

Исследование ПРЕСТИЖ: оценка эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных острым инфарктом миокарда с дисфункцией левого желудочка

Ю.Н. Беленков¹, Г.П. Арутюнов², М.Г. Глезер³, В.С. Задионченко⁴, А.И. Мартынов⁴, В.С. Моисеев⁵, Ю.М. Поздняков⁶, Г.И. Сторожаков², Р.И. Стрюк⁷, С.Н. Терещенко⁴ — координаторы исследования ПРЕСТИЖ

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР РФ, ²Российский государственный медицинский университет, ³Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, ⁴Московский медико-стоматологический университет, ⁵Российский университет дружбы народов, ⁶Московский областной кардиологический центр (г. Жуковский), ⁷ГКБ №67. Москва, Россия

PRESTIGE study: ACE inhibitors efficacy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction

Yu.N. Belenkov¹, G.P. Arutyunov², M.G. Glezer³, V.S. Zadionchenko⁴, A.I. Martynov⁴, V.S. Moiseev⁵, Yu.M. Pozdnyakov⁶, G.I. Storozakov², R.I. Stryuk⁷, S.N. Tereshchenko⁴ — PRESTIGE study coordinators

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Ministry of Health of the Russian Federation, ²Russian State Medical University, ³I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, ⁴Moscow Medico-Stomatological University, ⁵Russian University of People's Friendship, ⁶Moscow Regional Cardiology Center (Zhukovsky City), ⁷City Clinical Hospital No. 67. Moscow, Russia

Цель. Первичной целью рандомизированного, сравнительного, открытого исследования ПРЕСТИЖ было установление времени достижения оптимальной терапевтической дозы двух ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), а в качестве вторичных целей были выбраны динамика функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне лечения.

Материал и методы. В исследование были включены 125 больных острым инфарктом миокарда (ИМ) с зубцом Q (68 мужчин, 57 женщин, средний возраст 67 лет). Больных рандомизировали в группы периндоприла и каптоприла; 63 пациента получали периндоприл и 62 — каптоприл. Титрование дозы периндоприла и каптоприла начиналось с 2 мг/сут. и 18,75 мг/сут. соответственно. Периндоприл рекомендовали в дозе 4–8 мг/сут. однократно, каптоприл — 75–150 мг/сут. в три приема. Продолжительность лечения и наблюдения составила 6 месяцев. Эффективность иАПФ оценивалась путем изучения мозгового натрийуретического пептида (МНП), уровень которого определяли до назначения иАПФ, на 8 и 24 неделях исследования. Качество жизни (КЖ) оценивалось двумя методами: по «линии здоровья» и с использованием стандартизованной анкеты «Опросник Миннесотского Университета для больных сердечной недостаточностью»; количество летальных исходов и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий.

Результаты. На 8 неделе в группе больных, получающих периндоприл, зарегистрировано достоверное уменьшение уровня МНП до $296,5 \pm 16,7$ фемтаммоль/мл или на 25,4% ($p=0,004$), а в группе каптоприла до $342,7 \pm 13,8$ фемтаммоль/мл или на 19,1%, недостоверно ($p=0,06$). К концу наблюдения в группе периндоприла произошло улучшение КЖ, что подтверждается достоверным снижением суммарного показателя КЖ — 23,8 ($p=0,047$), а в группе каптоприла суммарный показатель КЖ остался без изменений по сравнению с 3 неделями — 31,4.

Заключение. У больных с дисфункцией левого желудочка после перенесенного ИМ, получавших с первых дней иАПФ, более быстрое достижение целевой дозы периндоприла по сравнению с каптоприлом, способствовало благоприятному клиническому течению — улучшение ФК ХСН и показателей КЖ, заболевания. Полученные данные свидетельствуют о более благоприятном влиянии периндоприла на показатели КЖ, чем каптоприла.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, дисфункция левого желудочка, лечение, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

© Коллектив авторов, 2005
Тел.: (095) 952-73-77

Aim. The principal objective of this randomized, comparative, open clinical trial PRESTIGE was to determine the time of achieving optimal therapeutic doses of ACE inhibitors. The secondary goal was to assess dynamics of chronic heart failure (CHF) functional classes (FC) during the treatment.

Material and methods. The study involved 125 patients with Q-wave acute myocardial infarction (MI): 68 males, 57 females; mean age 67 years. All participants were randomized into perindopril or captopril groups (n=63 and 62, respectively). In dose titration, starting doses were 2 mg/d and 18.75 mg/d, respectively. Recommended daily doses were 4-8 mg once per day for perindopril, and 75-150 mg, three times per day, for captopril. Treatment and follow-up period lasted for 6 months. ACE inhibitor efficacy was assessed by measuring brain natriuretic peptide (BNUP) levels - at baseline, Weeks 8 and 24. Quality of life (QoL) was assessed by two methods: by "health line" and standard Minnesota University Questionnaire for heart failure patients. Incidence of death and hospitalization due to cardiovascular causes was also registered.

Results. At Week 8, there was a significant reduction in BNUP level (to 296.5 ± 16.7 pmmol/l; or by 25.4%; $p=0.004$) in perindopril group, and to 342.7 ± 13.8 pmmol/ml (by 19.1%; NS; $p=0.06$) in captopril group. At 6 months, QoL improved in perindopril group (reduced total QoL score, 23.8; $p=0.047$), and did not change comparing to Week 3, in captopril group (31.4).

Conclusion. MI patients with left ventricular dysfunction, early administered ACE inhibitors, achieved target dose of perindopril faster than that of captopril. That was associated with improved clinical course (CHF FC, QoL) in perindopril group.

Key words: Acute myocardial infarction, left ventricular dysfunction, treatment, ACE inhibitors.

Одним из наиболее важных факторов, определяющих прогноз больного в постинфарктном периоде, является состояние функции левого желудочка (ЛЖ) [1]. Поэтому, в лечении больного после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) основополагающими являются мероприятия по устранению проявлений сердечной недостаточности (СН)/дисфункции ЛЖ (ДЛЖ) или по предупреждению их развития. В ходе длительного изучения установлено, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) снижают смертность и частоту госпитализаций у больных с СН различной этиологии и тяжестью течения, бессимптомной ДЛЖ, а также с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ после ИМ [2-6].

В соответствии с современными рекомендациями при лечении иАПФ необходимо назначать те дозы препаратов, которые оказались эффективными в плане улучшения прогноза больных по данным крупномасштабных, клинических исследований [1-3]. Клинический опыт свидетельствует о том, что в реальной жизни целевые дозы иАПФ назначаются редко. В международном, эпидемиологическом исследовании IMPROVEMENT HF (IMprovement PROgram in eValuation and managEMENT Heart Failure) показано, что при назначении периндоприла целевая доза была достигнута у 90% больных, получавших этот препарат для лечения СН, а каптоприл в рекомендуемой дозе использовали только 32% больных [7].

Для того чтобы оценить клиническое значение такой практики было организовано сравнительное исследование ПРЕСТИЖ (Оценка

эффективности Периндоприла по сравнению с Каптоприлом у больных острым Инфарктом миокарда с левожелудочковой дисфункцией). В этом исследовании для изучения эффективности терапии иАПФ у больных острым ИМ был впервые использован новый метод — определение мозгового натрийуретического пептида (МНП) в плазме крови.

Материал и методы

Первичной целью рандомизированного, сравнительного, открытого исследования ПРЕСТИЖ, которое проходило в 7 московских клиниках, было установление времени достижения оптимальной терапевтической дозы двух иАПФ — периндоприла и каптоприла, а в качестве вторичных целей были выбраны: динамика функционального класса (ФК) ХСН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) на фоне лечения; оценка эффективности иАПФ с помощью изучения МНП; динамика показателей «качества жизни» (КЖ) в ходе длительного наблюдения; количество летальных исходов и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий.

В соответствии с протоколом в исследовании участвовали больные > 18 лет с верифицированным диагнозом ИМ (см. далее) 2-10-дневной давности с ФВ <40%, стабильным состоянием гемодинамики, давшие информированное согласие. В случае противопоказаний к назначению иАПФ, нестабильного состояния гемодинамики, ИМ правого желудочка, левожелудочковой недостаточности IV класса по Killip T 1967, тяжелых нарушениях ритма сердца и проводимости, выраженных сопутствующих заболеваний больных в исследование не включали.

ИМ диагностировали при наличии двух из трех следующих признаков: ангинозные боли > 30 минут; и/или подъем сегмента ST $\geq 0,2$ mV в двух грудных отведениях или подъем сегмента ST $\geq 0,1$ mV в стандартных отведениях; или развитие острой блокады левой ножки пучка Гиса; и/или повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) и/или МВ-КФК в 2 раза выше нормы. При соответствии всем критериям включения/исключения проводилась рандомизация больных в группу периндоприла и

в группу каптоприла. Титрование дозы периндоприла и каптоприла начиналось с 2 мг/сут. и 18,75 мг/сут. соответственно, и происходило по усмотрению врача в зависимости от состояния больного. Периндоприл рекомендовался в дозе 4–8 мг/сут. однократно, каптоприл 75–150 мг/сут. в три приема. Продолжительность лечения и наблюдения составила 6 месяцев.

Уровень МНП оценивался до назначения иАПФ, на 8 и 24 неделях исследования. Для определения концентрации МНП (Nt-proBNP) в плазме использовался набор фирмы «BIOMEDICA» (Австрия). В исследовании фирмы на практически здоровых людях уровень МНП составил 250 фемтомоляр/мл (fmol/ml).

КЖ оценивалось двумя методами: по «линии здоровья» и с использованием стандартизированной анкеты «Вопросник Миннесотского Университета для больных сердечной недостаточностью» [8]. В первом случае исходно, на 8 и 24 неделях на 10-сантиметровой линии больной самостоятельно отмечал, где, по его мнению, находится уровень его здоровья. На шкале отмечено два значения, 0 — смерть, 1,0 — совершенно здоров. По динамике отметок анализировался показатель «здоровья» в миллиметрах. Оценка КЖ по «Вопроснику Миннесотского Университета» проводилась на 8 и 24 неделях. Работа с вопросником выполнялась больными самостоятельно или совместно с лечащим врачом.

Статистический анализ выполнен к.м.н. Кочетовым А.Г. с использованием статистического пакета программ «SPSS 8.0». Количественные непрерывные показатели проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также по величине асимметрии и эксцесса кривой Гаусса. Качественные, дискретные количественные и количественные непрерывные при ненормальном распределении величины оценивали методами непараметрической статистики: критерии Майн-Уитни, χ^2 , рангового критерия Вилкоксона. Из методов параметрической статистики применялся критерий t Стьюдента для оценки количественных непрерывных величин при нормальном распределении.

Результаты

В исследование были включены 125 больных острым ИМ с зубцом Q (68 мужчин, 57 женщин, средний возраст 67 лет), из которых 63 пациента получали периндоприл и 62 — каптоприл. Группы оказались сопоставимы по полу, возрасту, локализации ИМ, тяжести ХСН и сопутствующим заболеваниям (таблица 1).

Достижение целевой дозы. Через неделю у 54% больных доза периндоприла была увеличена до 4 мг/сут., к концу госпитализации (3 неделя) 34% больных получали дозу 2 мг, 61% — 4 мг, 5% больных — 8 мг. К концу исследования (6 месяцев) 2 мг периндоприла принимали 24%, оптимальную дозу 4 мг — 71%, 8 мг — 5% больных.

Доза каптоприла через неделю у 39% больных была увеличена до 37,5 мг/сут., у 23% — до 75,0 мг/сут. и у 3% — до 150 мг/сут. К концу периода госпитализации (3 неделя) у 29% боль-

ных суточная доза препарата составила 18,75 мг, у 39% — 37,5 мг, у 22% — 75 мг, а рекомендуемую дозу 150 мг получали лишь 10%. В конце исследования 19% больных принимали 18,75 мг/сут., 40% больных — 37,5 мг/сут., 30% — 75 мг/сут. и только 11% — 150 мг/сут.

Таким образом, целевая доза периндоприла у больных с ДЛЖ после перенесенного ИМ достигается достоверно быстрее по сравнению с каптоприлом. Уже к 3 неделе терапии средняя доза периндоприла составляла 3,7 мг (93% от рекомендованной целевой), а целевую дозу препарата (4–8 мг/сут.) в конце исследования принимали 77% больных. В группе каптоприла максимальная средняя суточная доза к 24 неделе оказалась равной 56 мг (37,5% от рекомендованной), причем целевую дозу (75–150 мг/сут) принимали всего 40% больных.

Клиническое течение заболевания. Исходно в группе периндоприла средний ФК ХСН был $2,5 \pm 0,1$, в группе каптоприла — $2,4 \pm 0,1$ ($p=0,462$). Наряду с улучшением состояния на фоне терапии в обеих группах к концу первой недели отмечалось достоверное уменьшение ФК на фоне периндоприла на 8,8% ($p=0,043$); в группе каптоприла на 8,3% ($p=0,203$).

К 3 неделе наблюдалось достоверное снижение ФК ХСН в группе периндоприла до $1,8 \pm 0,08$ ($p<0,001$), в группе каптоприла до $1,9 \pm 0,10$ ($p=0,002$). Достоверное различие между группами отсутствовало ($p=0,815$), хотя в группе периндоприла количество больных с III ФК было достоверно меньшим, чем в группе каптоприла, 13,3% и 23,7% соответственно ($p<0,05$).

В конце исследования (24 неделя) в группе периндоприла ФК СН снизился на 36% — с $2,5 \pm 0,1$ до $1,6 \pm 0,18$ ($p<0,001$), в группе каптоприла на 29,2% — с $2,4 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,18$ ($p<0,001$). Несмотря на то, что различие между группами отсутствовало ($p=0,938$), в группе пациентов, получавших периндоприл, достоверно меньше ($p=0,01$) было больных с III ФК ХСН (2%), чем в группе каптоприла (17%). Таким образом, лечение периндоприлом ассоциировалось с более быстрой и выраженной положительной динамикой клинического состояния больных после перенесенного ИМ.

В течение 6 месяцев наблюдения в группе периндоприла были госпитализированы 4 больных (6,4%), а в группе каптоприла 6 (9,7%) ($p=0,493$). В каждой группе умерло по 4 пациента, летальность в I группе составила 6,3%, а

Таблица 1

Исследование ПРЕСТИЖ: клиническая характеристика включенных больных

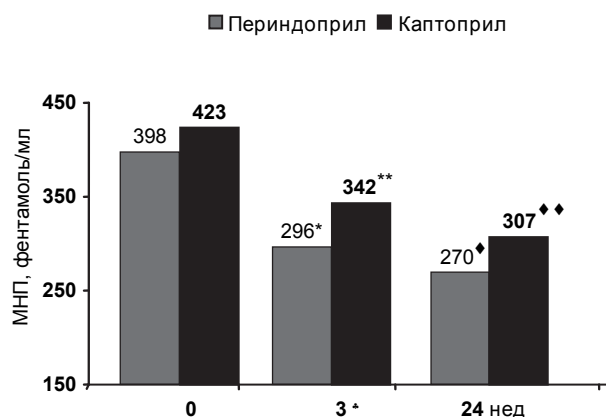
ПОКАЗАТЕЛЬ		Периндоприл (n=63)		Каптоприл (n=62)		p
		n	%	n	%	
Пол	Муж	37	58,7%	31	50,0%	0,327
	Жен	26	41,3%	31	50,0%	
Возраст, лет		63,9±1,3		70,3±6,7		0,350
Индекс массы тела, кг/м²		27,3±0,5		27,9±4,1		0,885
САД мм рт.ст.		123,7± 2,1		125,4±3,4		0,671
ДАД мм рт.ст.		74,1± 2,2		76,8±3,1		0,479
ЧСС, ударов/мин		73,6±1,6		72,8±1,9		0,748
Локализация ИМ	передний	38	60,3%	35	56,4%	0,535
	задний	22	34,9%	22	35,5%	0,947
	циркулярный	3	4,8%	5	8,1%	0,451
СН						
Левожелудочковая недостаточность по Killip T. (класс)	I	35	55,6%	35	56,5%	0,920
	II	25	39,6%	22	35,4%	0,623
	III	3	4,8%	5	8,1%	0,479
ФК ХСН по NYHA	I	9	14,3%	15	24,2%	0,160
	II	21	33,3%	12	19,4%	0,112
	III	26	41,3%	30	48,4%	0,424
	IV	7	11,1%	5	8,0%	0,358
ЭхоКГ						
КДО, см		6,4±0,8		6,4±0,9		0,469
ФВ, %		36,8±0,4		37,4±0,3		0,143
Лабораторные показатели						
КФК		1533,5±143,2		1130,7±127,2		0,058
МВ-КФК		397,7±30,2		423,6±29,7		0,542
МНП, fmol/ml		340,4±19,5		373,2±19,7		0,239
Курение	не курит	39	61,9%	38	61,3%	0,944
	бросил	7	11,1%	10	16,1%	0,269
	курит	17	27,0%	14	22,6%	0,431
Сопутствующие заболевания						
ИБС		27	42,86%	26	41,94%	0,917
Артериальная гипертензия		14	22,22%	17	27,42%	0,501
ХСН		8	12,70%	10	16,13%	0,585
ОНМК		3	4,76%	2	3,23%	0,661
СД		6	9,52%	2	3,23%	0,150
ХОБЛ		6	9,52%	5	8,06%	0,773
Лечение инфаркта миокарда						
Тромболитическая терапия		12	19,1%	11	17,7%	0,851
Аспирин		63	100%	60	96,8%	0,151
β-адреноблокаторы		61	96,8%	60	96,8%	0,987
Внутривенные нитраты		42	67,7%	43	69,4%	0,747
Пролонгированные нитраты		53	84,1%	43	69,4%	0,06
Статины		9	14,3%	12	19,4%	0,448

Примечание: САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; КДО – конечный диастолический объем; ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ЭхоКГ – эхокардиограмма.

во II — 6,6% ($p=0,981$).

Динамика МНП в ходе исследования. Исходно уровни МНП в обеих группах были повышены: в группе периндоприла — $397,7 \pm 30,2$ фентамоль/мл, каптоприла — $423,6 \pm 39,7$ фентамоль/мл, и достоверно не отличались между группами ($p=0,605$). Имела место прямая корреляционная зависимость между повышением уровня МНП по всем больным, включенным в исследование, без разделения на группы, и по тяжести СН ($r=0,49$, $p<0,001$), и обратная корреляционная связь с ФВ ($r=-0,34$, $p<0,001$). Оказалось, что в группе больных с I ФК СН средний уровень МНП был достоверно меньше, чем с III ФК — $322,0$ vs $410,6$ фентамоль/мл. У больных с ФВ = 26-30% уровень МНП в среднем составил 479 фентамоль/мл, а при 36-40% — 360 фентамоль/мл. У 8 умерших больных исходно уровень МНП в среднем был 1070,0 фентамоль/мл и достоверно, более чем в 2,5 раза, превышал средний показатель у выживших — 383,18 фентамоль/мл ($p<0,0001$).

Уже на 8 неделе в группе больных, принимающих периндоприл, зарегистрировано достоверное снижение уровня МНП до $296,5 \pm 16,7$ фентамоль/мл или на 25,4% ($p=0,004$), а в группе каптоприла уменьшение МНП составило до $342,7 \pm 13,8$ фентамоль/мл или на 19,1% было недостоверно ($p=0,06$). К концу исследования в обеих группах наблюдалось дальнейшее снижение уровней МНП по сравнению с исходными значениями: в группе периндоприла — на 32,2% ($269,6 \pm 18,3$ фентамоль/мл; $p<0,0001$), в группе каптоприла — на 27,6% ($306,6 \pm 16,0$ фентамоль/мл; $p=0,008$). Через 24 недели лечения иАПФ достоверные различия между группами отсутствовали ($p=0,13$), хотя при применении периндоприла уровень МНП был на 12,1% ниже (рисунок 1).



Примечание: * $p<0,002$; **Н.д.; ♦ $p<0,001$; ♦♦ $p<0,007$; * $p<0,03$
Рис. 1 Динамика МНП на фоне терапии иАПФ

Влияние иАПФ на показатели КЖ. При анализе КЖ с помощью «Вопросника Миннесотского Университета для больных СН» суммарный показатель в группе периндоприла составил $31,2 \pm 2,7$, а в группе каптоприла — $34,4 \pm 4,2$. При дальнейшем наблюдении отмечалось некоторое улучшение суммарного показателя КЖ (рисунок 2), хотя разница по сравнению с исходными значениями была недостоверной в обеих группах.

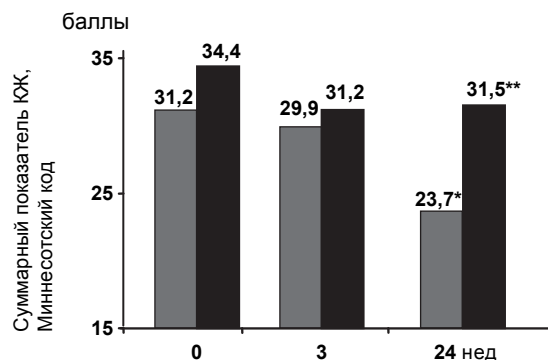
При включении в исследование в обеих группах уровень КЖ по «линии здоровья» был снижен более чем в 2 раза — КЖ «совершенно здоров» соответствовало на сантиметровой ленте отметке 100 мм, и составил в группе периндоприла $40,5 \pm 3,1$ мм, в группе каптоприла $37,2 \pm 2,9$ ($p=0,456$).

В дальнейшем на фоне терапии отмечалось достоверное улучшение КЖ. Этот показатель к концу 3 недели в группе периндоприла увеличился до $51,9 \pm 2,9$ или на 28,1% ($p=0,01$) по сравнению с исходным, в группе каптоприла — до $51,2 \pm 2,9$ мм или на 37,6% ($p=0,001$). К концу исследования (24 недели) в обеих группах показатель здоровья увеличился: в большей степени, до $61,1 \pm 2,6$ мм на фоне периндоприла и до $55,8 \pm 2,8$ мм на фоне каптоприла, без достоверных различий между ними. Количество больных, отметивших в течение 6 месяцев терапии значительное или умеренное улучшение общего состояния, составило 90,0% в группе периндоприла vs 61,7% в группе каптоприла (рисунок 3).

Обсуждение

В исследовании ПРЕСТИЖ было показано, что целевая доза периндоприла у больных острым ИМ и сниженной ФВ достигается

■ Периндоприл ■ Каптоприл



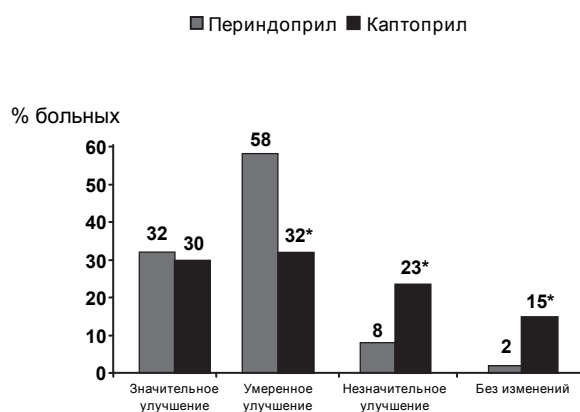
Примечание: * $p<0,05$, ** p н.д. по сравн. с исходн. уровнем
Рис. 2 Динамика суммарного показателя КЖ на фоне лечения

достоверно быстрее по сравнению с каптоприлом: к 3 неделе терапии составила 3,7 мг периндоприла (93% от рекомендованной), а каптоприла — 56,3 мг (38% от рекомендованной). Эти данные соответствуют полученным ранее результатам исследования IMPROVEMENT [7] более частотного достижения целевой дозы периндоприла у больных ХСН, что служит важным фактором в выборе этого препарата в практическом здравоохранении.

Влияние иАПФ на клиническое течение заболевания и динамику МНП. В настоящем исследовании лечение иАПФ сопровождалось улучшением состояния больных с уменьшением ФК ХСН в обеих группах к 6 месяцу лечения: в группе периндоприла на 36% ($p<0,001$), каптоприла на 29% ($p<0,001$) без достоверных различий между группами. Однако, среди принимавших периндоприл достоверно меньше ($p=0,01$) было больных с III ФК ХСН (2%), чем в группе каптоприла (17%).

Существующие методы объективного контроля терапии, такие как динамика ФВ и размеров полостей сердца не всегда коррелируют с клиническими симптомами СН. В связи с этим необходим поиск новых методов оценки состояния больных и эффективности лечения. В отечественных рекомендациях по диагностике и лечению больных ХСН указывается, что в настоящее время доказана тесная связь между тяжестью дисфункции сердца и содержанием натрийуретических пептидов в плазме. Это позволяет рекомендовать метод определения концентрации МНП в качестве «лабораторного теста» ХСН [3].

Полученные результаты в исследовании ПРЕСТИЖ еще раз подтверждают высокую диагностическую ценность определения содержания МНП и сопоставимы с данными в ранее выполненных работах [9–10]. Исходный уровень МНП имеет большое прогностическое значение — чем он выше, тем хуже прогноз и ниже выживаемость [11, 12]. Это нашло подтверждение в данном исследовании: у умерших исходно средняя концентрация МНП составила $1070,0 \pm 98,8$ фентаммоль/мл и достоверно, более чем в 2,5 раза, превышал средний показатель у выживших — $383,18 \pm 17,7$ фентаммоль/мл ($p<0,0001$). Поскольку продолжительность наблюдения была ограничена 6 месяцами, не удалось установить прогностически неблагоприятный уровень МНП. Ранее



Примечание: *-достоверные различия между группами ($p<0,05$).

Рис. 3 Динамика общего состояния больных через 24 недели терапии

была показана высокая чувствительность (81%) и специфичность (73%) МНП при содержании >300 фентаммоль/мл в отношении увеличения риска фатального исхода у больных ХСН [13].

В последнее время появились работы, подтверждающие, что по динамике содержания МНП можно судить об эффективности терапии СН [14,15]. В одной из работ был продемонстрирован дозозависимый эффект иАПФ на клиническое течение ХСН и уровень МНП [16]. Назначение иАПФ в максимальной дозе достоверно повышало толерантность к физической нагрузке в сравнении с более низкими дозами и сопровождалось дозозависимым снижением уровня натрийуретических пептидов.

Определение содержания МНП на фоне терапии в исследовании ПРЕСТИЖ позволило объективно оценить полученные результаты. В группе периндоприла к 8 неделе терапии было достигнуто достоверное снижение МНП на 25,4% ($p=0,004$), каптоприла на 19,1% ($p=0,06$), что, возможно, связано с более быстрым титрованием дозы периндоприла до рекомендованной, а к 6 месяцу в группе периндоприла наблюдалась практически нормализация уровня МНП до $269,6 \pm 18,3$ фентаммоль/мл (норма — 250 фентаммоль/мл). В то же время в группе каптоприла к концу исследования у больных МНП оставался высоким >300 фентаммоль/мл, что указывает на более высокий риск смерти, несмотря на лечение иАПФ [14].

Такое различие в динамике МНП между группами может быть объяснено неадекватной дозой каптоприла, а также более быстрым достижением терапевтической дозы периндоприла. В ходе настоящего исследования рекомендуемую дозу периндоприла (4–8 мг/сут) получали 77%

больных, каптоприла (75-150 мг/сут) только 40% больных.

Лечение иАПФ и КЖ больных. Одной из целей исследования ПРЕСТИЖ была оценка влияния препаратов на показатели КЖ. Аргументом в пользу необходимости оценки этого аспекта является то, что современная характеристика препарата, предназначенного для длительного применения, требует помимо определения эффективности и безопасности, изучения его влияния на показатели КЖ, без улучшения которых трудно рассчитывать на высокую приверженность пациента рекомендованному лекарственному режиму. В исследовании анализ КЖ с помощью «Вопросника Миннесотского Университета для больных СН» обнаружил исходно снижение показателей, характеризующих физическую активность (дневная сонливость, снижение работоспособности) и психоэмоциональное состояние (повышенно чувство тревоги, депрессирование), что указывает на увеличенные уровни невротизации и психосоциальной дезадаптации больных после ИМ.

При анализе показателей КЖ исходно достоверные различия отсутствовали, однако к концу наблюдения в группе периндоприла произошло улучшение КЖ, что нашло подтверждение в достоверном снижении суммарного

показателя КЖ — 23,8 ($p=0,047$); в группе каптоприла суммарный показатель КЖ остался без изменений по сравнению с 3 неделями — 31,4. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более благоприятном влиянии периндоприла на показатели КЖ, чем каптоприла. При оценке общего субъективного состояния 90,0% больных, лечившихся периндоприлом, в конце исследования отмечали его улучшение, а в группе каптоприла только 61,7% ($p=0,047$).

Заключение

Результаты исследования ПРЕСТИЖ имеют не только научное, но и большое клиническое значение. У больных с ДЛЖ после перенесенного ИМ, получавших с первых дней иАПФ, более быстрое достижение целевой дозы периндоприла по сравнению с каптоприлом способствовало благоприятному клиническому течению заболевания — улучшению ФК СН и показателей КЖ. Определение содержания МНП в постинфарктном периоде наряду с диагностическим и прогностическим значениями позволяет оценивать эффективность терапии иАПФ. Полученные результаты исследования ПРЕСТИЖ следует учитывать при выборе иАПФ для лечения больных с декомпенсацией сердечной деятельности в лечебно-профилактических учреждениях.

Литература

1. The Task Force on the Management of AMI of the European Society of Cardiology. Management of AMI in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
2. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on ACE-inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454-70.
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Сердце недостаточность 2003; 4(6): 276-97.
4. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
5. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
6. Flather M, Yusuf S, Kober L, et al. for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systemic overview of data from patients. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
7. Беленков ЮН, Мареев ВЮ. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF. *Cons Med* 2001; 3(2): 3-10.
8. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient out with the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire: reliability and validity during a randomised, double-blind, placebo controlled trial of pimobendan. *Am Heart J* 1992; 124(4): 1017-25.
9. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *JACC* 2001; 37: 379-85.
10. Hall C. The value of natriuretic peptides for the management of heart failure: current state of play. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 395-7.
11. Anand I, Fisher L, Chiang Y-T, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-Heft). *Circulation* 2003; 107: 1276-81.
12. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *JACC* 2001; 38: 1934-41.
13. Stanek B, Frey B, Hulsman M, et al. Prognostic evaluation of neurohormonal plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *JACC* 2001; 38: 436-42.
14. Motwani JG, McAlfine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma BNP as an indicator for angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1109-13.
15. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with ACE inhibition. *Am J Med* 1995; 129: 257-65.
16. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1581-8.

Поступила 25/02-2005