭПК и ДГК - **400** мг/сут
Доза альфаинолиевой кислоты – 2 гр



ALPHA OMEGA TRAIL: РЕЗУЛЬТАТЫ ESC 2010

Альфаинолиевая кислота – 2 г/сут не уменьшала риск сердечно-сосудистых событий

При назначении малых (400 мг) доз омега-3 ПНЖК концентрация ЭПК и ДГК в плазме крови была около **3** ммоль%, не уменьшала риск сердечно-сосудистых событий

Даже при этой дозе омега 3 ПНЖК (post hoc) у больных СД отмечено снижение частоты фатальной ИБС и событий, связанных с аритмиями на 50%.

При назначении 1 г омакора (GISSI-P и GISSI HF) концентрация ЭПК и ДГК в плазме крови достигала **7-8** ммоль%, что привело к достоверному снижению общей и, особенно, аритмической смертности

10 причин назначить омакор после ИМ:

- 1) в первый месяц после ИМ;
- 2) при наличии в анамнезе эпизодов остановки кровообращения или тахиаритмических обмороков;
- 3) при наличии ВСС в семейном анамнезе;
- 4) при тахикардии в покое;
- 5) при рецидивирующих желудочковых аритмиях;
- 6) при низкой вариабельности синусового ритма;
- 7) при наличии поздних желудочковых потенциалов на ЭКГ;
- 8) при хронической сердечной недостаточности;
- 9) при нестабильном течении ИБС;
- 10) при наличии нескольких обозначенных признаков**

Нитраты применяют с 1860 г.

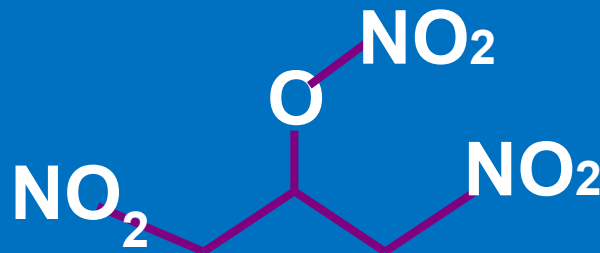
Нитраты замещают недостаток оксида азота
(**заместительная терапия**)
и **разгружают** сердце

1. Уменьшают тонус периферических вен (**преднагрузку**),
объемы желудочков сердца и потребность миокарда в
кислороде
2. Уменьшают тонус периферических артерий (**постнагрузку**)
и потребность миокарда в кислороде
3. Расширяют коронарные коллатерали, улучшая
кровоснабжение ишемизированных участков миокарда
(синдром «**Робин Гуда**»)

ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ

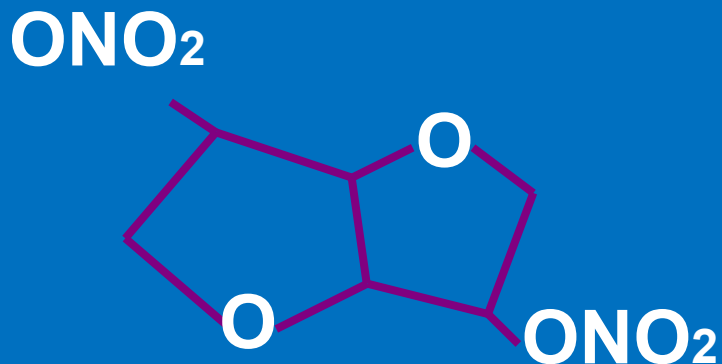
Нитроглицерин

(нитроглицерин, нитроспринт, нитронг, депонит, перлинганит р-р и др.)



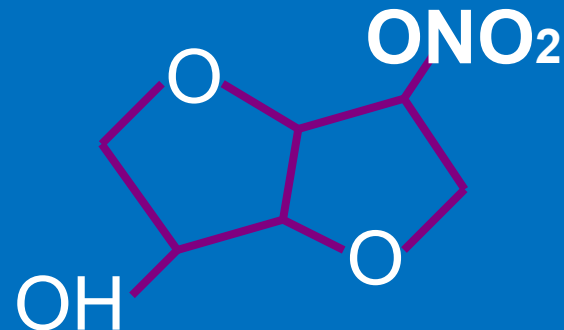
Изосорбида динитрат

(кардикет, изокет спрей, изокет р-р)



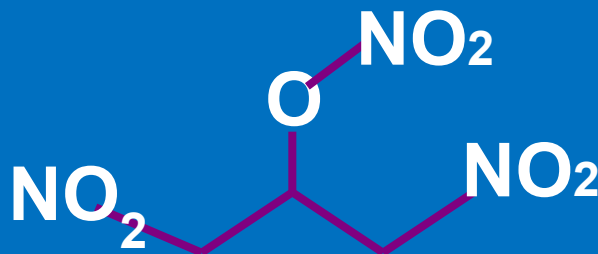
Изосорбида 5-мононитрат

**(пектрол, моночинкве,
эфокс, эфокс лонг)**



ТРИНИТРАТЫ

Нитроглицерин



Использовать:

аэрозоль (**нитроспринт**),

растворы нитроглицерина для в/в введения:
(**перлинганит**)

Не использовать:

таблетки, капсулы, микрокапсулированный нг,
чрескожные формы

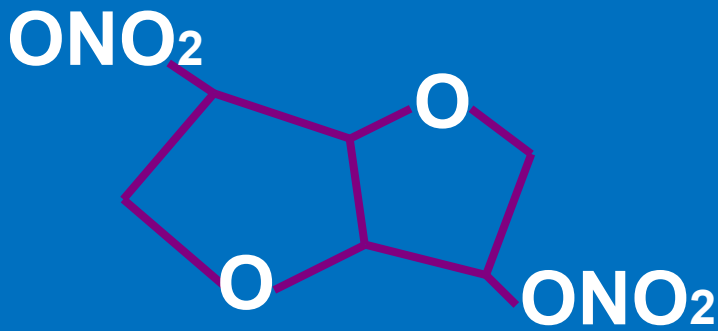
ДИНИТРАТЫ

Использовать:

Изокет раствор
для в/в введения

Изосорбида динитрат

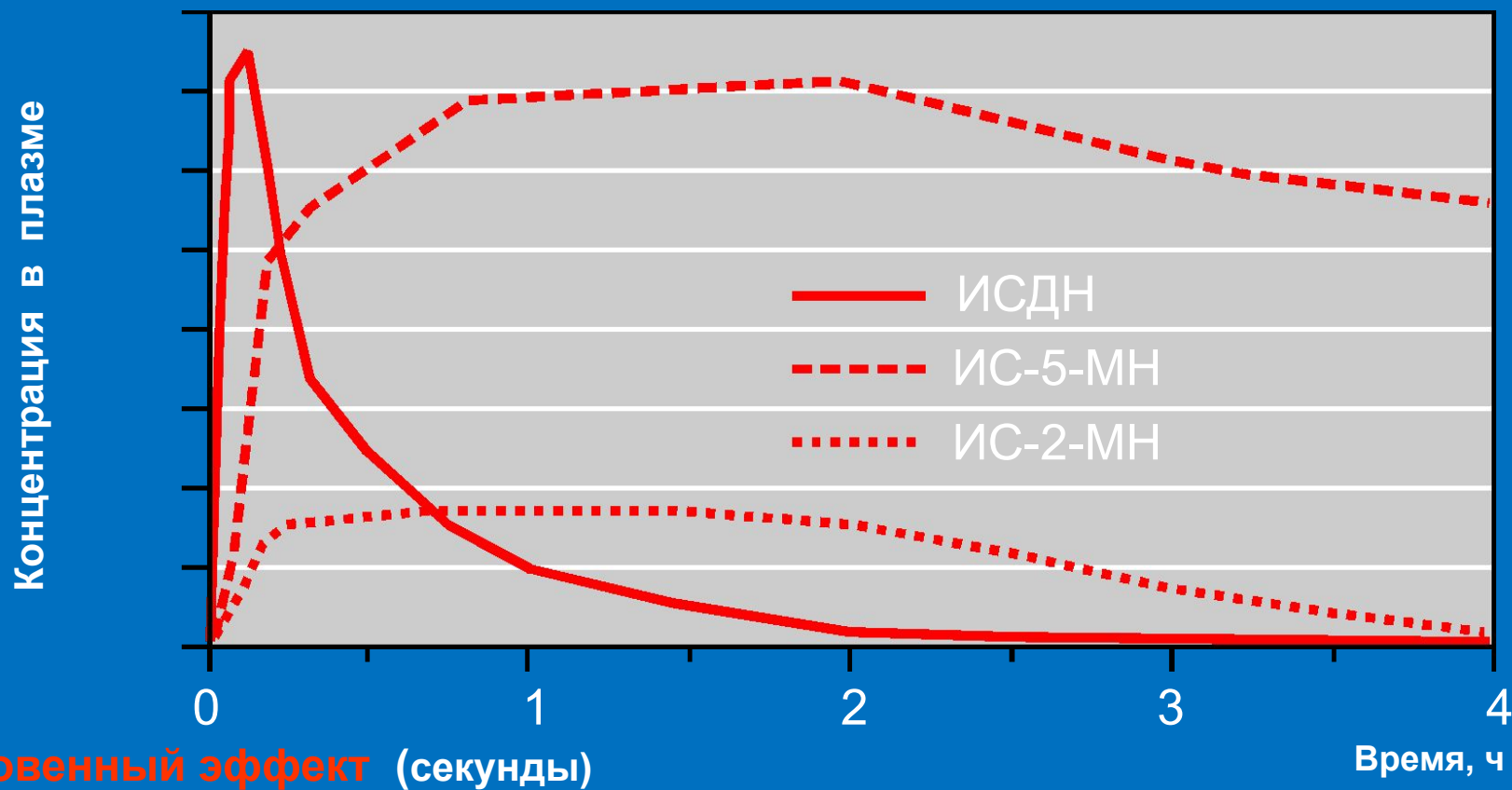
Изокет спрей



Кардикет

Не использовать
нитросорбид

ИЗОКЕТ спрей



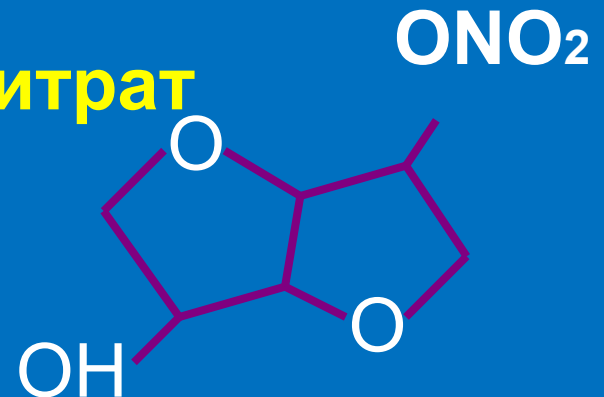
Длительное действие (90 минут)

МОНОНИТРАТЫ

Пектрол, моночинкве, эфокс, эфокс лонг

*Высокая биодоступность
Хорошая переносимость
Четкая связь доза - эффект*

Изосорбида 5-мононитрат



Предотвращение толерантности к нитратам

1. Делать перерыв в приеме нитропрепаратов
на ночь
2. Пролонгированные формы назначать 1 раз в
сутки, обычные – 2 раза в сутки
3. Внутривенное или чрескожное введение не более
12 ч подряд
4. Назначать не по диагнозу, а строго по показаниям

НИТРОПРЕПАРАТЫ: ПОКАЗАНИЯ

I. Самопомощь и скорая медицинская помощь при:

- ангинозной боли,
- сердечной астме, отеке легких,
- повышении АД у больных с ОКС или ОЛЖН

II. Неотложная профилактика ангинозных приступов:

- перед неизбежной чрезмерной нагрузкой,
- перед выходом на холод
- при ОКС перед транспортировкой в стационар
(«прикрыть транспортировку»)
- после ИМ на период расширения режима

III. Дополнение плановой терапии:

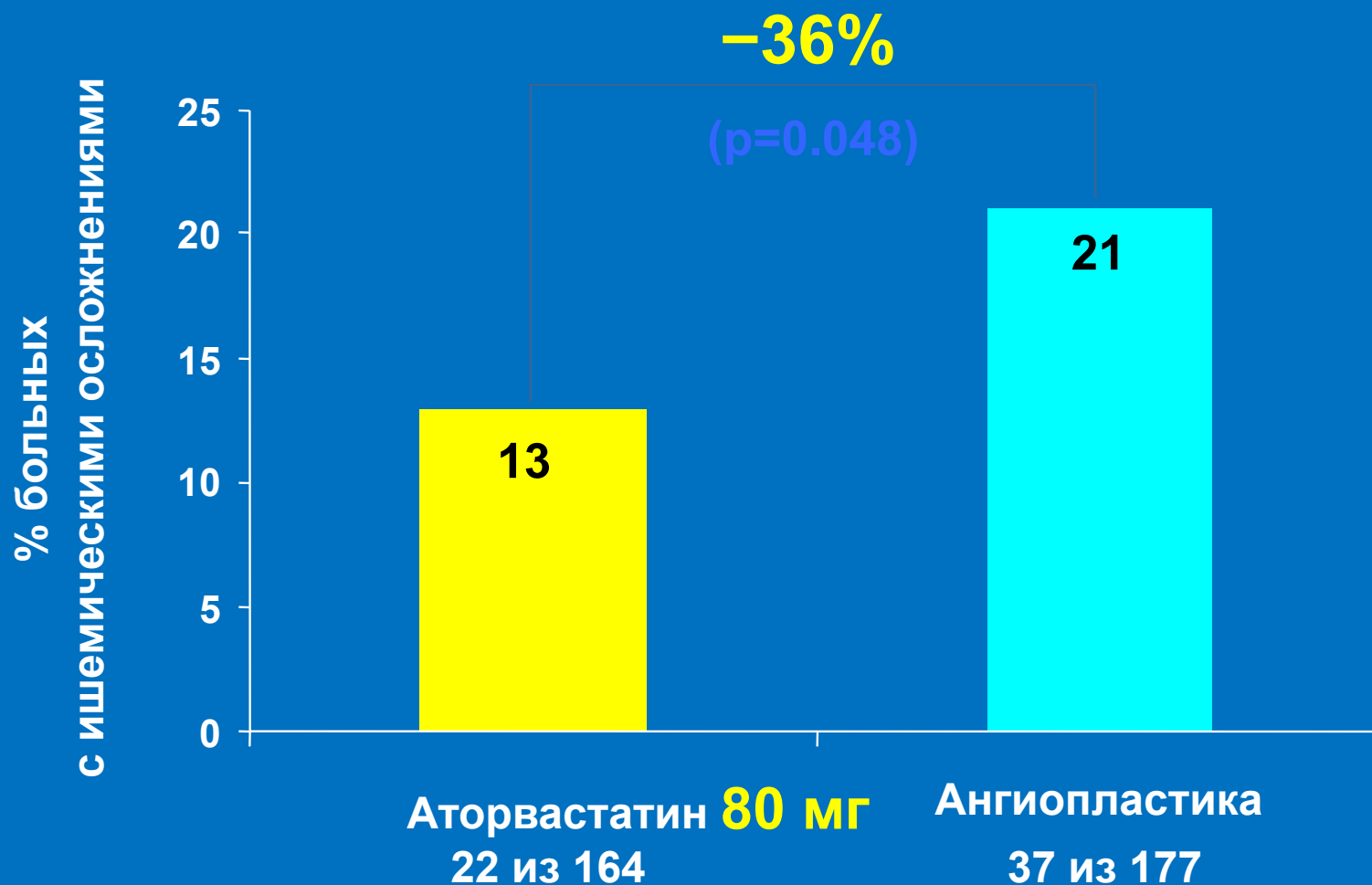
при сохраняющихся ангинозных приступах

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ

улучшает качество жизни

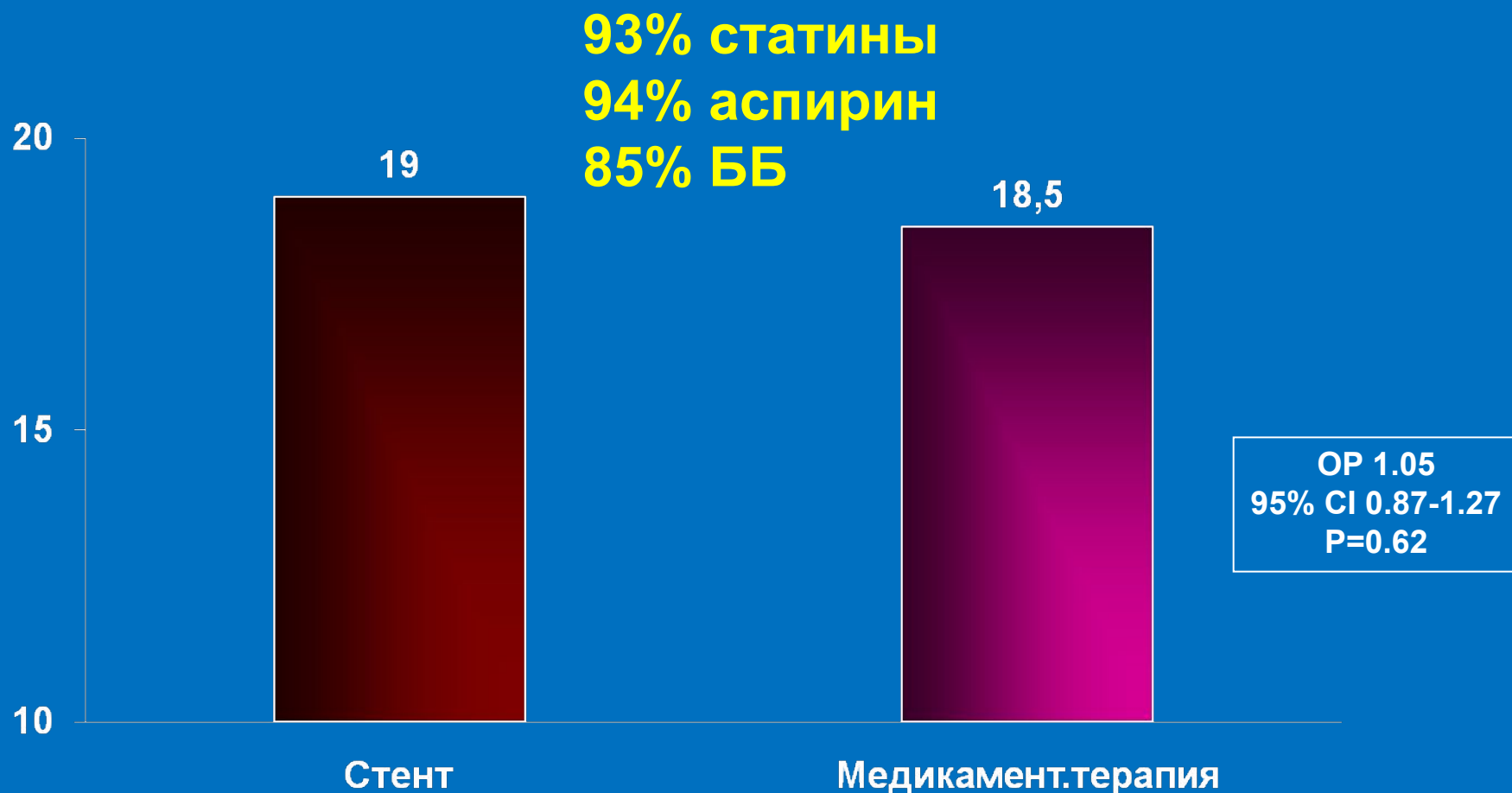
больных ИБС

AVERT: статины или ангиопластика

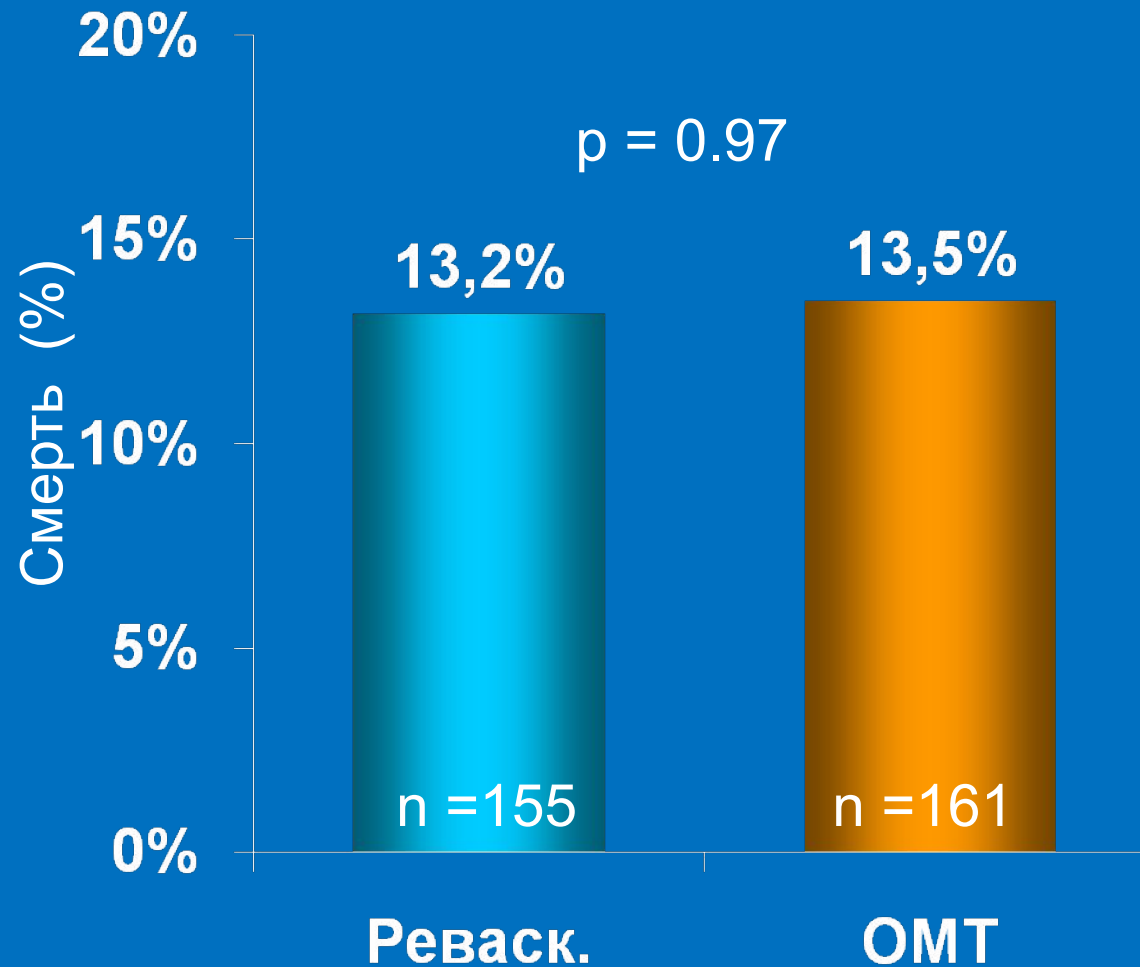


COURAGE: медикаментозная терапия / ангиопластика

Смерть и нефатальный ИМ



BARI 2D (The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial)



STICH - Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure

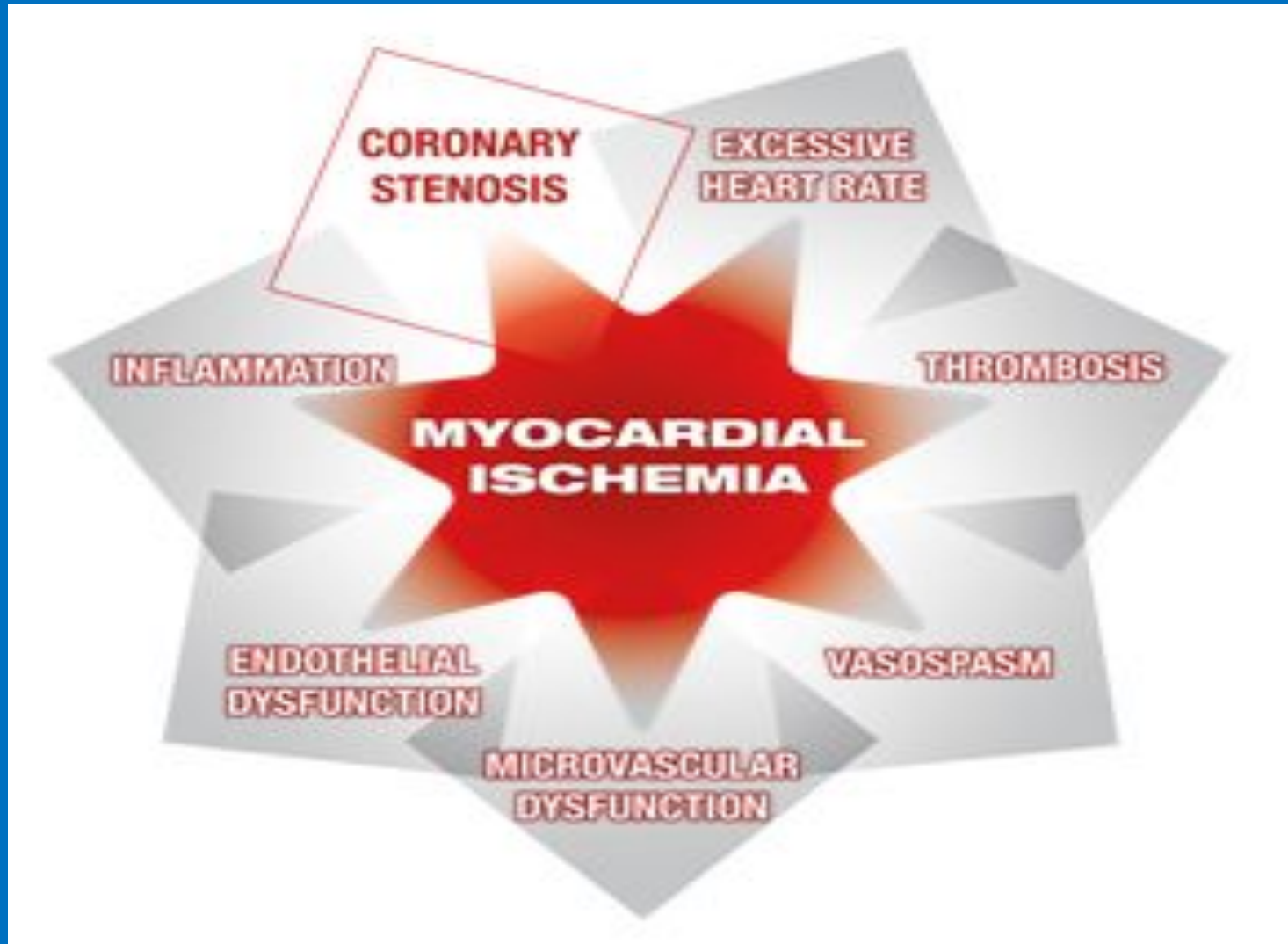
1212 б-х ИБС с ФВ < 35%, которым м.б. выполнить АКШ
Средний возраст - 60 лет, более 75% перенесли ИМ
99 центра, 22 страны
Длительность наблюдений - 56 мес.
Конечная точка - общая смертность

Умерли 218 б-х в группе АКШ и 244 - в контроле

Общая смертность достоверно не различалась

С-С смертность при АКШ - 0.81 ($p = 0,05$)

Лечение ИБС: от морфологии к функции



PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) *ESC, 2011*

Около **60%** пациентов с заболеваниями сердца и более **50%** больных после инсульта, не получают один из 4-х препаратов использование которых эффективно при данных заболеваниях:

- **СТАТИНЫ** ,
- **дезагреганты**,
- **β-адреноблокаторы**,
- **ИАПФ**

*«Недостаточное использование препаратов
с доказанным влиянием на прогноз
с целью вторичной профилактики ССЗ
является
глобальной трагедией»*

Salim Yusuf , 2011

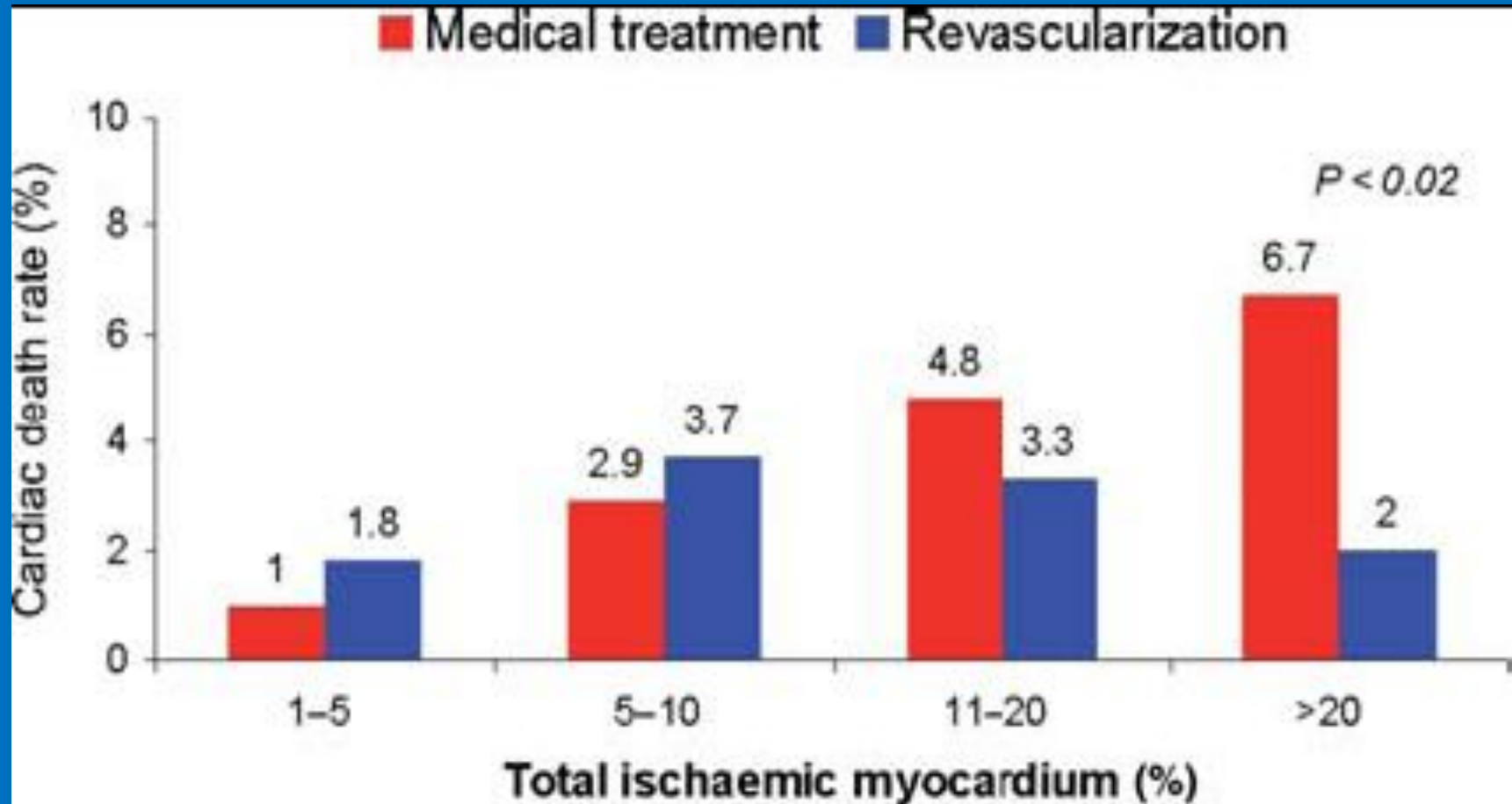
Издательство
«ИнформМед»
Санкт-Петербург

Сайт:
www.inform-med.ru

E-mail:
redkokasha@inform-med.ru



СПЕСТ: влияние медикаментозной терапии и реваскуляризации на выживаемость в зависимости от площади переходящей ишемии (n-10627)



Hachamovitch R et al. Circulation 2003;107:2900-2907

ESC 2012: показания к стресс-тесту и визуализирующим методикам при ИМ П ST

Пациентам с многососудистым поражением или определенными на основании КАГ показаниями к реваскуляризации других сосудов,

стресс-тест или визуализирующая методика (ОФЭТ, стрес-ЭхоКГ, ПЭТ, МРТ) необходимы для выявления ишемии и жизнеспособности миокарда

I A

Причины снижения смертности от ИБС в США

С 1980 по 2000 г смертность от ИБС в США
снизилась в 2 раза

У мужчин с 543 до 267, у женщин с 263 до 134 на 100 000 в г.

Вклад в снижение смертности:

47% - препараты с доказанным действием
(статины, ИАПФ, β -блокаторы),

44% - снижение действия факторов риска
(холестерин, курение, гиподинамия);

5% - реваскуляризация

3. Антитромбоцитарная терапия

НС/ИМБПСТ ACCF/АНА 2012	ИМПСТ ESC 2012
Класс 1 1. Без РТСА – аспирин неопределенно долго (уровень А) + клопидогрел, или тикагрелор до 12 мес (уровень В) 2. С РТСА – аспирин неопределенно долго + клопидогрел, или тикагрелор, или прасугрел как минимум 12 мес при DES и до 12 мес при BMS	Класс I 1. С РТСА ДАТ аспирин + прасугрел, или тикагрелор (предпочтительнее клопидогрела)(уровень А) до 12 месяцев с минимальным сроком - 1 месяц при BMS и 6 месяцев при DES (уровень С). Класс IIa Без РТСА ДАТ до 12 месяцев

3. Лекарственные препараты I класса рекомендаций у пациентов после перенесенного ИМПИСТ (ESC 2012)

1. Антикоагулянты при фибрилляции предсердий и CHA ₂ DS ₂ -VAS _c SCORE $\geq$ 2 или механическом протезе. При этом длительность ДАТ следует минимизировать	C
2. Начать или продолжить как можно раньше высокие дозы статинов при отсутствии противопоказаний независимо от уровня ХС. (Через 4-6 недель скорректировать дозу до целевого уровня ХС – класс IIaC)	A
3. Бета-адреноблокаторы при сердечной недостаточности и дисфункции ЛЖ	A
4. иАПФ начать в пределах 24 часов у пациентов с СН, дисфункцией ЛЖ, СД или переднем ИМ	A
5. БРА, предпочтительнее валсартан, как альтернатива иАПФ, при СН, дисфункции ЛЖ, особенно при непереносимости иАПФ	B
6. Антагонисты альдостерона (например, эплеренон) при ФВ $\leq$ 40%, СН или СД, с осторожностью в отношении ХПН и гиперкалиемии	B

3.Рекомендации по лечению больных нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъемов сегмента ST. АКК и ААС 2011.

Применение бета-адреноблокаторов и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Бета-адреноблокаторы показаны при умеренной и тяжелой СН с титрацией дозы	I	A
Бета-адреноблокаторы целесообразно использовать у пациентов низкого риска (нормальная функция ЛЖ, после реваскуляризации, отсутствие прогностических факторов риска) при отсутствии противопоказаний	IIa	B
Ингибиторы АПФ показаны всем больным с СН, дисфункцией ЛЖ (ФВ<40), АГ, сахарным диабетом при отсутствии противопоказаний	I	A
БРА показаны при непереносимости иАПФ пациентам с клиническими или радиологическими признаками СН и ФВ<0,40	I	A
Антагонисты альдостерона показаны длительно пациентам при отсутствии значимой ХПН (клиренс креатинина > 30 мл/мин) и гиперкалиемии (≥ 5 , ммоль/л), получающим терапевтические дозы иАПФ при ФВ<0,40 и наличии симптомов СН или сахарного диабета	I	A

PROVE-IT: сердечно-сосудистые осложнения у больных с ОКС

