

Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных острым инфарктом миокарда

С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани

Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. Москва Россия

ACE inhibitors in patients with acute myocardial infarction

S.N. Tereshchenko, N.A. Dzhaiani

Moscow State Medico-Stomatological University, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Работа посвящена современным возможностям применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ). Эффективность ИАПФ анализируется в соответствии с результатами крупных, рандомизированных исследований. Эти исследования продемонстрировали позитивное влияние препаратов в отношении сердечно-сосудистых событий, в частности ИАПФ снижали летальность, число случаев развития недостаточности кровообращения, потребность в реваскуляризации, уменьшали частоту ишемических событий, госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и ИМ. Особое внимание уделяется эффективности ИАПФ в зависимости от недифференцированного и избирательного подхода при отборе пациентов для включения в клинические испытания, а также в зависимости от сроков начала терапии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, сердечно-сосудистые события.

The article is devoted to modern perspectives of ACE inhibitor therapy in patients with acute myocardial infarction (AMI). ACE inhibitor efficacy is analyzed, according to the results of large randomized studies. These trials have demonstrated ACE inhibitors' positive effects on cardiovascular event rates. In particular, ACE inhibitors reduced lethality, incidence of heart failure, ischemic events, revascularization, hospitalization due to unstable angina and MI. Varying ACE inhibitors' effectiveness in general vs individual approach to recruiting subjects into clinical trials, and in various therapy start regimens, is emphasized.

Key words: Myocardial infarction, ACE inhibitors, cardiovascular events.

В настоящее время целесообразность назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) больным острым инфарктом миокарда (ОИМ) не вызывает сомнений. Общеизвестен факт, что у пациентов с ОИМ риск летального исхода, развития повторного ИМ и сердечной недостаточности (СН) достаточно высок. Прогноз ОИМ прежде всего определяется размерами некроза и осложнениями. Особое место в терапии ОИМ в плане влияния на ближайший и отдаленный прогнозы занимают ИАПФ.

ИАПФ тормозят процессы ремоделирования миокарда (РМ), запущенные в результате ишемического повреждения сердечной мышцы. Ремоделирование левого желудочка (РЛЖ) подразумевает истончение стенки в зоне некроза, гипертрофию непораженного миокарда, дилатацию камер сердца. В развитии этого процесса важную роль играет местная тканевая ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) сердца, активизирующаяся в первые дни ОИМ. Следует отметить, что активация РААС и симпатoadреналовой системы имеет большое значение в приспособлении миокарда к

новым условиям функционирования, стимулируя раннюю гипертрофию кардиомиоцитов и замещение зоны ИМ рубцовой тканью. Изменение структуры и формы ЛЖ, нейрогормональная активность способствуют нормализации сердечного выброса в первые недели [1]. Однако конечным результатом постинфарктного РМ является прогрессирующая дилатация ЛЖ. Активация РААС вызывает не только гипертрофию кардиомиоцитов, но вазоконстрикцию и задержку жидкости, что играет важную роль в развитии хронической СН (ХСН).

Применение ИАПФ снижает общее периферическое сосудистое сопротивление за счет уменьшения влияния ангиотензина II (АТII) на рецепторы сосудов и увеличения содержания брадикинина, обладающего сосудорасширяющим эффектом. ИАПФ, воздействуя на локальные РААС, препятствуют прогрессированию дилатации ЛЖ и вызывают регресс гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). Результатом этого является уменьшение РМ. Влияя на тканевые РААС в миокарде, ИАПФ оказывают антиаритмическое действие.

ИАПФ, наряду со способностью улучшать эндотелиальную функцию, тормозить рост и пролиферацию гладкомышечных клеток, обладают свойством замедлять миграцию и функцию макрофагов, снижать тромбоцитическую активность посредством предотвращения агрегации тромбоцитов и усиления эндогенного фибринолиза [2].

Сокращая синтез АТII и регулируя артериальное давление (АД), которое является важным компонентом, влияющим на потребление миокардом кислорода, а также обладая антиадренергическим действием и стимулируя синтез брадикинина — одного из мощных вазодилататоров, ИАПФ оказывают антиишемический эффект на миокард [3]. Стимуляция брадикинина также способствует уменьшению зоны некроза.

Таким образом, эффект ИАПФ у больных ОИМ проявляется:

- Действием на процессы РМ;
- Влиянием на ремоделирование сосудов (антиангинальный, антиишемический эффект);
- Снижением тромбообразования;
- Профилактикой развития ХСН;
- Антиаритмическим действием.

По данным ACC/ANA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction — Executive Summary, эффективность терапии ИАПФ высока у пациентов с большим риском, т.е. у больных повторным ИМ, с признаками СН, дисфункцией ЛЖ и тахикардией [4].

Целесообразность применения ИАПФ у больных, перенесших ИМ, с показана в целом ряде рандомизированных, многоцентровых, клинических исследований (таблица 1) [5]. Они могут быть разделены на две группы: первая включает пациентов

с ОИМ, имеющих маркеры высокой летальности, такие как снижение фракции выброса (ФВ) < 40% — SAVE [6], симптомы ХСН — AIRE [7]; дискинезия миокарда — SMILE [8,9]. В этих исследованиях терапия ИАПФ начиналась на 3–16 день с момента развития ИМ и длилась от 1 года до 4 лет.

В исследовании SAVE был включен 2231 больной, наблюдавшийся >42 месяцев; при применении каптоприла по сравнению с плацебо отмечалось значительное снижение смертности с 24,6% до 20,4% [10].

В AIRE принимали участие 2008 пациентов с периодом наблюдения 15 месяцев; зафиксировано достоверное снижение летальности с 23% до 17% [7]; исследование TRACE с участием 1749 больных, лечившихся трандолаприлом и плацебо, в результате 40-месячной терапии продемонстрировало снижение летальности на 22% при использовании трандолаприла [11]. Ссылаясь на вышеуказанные работы, из 1000 леченых пациентов при применении ИАПФ были спасены от 42 до 76 жизней.

Во второй группе исследований (CONSENSUS II, ISIS-4, GISSI-3 и CCS-1), были рандомизированы все пациенты с ОИМ с минимальным систолическим АД (САД) ~ 100 мм рт.ст. и не принимались во внимание факторы риска (ФР) высокой летальности этих больных, в частности, ФВ ЛЖ [12–15]; терапия ИАПФ, начиналась в первые 24–36 часов от момента развития ОИМ, длилась 4–6 недель.

В результате 35-дневного лечения каптоприл по сравнению с плацебо обеспечил 7% пропорциональное снижение летальности (ISIS-4) [13], а при лечении лизиноприлом (GISSI-3) этот показатель составил 12% [14].

В исследовании CONSENSUS II при внутривенном введении ИАПФ в раннем постинфарктном периоде был получен отрицательный результат [12]. В данных работах эффект применения ИАПФ в плане влияния на смертность проявлялся в первые 2 дня.

Следует отметить, что во всех вышеперечисленных исследованиях отмечено снижение числа случаев развития СН и потребности больных в дальнейшей реваскуляризации.

Оценка результатов, полученных в исследованиях AIRE, SAVE, TRACE и SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [16], показала значительное, на 6–8%, снижение случаев повторного ИМ. В результате терапии ИАПФ в течение ~40 месяцев исследования SOLVD и SAVE, независимо друг от друга, продемонстрировали снижение частоты ОИМ у пациентов с документально подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС) и низкой ФВ. На фоне применения эналаприла в SOLVD имело место статистически достоверное снижение частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии.

Таблица 1
Применение ИАПФ у больных ИМ: результаты рандомизированных исследований [5]

Исследования	Критерии включения	Препарат	Период наблюдения	Плацибо		Препарат		Относительный риск смерти (95% ДИ)	P
				N	N (%) умерших	N	N (%) умерших		
Недифференцированный подход									
CONSENSUS II	Все пациенты с адекватным контролем АД	Эналаприлат	6 мес.	3 046	286 (9,4)	3 044	312 (10,2)	1,11 (0,93 - 0,29)	0,26
GISSI-3	Все пациенты с адекватным контролем АД	Лизиноприл	6 мес.	9 460	673 (7,1)	9 435	597 (6,3)	0,88 (0,79 - 0,99)	0,03
ISIS-4	Все пациенты с адекватным контролем АД	Каптоприл	5 недель	29 022	2231 (7,7)	29 028	2 088 (7,2)	0,93 (0,87 - 0,99)	0,02
CCS-1	Все пациенты с адекватным контролем АД	Каптоприл	1 мес.	6 820	654 (9,6)	6 814	617 (9,05)	?	0,3
Избирательный подход									
SAVE	ФВ<40%	Каптоприл	42 мес.	1 116	275 (24,6)	1 115	228 (20,4)	0,21 (0,05 - 0,25)	0,014
AIRE	XCH	Рамирил	15 мес.	992	222 (22,3)	1 014	170 (16,8)	0,27 (0,11 - 0,40)	0,002
TRACE	ФВ<35%	Трандолаприл	24-50 мес.	873	369 (42,3)	876	304 (34,7)	0,78 (0,67 - 0,91)	0,001
SMILE	Передний ИМ без ТЛТ	Зофеноприл	6 недель	784	83 (10,6)	772	55 (7,1)	0,34 (0,08 - 0,54)	0,018

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ТЛТ –тромболитическая терапия; CONSENSUS II –Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II; GISSI-3 –Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’ Infarto; ISIS-4 –Fourth International Study of Infarct Survival; CCS-1 –Chinese Cardiac Study-1; SAVE –The Survival and Ventricular Enlargement study; AIRE –Acute Infarction Ramipil Efficacy study; TRACE –The Trandolapril Cardiac Evaluation study; SMILE –Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation.

Целесообразность раннего начала терапии ИАПФ доказана вышеуказанными крупными исследованиями. Однако вопрос, в какие именно сроки нужно назначать ИАПФ после ОИМ, остается открытым. В исследованиях SAVE, AIRE, TRACE, в которых препараты назначались на 3-16 день ОИМ, наблюдали благоприятный эффект длительной терапии ИАПФ у больных с явной или скрытой постинфарктной дисфункцией ЛЖ. Без дифференцированного подхода раннее назначение ИАПФ после ОИМ может быть рискованным, а иногда опасным [17]. В частности, исследование CONSENSUS II было досрочно прекращено из-за превышения летальности в группе эналаприла над плацебо; в GISSI-3 и CCS-1 отмечено достоверное увеличение риска развития устойчивой гипотонии на фоне лечения ИАПФ; в CCS-1 и ISIS-4 наблюдалось увеличение числа случаев развития кардиогенного шока. Что касается достижения основной цели, анализ больных в исследованиях GISSI-3 и ISIS-4 продемонстрировал лучший эффект препаратов у больных с более выраженной дисфункцией ЛЖ и передним ИМ; при этом большее количество таких больных было спасено в первые сутки заболевания. По-видимому, наиболее целесообразным является назначение ИАПФ в ранние сроки, но после первой стабилизации состояния, которое, как правило, наступает через 24-48 часов.

С точки зрения развития случаев гипотензии при раннем назначении ИАПФ привлекает внимание отечественная работа по оценке развития гипотонии на терапии первой дозой периндоприла 2 мг и эналаприла 2,5 мг у 20 больных ОИМ с ФВ 40%, ранее не получавших указанные препараты [18]. В исследовании оценивался суточный профиль АД на 2-5 день ОИМ на фоне приема первой дозы периндоприла или эналаприла. При мониторинговании АД после назначения первой дозы периндоприла и эналаприла пик антигипертензивного эффекта регистрировался через 3-5 часов после назначения препарата; эффект первой дозы наблюдался у 1 больного в группе периндоприла и у 3 человек в группе эналаприла. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии клинически выраженного нежелательного эффекта гипотонии первой дозы и были подтверждены в отношении периндоприла в многочисленных исследованиях. Отсутствие гипотонии первой дозы периндоприла в отличие от других ИАПФ нельзя объяснить различиями в их способности ингибировать активность АПФ плазмы. Для объяснения таких различий начального снижения АД между различными ИАПФ можно предположить, что присутствует взаимодействие между пролекарственной формой периндоприла и диацидным метаболитом периндоприлата, либо имеет место медленное связывание периндоприлата с АПФ плазмы, либо различное ингибирование брадикинина и метаболизма простагландина.

Необходимо отметить большой научный и практический интерес другой отечественной работы по оценке эффективности ИАПФ в обычной клинической практике у больных ОИМ с СН — «ПРЕСТИЖ» («Оценка эффективности Периндоприла по сравнению с Каптоприлом у больных истртым Инфарктом миокарда с левоЖелудочковой дисфункцией») [19]. Основной целью исследования была оценка эффективности периндоприла по сравнению с каптоприлом у больных ОИМ с левожелудочковой дисфункцией, с ФВ <40%, в условиях повседневной клинической практики. В исследование были включены 125 больных ОИМ с зубцом Q, в течение 24 часов. Исключались пациенты с тяжелой СН со стойкой (> 1 часа) артериальной гипотензией — САД <100 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) <60 мм рт.ст.

Целевая доза периндоприла у больных ОИМ достигалась достоверно быстрее по сравнению с каптоприлом. Существуют убедительные данные, что исходный уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП) имеет большое прогностическое значение: чем выше содержание МНП, тем хуже прогноз и ниже выживаемость [20,21]. В группе периндоприла наблюдали более выраженное снижение концентрации МНП по сравнению с группой каптоприла на 13,5% ($p=0,035$), т.е. отмечали более выраженный терапевтический эффект. На фоне терапии периндоприлом к 6 месяцу нормализовалось содержание МНП (норма — 250 fmol/ml). В группе каптоприла МНП к концу исследования оставался высоким >300 fmol/ml. Таким образом, можно заключить, что у больных, лечившихся каптоприлом, оставался высокий риск смерти, несмотря на то, что они принимали ИАПФ.

Нельзя обойти вниманием одно из крупных исследований PREAMI (Perindopril and Remodelling in elderly with Acute Myocardial Infarction), которое изучало эффективность периндоприла у больных ОИМ в возрасте ≥ 65 лет с сохраненной или незначительно сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ $\geq$ 40%) [22]. Исследование представляет интерес в связи с тем, что до этого в крупных работах речь шла в основном о пациентах <65 лет с систолической дисфункцией. Результаты данной работы должны оценить эффективность применения периндоприла в отношении его влияния на годовичную смертность, госпитализации по поводу СН, РМ ЛЖ по величине конечного диастолического объема. Результаты исследования PREAMI будут представлены на Европейском конгрессе кардиологов в Стокгольме (сентябрь 2005г).

Выводы

- ИАПФ показаны всем больным с явной или скрытой постинфарктной дисфункцией ЛЖ.
- ИАПФ улучшают выживаемость больных с высоким риском развития прогрессирующей дилата-

ции ЛЖ после ИМ: с трансмуральным ИМ передней стенки; не получавшие тромболитических препаратов; больные с повторным ИМ, сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

- Терапию ИАПФ следует начинать с малых доз препаратов под контролем АД; дозы ИАПФ в течение нескольких дней повышают до поддерживающих, не допуская снижения АД < 100 ммрт.ст.
- ИАПФ предупреждают развитие и прогрессирование СН, снижают смертность больных

ИМ. Основным показанием к их назначению являются уменьшение ФВ < 35-40% или наличие клинических признаков СН.

- Наиболее эффективная и безопасная терапия ИАПФ, начатая с 3 дня ОИМ после оценки сократительной способности ЛЖ. Однако не исключена польза от более раннего назначения препаратов больным с высоким риском развития прогрессирующей дилатации ЛЖ при стабильной гемодинамике.

Литература

1. Кириченко А.А. Хроническая застойная сердечная недостаточность у больных после инфаркта миокарда: механизм развития и возможные методы коррекции. ПМЖ. 1998; 6(14): 15-8.
2. Yusuf S, Lonn E. Anti- ischaemic effects of ACE inhibitors: review of current clinical evidence and ongoing clinical trials. Eur Heart J 1998; 19(Suppl J): J36-44.
3. Bertrand ME, Van Belle E. ACE inhibition and coronary artery disease. Medicographia 2001; 23: 27-32.
4. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction - Executive Summary. JACC 2004; 44: 671-719.
5. Mehta RH, Eagle KA. Secondary prevention in acute myocardial infarction. BMJ 1998; 316: 838-42.
6. Pfeffer MA. The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: rationale and perspective. Herz 1993; 18 (Suppl 1): 430-5.
7. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821-8.
8. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The SMILE study: the rationale, design, organization and definition of the objectives. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. Ann Ital Med Int 1993; 8: 230-4.
9. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, SMILE Study Investigators. The effect of angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after acute anterior myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 332: 80-5.
10. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial the SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
11. TRACE Study Group. A clinical trial of angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study. N Engl J Med 1995; 333: 1670-6.
12. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, et al. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). N Engl J Med 1992; 327: 678-84.
13. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS-4. A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995; 346: 669-85.
14. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico: GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994; 343: 1115-22.
15. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13 634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). Lancet 1995; 345: 686-7.
16. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
17. Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Ингибиторы АПФ у больных, перенесших инфаркт миокарда. Сердце 2002; 1(1): 38-40.
18. Александрия Л.Г. Гемодинамический эффект ингибиторов АПФ у больных инфарктом миокарда и его зависимость от генотипических особенностей. Автореф канд мед наук. Москва 2000.
19. Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Глезер М.Г. и др. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование ПРЕСТИЖ (оценка эффективности периндоприла по сравнению с каптоприлом у больных острым инфарктом миокарда с левожелудочковой дисфункцией). Кардиология 2005; 5: 22-9.
20. 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.
21. 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.
22. The PREAMI Investigators. Perindopril and remodelling in elderly with acute myocardial infarction. Cardiovascular Drugs and Therapy 2000; 14: 671-9.

Поступила 03/06-2005