

Место ингибиторов АПФ в комплексном лечении постинфарктной сердечной недостаточности

Согласно результатам статистических исследований, после первого инфаркта миокарда (ИМ) в течение последующих 6 лет 18% мужчин и 35% женщин переносят повторный ИМ.

Больные, перенесшие ИМ, в 8 раз чаще умирают от последующих сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами, не имевшими ИМ в анамнезе. Каждая 8-я смерть в США вызвана сердечной недостаточностью (СН). Статистика Американской ассоциации сердца за 2010 г. свидетельствует о том, что СН является лидирующей причиной госпитализации и смерти; аналогичные данные были получены и в странах Европы. Прямые и косвенные финансовые потери США, связанные с СН, в 2010 г. составили 39,2 млрд долларов. Из этого следует, что, несмотря на успехи медицинской науки в области кардиологии, ИМ и его последствия остаются значимой проблемой и дальнейшее изучение и оптимизация комплексного лечения постинфарктных больных являются актуальными во всем мире.

14 апреля в ходе круглого стола, состоявшегося в рамках I научно-практической конференции Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности «Хроническая сердечная недостаточность как мультидисциплинарная проблема: практические аспекты», был представлен доклад **научного руководителя отдела инфаркта миокарда и восстановительного лечения Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Валентина Александровича Шумакова**, посвященный ведению пациентов с СН.

— Опубликованные в августе 2010 г. статистические данные, обобщенные за 3 года работы (2002-2004) нескольких больниц Швеции, показали, что в течение 3 лет после перенесенного ИМ были госпитализированы 11,5% больных в возрасте 35-64 года и 28% — в возрасте 65-84 года с диагнозом СН. При наличии сопутствующих заболеваний частота госпитализации была выше у больных после инсульта (37%), с сахарным диабетом (76%), фибрилляцией предсердий (80%).

Согласно данным Европейского обзора по острому коронарному синдрому (Euro Heart Survey, 2009), включавшего данные европейских реестров ACS-I и ACS-II и «среза» за 2009 г., частота назначения оптимальной медикаментозной терапии, которая включает β-блокаторы, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), статины, увеличилась на протяжении 2001-2009 гг.: назначения статинов — с 50% (ACS-I) до 92% (Snapshot), клопидогреля — с 32 до 93% соответственно. Назначение медикаментозной терапии при выписке из больницы выглядело следующим образом: аспирин — в 90% случаев, β-блокаторы — в 83%, ИАПФ — в 61%, статины — в 79%, клопидогрель — в 56%.

Хотелось бы еще раз напомнить, что в соответствии с последними рекомендациями Европейского общества кардиологов при лечении ИМ необходимо назначать такие группы препаратов: антиагреганты/антикоагулянты; β-блокаторы и ИАПФ — всем пациентам независимо от артериального давления и функции левого желудочка (ЛЖ) при отсутствии противопоказаний; блокаторы рецепторов ангиотензина II — при переносимости ИАПФ; статины — всем больным в отсутствие противопоказаний независимо от уровня холестерина, как можно ранее, с целью достижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности <100 мг/дл.

Особое место в комплексном лечении ИМ занимают ИАПФ. Известно, что в формировании осложнений после ИМ ведущую роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), работа которой зависит, в частности, от активности АПФ. Под влиянием последнего происходит трансформация ангиотензина I в ангиотензин II, который является ключевым гормоном РААС и одним из главных стрессорных факторов. В то же время действие АПФ проявляется в ускорении процесса разрушения брадикинина и инактивации всей каллекреин-кининовой системы. Недаром второе название АПФ — кининаза II. Таким образом, АПФ усиливает прессорное, антидиуретическое и пролиферативное влияние и одновременно ослабляет процессы вазодилатации, антипролиферации и диуреза.

Позиция АПФ крайне важна, поскольку его блокада с помощью ИАПФ сулит двойной терапевтический выигрыш: уменьшение синтеза ангиотензина II и защиту от разрушения брадикинина.

Благодаря уникальному механизму действия, воздействующему на ключевые моменты развития целого ряда заболеваний, ИАПФ признаны одним из основных средств лечения болезней сердечно-сосудистой системы в целом и хронической СН (ХСН) в частности.

Антиишемические эффекты ИАПФ складываются из целого ряда взаимосвязанных процессов: влияния на гемодинамику (периферической и коронарной вазодилатации); нейроэндокринных эффектов за счет модуляции симпатической нервной системы; улучшения эндотелиальной функции; антиатерогенного эффекта в результате предупреждения гиперплазии интимы и пролиферации гладкомышечных клеток; антипролиферативной активности в отношении сердечной мышцы, что приводит к сдерживанию ремоделирования после ИМ; антитромботической активности за счет повышения фибринолитической активности, ингибирования тромбоцитарной активности, повышения уровня и активности простагландина I₂; предупреждения гибернации миокарда; антиаритмического эффекта, особенно в отношении реперфузионных аритмий.

Все перечисленные эффекты свойственны периндоприлу — одному из препаратов группы ИАПФ, доказавшему свою эффективность в крупных международных исследованиях.

Так, в исследовании ASCOT было показано преимущество комбинации амлодипин/периндоприл по сравнению с традиционной комбинацией β-блокатор/диуретик при лечении пациентов с АГ. При лечении амлодипином/периндоприлом смертность от сердечно-сосудистых заболеваний уменьшилась на 24% по сравнению с группой больных, получавших атенолол/бендрофлуметиазид, общая смертность — на 11%, количество случаев инсульта — на 23%, всех коронарных событий — на 16% и впервые возникшего диабета — на 30%.

По результатам исследования ASCOT комбинация β-блокатора и диуретика в настоящее время не рекомендуется к практическому применению как вызывающая достоверно большее количество новых случаев сахарного диабета.

! Следует отметить, что между препаратами группы ИАПФ имеются индивидуальные отличия в эффективности, которые

можно увидеть, проанализировав результаты нескольких наиболее значимых исследований — HOPE, EUROPA, PEACE, QUIET. Только при использовании рамиприла и периндоприла в исследованиях HOPE и EUROPA соответственно удалось достичь значительного уменьшения риска по основным первичным точкам.

Исследование EUROPA — крупномасштабный проект (в 24 странах Европы), в котором изучалась возможность предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и смерти с помощью периндоприла у больных с верифицированной стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Исследовалась гипотеза: может ли присоединение 8 мг периндоприла к современной терапии стабильной ИБС в течение 4 лет уменьшить риск развития комбинированной конечной точки (первичная цель) — смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца с успешно проведенной сердечной реанимацией.

Выбор длительнодействующего ИАПФ периндоприла для изучения влияния на течение стабильной ИБС в исследовании EUROPA объясняется тем, что препарат обладает доказанной эффективностью при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, среди которых АГ и СН. Под влиянием периндоприла исход болезни улучшался во всех возрастных группах независимо от наличия или отсутствия АГ, сахарного диабета, перенесенного в прошлом ИМ. Лечение периндоприлом ассоциировалось со значительным снижением риска развития первичной конечной точки на 20%.

Заслуживают внимания дополнительные критерии оценки эффективности периндоприла у больных ИБС. Применение этого препарата привело к снижению риска развития фатального и нефатального ИМ на 23,9% (p<0,001) и риска развития ХСН на 39,2% (p=0,002). За время наблюдения только у 63 (1,0%) больных появились клинические признаки СН, при этом общая смертность уменьшилась на 11%, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности — на 39%. Уже на этапе включения в исследование было отмечено снижение артериального давления в среднем с 138/82 до 128/78 мм рт. ст.

В исследовании EUROPA была продемонстрирована хорошая переносимость периндоприла в дозе 8 мг. Через 3 года 81% больных в группе ИАПФ и 84% пациентов в группе плацебо продолжали принимать предписанный препарат. Специфические побочные действия, такие как кашель, гипотония, повышение уровня креатинина в крови, регистрировались редко.

Таким образом, лечение 50 больных периндоприлом в дозе 8 мг в течение 4 лет предупреждает развитие одного неблагоприятного сердечно-сосудистого события. В клиническом плане это означает целесообразность назначения на длительный срок периндоприла всем больным с диагнозом ИБС независимо от возраста, наличия/отсутствия стенокардии и других факторов сердечно-сосудистого риска, а также независимо от функционального состояния ЛЖ (при отсутствии противопоказаний).

В другом крупном исследовании — PREAMI — было показано положительное влияние периндоприла на процессы ремоделирования миокарда у пациентов, перенесших ИМ. У 1252 пациентов (средний возраст 73 года, среднее значений фракции выброса 59%), рандомизированных на группы терапии периндоприлом (4-8 мг/сут) и плацебо, через 12 мес лечения выявлено снижение риска развития



В.А. Шумаков

суммарной конечной точки (смерть, госпитализация по поводу СН и ремоделирование сердца) на 38% и замедление процесса сердечного ремоделирования на 46%. Положительное действие периндоприла в отношении ремоделирования сердца отмечено во всех исходно определенных подгруппах пациентов. Исследование PREAMI показало, что, во-первых, у пожилых пациентов, перенесших ИМ, даже при правильном лечении постепенно происходит ремоделирование миокарда; во-вторых, ИАПФ периндоприл в дозе 8 мг/сут может его предотвратить. Так, в исследовании было показано отчетливое снижение темпа ремоделирования ЛЖ после ИМ на 64% на фоне приема периндоприла.

В собственных исследованиях мы также изучали действие периндоприла (препарата Пренесса, KRKA) на различные патогенетические процессы, проходящие в организме у больных ИБС. Нами было изучено влияние периндоприла на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Как известно, ПОЛ связано с интенсивностью развития атеросклероза.

При первом обследовании интенсивность ПОЛ (определялась по уровню малонового диальдегида) у пациентов с ИМ на 277% превышала норму. Проводимая терапия способствовала ее уменьшению к 3-му месяцу терапии на 15% (p>0,05) и к 6-му — на 36% (p<0,01). Снижение интенсивности ПОЛ сопровождалось повышением уровня каталазы на 19% (p<0,01) и 26% (p<0,01) соответственно.

Повышение активности системного воспаления и интенсификация ПОЛ способствуют проатерогенной модификации липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Так, содержание модифицированных липопротеинов низкой плотности после их инкубации с плазмой при первом обследовании на 221% превышало норму с последующим уменьшением на 29% (p<0,05) и 42% (p<0,05) соответственно. Содержание триглицеридов в макрофагах после их инкубации с плазмой при первом обследовании в 10 раз превышало норму со снижением к 3-му месяцу лечения на 33% (p<0,05) и к 6-му — на 49% (p<0,05). Кроме того, отмечалось восстановление эндотелиальной функции (эндотелийзависимая вазодилатация) в динамике на протяжении 6 мес, уменьшение уровня гликозилированного гемоглобина, существенное увеличение фракции выброса уже на 3-м месяце постинфарктного периода, в то время как в контрольной группе изменений не отмечалось либо они были недостоверны, а по некоторым показателям определялось ухудшение.

Таким образом, можно с уверенностью говорить о благоприятном влиянии периндоприла на эндотелиальную дисфункцию, процессы апоптоза и атерогенеза, о наличии у препарата кардио-, вазо-, церебро-, ренопротекторных свойств. В крупных клинических исследованиях было доказано улучшение прогноза при лечении этим препаратом пациентов с хронической ИБС, острым коронарным синдромом, АГ, ХСН, сахарным диабетом, хронической болезнью почек и постинсультными состояниями.

Подготовил Владимир Савченко

