

Обзоры

УДК 616-08:616-005.4

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при инфаркте миокарда и вторичной профилактике ишемической болезни сердца**К.Г. Адамян, А.Б. Наргизян, Л.Р. Тумасян***Отделение недостаточности сердца НИИ кардиологии
0044, Ереван, ул. П.Севака, 5*

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, ангиотензинпревращающий фермент

Внедрение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в лечебную практику стало одним из важнейших достижений кардиологии последних десятилетий. Одним из этапов клинического применения этого класса препаратов явилось проведение серии крупных многоцентровых исследований по изучению возможностей ингибиторов АПФ в отношении вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС). Существенный практический интерес ингибиторы АПФ могут представлять и в терапии острой сердечной недостаточности, являющейся одним из главных осложнений инфаркта миокарда в первые часы от начала заболевания. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы наступает в течение первых 72 часов от начала инфаркта миокарда (ИМ) и имеет место практически у всех больных. Активируются как циркулирующее, так и локальное тканевое звено данной системы, при этом если активность ангиотензина II, ренина и альдостерона в плазме периферической крови к моменту выписки больного из стационара, как правило, приходит к норме, то активность тканевых систем, напротив, повышается, особенно при обширном поражении миокарда [56]. Более отдаленным, но не менее грозным осложнением перенесенного ИМ является ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), через его дилатацию и уменьшение сократительной способности миокарда, приводящее к развитию сердечной недостаточности, а ингибиторы АПФ, снижая пред- и постнагрузку на сердце, существенно подавляют этот процесс. Вместе с тем, несмотря на вполне очевидную необходимость раннего применения при остром ИМ, ингибиторы АПФ могут вызывать осложнения, в первую очередь гипотензию, и способствовать ухудшению коронарной перфузии, что и явилось основанием для оценки

их безопасности и эффективности в крупномасштабных рандомизированных исследованиях у таких больных [30,59].

Первое исследование по неселективному применению ингибитора АПФ в остром периоде ИМ CONSENSUS II (Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study, 1992), в котором больным в течение первых 24 часов внутривенно вводился эналаприлат, а через 6 часов после инфузии назначался перорально эналаприл в постепенно возрастающей суточной дозе с 5 мг до 20 мг к 5-му дню инфаркта, было досрочно приостановлено в связи с недостоверным увеличением относительного риска смерти на 9% в основной группе, причем среди женщин и пациентов старше 70 лет увеличение риска смертности оказалось еще выше (соответственно 18 и 21%). Ретроспективный анализ показал, что смертность увеличивалась у тех больных, у которых первая доза эналаприла приводила к снижению систолического давления ниже 90 мм рт. ст. Эналаприл улучшал прогноз жизни и достоверно снижал частоту осложнений у больных с ИМ с зубцом Q, но существенно не влиял на исход инфарктов без зубца Q [30,47].

В исследовании CATS (Captopril and Thrombolysis Study, 1994) назначение каптоприла через 6 часов после возникновения ангинозного приступа в возрастающей дозе от 6,25 мг до 50 мг в сутки больным с впервые возникшим ИМ передней локализации, которым проводилась тромболитическая терапия стрептокиназой, приводило в течение 12 месяцев к достоверно меньшему числу ишемических осложнений по сравнению с группой плацебо (соответственно 82 и 52; $p=0,015$), хотя в первые три месяца достоверных различий не наблюдалось. В первые три месяца даже отмечалась тенденция несколько большей смертности в группе каптоприла, однако абсолютное число смертей было низким для адекватного сравнения (9 в группе каптоприла и 6 в группе плацебо). Очень раннее назначение каптоприла после ИМ существенно снижало частоту ранней дилатации и прогрессирования сердечной недостаточности, кроме того на фоне каптоприла было достоверно меньше случаев ускоренного идиовентрикулярного ритма и пароксизмов желудочковой тахикардии, чем при назначении плацебо [26].

В исследовании FAMIS (Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study, 1998) 143 больным с острым ИМ передней локализации, которым в первые 6 часов от начала симптомов инфаркта проводилась фибринолитическая терапия, в первые 9 часов от начала болевого синдрома к обычной терапии, включающей бета-блокатор и аспирин, добавлялся ингибитор АПФ фозиноприл в дозе 5 мг, через 24 часа эта же доза препарата повторялась и далее удваивалась до целевой дозы 20 мг в сутки. Другие 142 больных дополнительно к базовой терапии получали плацебо. У больных с исходно сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ фозиноприл достоверно лучше плацебо предотвращал прогрессирование дилатации ЛЖ ($P=0,05$). Вместе с тем через 3 месяца терапии

смертность в группе фозиноприла составила 8,4%, что было значительно выше, чем в группе плацебо (5,2%), что стало причиной отказа от применения препарата и далее все больные получали только базовую терапию. Через 2 года наблюдения общая смертность в группе больных, которые ранее получали фозиноприл, составила 14,5, а в группе больных, которые ранее получали плацебо, – 14,1%, хотя комбинированная конечная точка, включающая смертность и развитие умеренной и тяжелой сердечной недостаточности составила 18 и 27% соответственно ($p=0,04$) [7,8]. К сожалению, фозиноприл еще в одном исследовании, на этот раз у больных с ХСН II или III функционального класса, оказался, хотя и недостоверно, хуже плацебо. В исследовании FEST (Fosinopril Efficacy/Safety Trial, 1995) через 3 месяца лечения смертность в группе фозиноприла составила 3%, тогда как в группе плацебо – 2% (разница недостоверна), хотя в группе фозиноприла достоверно снизились потребность в диуретиках, а также число госпитализаций [18].

Первым селективным исследованием был SAVE (Survival and Ventricular Enlargement Trial, 1992) у больных с низкой ФВ ЛЖ без клинических признаков сердечной недостаточности. Назначение каптоприла в суточной дозе 18,75–37,5 мг с последующим увеличением до 75 мг, а при отсутствии побочных эффектов – до 150 мг, или плацебо, начиная с 3-16-го дня от начала заболевания. Было выявлено достоверное снижение относительного риска (ОР) общей смертности на 19% ($P=0,019$), сердечно-сосудистой смертности – 21, развития тяжелой сердечной недостаточности – 37, повторного инфаркта миокарда – на 25% [36].

В исследовании AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy, 1993 г.) больным с признаками сердечной недостаточности в остром периоде ИМ между вторым и девятым днями от начала заболевания назначали рамиприл в суточной дозе 5 мг в течение первых двух дней, затем 10 мг или плацебо. При наблюдении в среднем в течение 15 месяцев было выявлено достоверное снижение ОР смерти под влиянием рамиприла на 27% в первые 30 дней и на 20% на протяжении всего периода наблюдения. Вместе с тем частота развития инсультов или реинфарктов в группе рамиприла была такой же, как в группе плацебо. Проведенная ранее тромболитическая терапия не оказывала существенного влияния на эффективность терапии рамиприлом [13,49].

В дальнейшем, в ретроспективном контролируемом исследовании AIREX (AIRE Extension study, 1997), была изучена выживаемость больных через 3 года после окончания исследования AIRE. В группе больных, которые ранее в исследовании AIRE получали плацебо, общая смертность составила 38,9%, а в группе больных, получавших рамиприл, только 27,5%, что обусловило статистически достоверное снижение ОР смерти на 36% [24].

Неселективное исследование GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico, 1994) оценивало эффективность лизиноприла в остром периоде ИМ, назначаемого в первые 24 часа от начала заболевания в суточной дозе 5 мг с последующим ее увеличением до 10 мг. В течение 6 недель наблюдения смертность в группе больных, получавших лизиноприл, составила 6,4%, а в контрольной группе — 7,2% (степень достоверности различия не указана). После 6 недель лизиноприл согласно протоколу был отменен. При наблюдении за больными в течение 6 месяцев комбинированная точка смертности и развития тяжелой желудочковой дисфункции составила 18,1% в группе больных, которые ранее получали лизиноприл, и 19,3% в группе плацебо ($p=0,03$) [21,22].

В исследовании ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival, 1994) изучалась сравнительная эффективность изосорбида мононитрата, сульфата магния, каптоприла и плацебо у больных с острым ИМ. При месячной терапии каптоприлом было выявлено достоверное снижение ОР смерти примерно на 7% ($p=0,02$) в группе каптоприла по сравнению с группой плацебо, при преимущественной эффективности каптоприла у пациентов с ИМ передней локализации и у больных старше 70 лет [25].

Вместе с тем сравнение эффективности каптоприла и эналаприла у больных с острым ИМ, проведенное в исследовании PRACTICAL (Placebo-controlled, Randomized, ACE inhibitor, Comparative Trial in Cardiac Infarction and LV function, 1994), показало, что выживаемость больных в течение 90 дней и 12 месяцев достоверно улучшалась только в группе эналаприла, хотя оба тестируемых ингибитора АПФ существенно увеличивали ФВ и замедляли дилатацию ЛЖ [20].

В селективном исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation, 1995) у больных с острым ИМ передней локализации без предшествующей тромболитической терапии в первые 24 часа от начала заболевания назначался зофеноприл в дозе 7,5 мг с дальнейшим повышением суточной дозы до 15-30 мг в течение 6 недель, по истечении которых больные не должны были принимать никаких ингибиторов АПФ. Эффективность терапии оценивалась через 6 недель и через 1 год. Шестинедельная терапия зофеноприлом недостоверно снижала общую смертность на 25, смертность от прогрессирования сердечной недостаточности на 31 и число случаев внезапной смерти на 63%. Риск развития тяжелой сердечной недостаточности достоверно снижался за 6 недель на 46%. По результатам годичного наблюдения выявлено достоверное снижение общей смертности на 29% в группе пациентов, получавших зофеноприл, при наибольшей эффективности применения зофеноприла у больных повторным ИМ, а также у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом [1]. Недавно был проведен ретроспективный анализ эффективности раннего назначения

зофеноприла в подгруппе больных с ИМ без элевации сегмента ST, включенных в исследование SMILE. Из общей популяции (1556 больных) 526 (33,8%) имели ИМ передней стенки без элевации сегмента ST и рандомизированно получали зофеноприл (253 больных) или плацебо (273 больных) в течение 6 недель. Первичная конечная точка включала смертность и развитие сердечной недостаточности. Вторичными конечными точками были тяжелая застойная сердечная недостаточность и одногодичная смертность. У больных с ИМ без элевации сегмента ST шестинедельная терапия зофеноприлом достоверно снижала первичную конечную точку (снижение ОР на 65%, $p=0,003$) и частоту развития тяжелой застойной сердечной недостаточности (снижение ОР на 84%, $p=0,006$). Под влиянием зофеноприла также существенно снижалась одногодичная смертность (снижение ОР на 43%, $p=0,036$) [6].

В дальнейшем в многоцентровом двойном слепом с параллельными группами исследовании SMILE-2 (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2, 2003) было проведено сравнение эффективности и безопасности зофеноприла и лизиноприла у 1024 больных с острым ИМ, которым проводилась тромболитическая терапия. Больные были рандомизированы в группы зофеноприла (30-60 мг в день) и лизиноприла (5-10 мг в день), которые назначались не позднее 12 часов после тромболитической терапии в течение 42 дней. Шестинедельная смертность была примерно одинаковой в обеих группах: 3,2 в группе зофеноприла и 4,0% в группе лизиноприла ($p=0,38$). Не было также отмечено существенных различий между зофеноприлом и лизиноприлом в плане развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений [5].

Исследование TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation, 1995) включало в себя больных после перенесенного ИМ с ФВ 35% и менее, которым на 3-7-й день от начала заболевания назначался ингибитор АПФ трандолаприл в начальной дозе 0,5 мг с последующим увеличением суточной дозы до 4 мг. При наблюдении в среднем в течение 26 месяцев выявлено снижение относительных рисков общей смертности на 22% ($p=0,001$), сердечно-сосудистой смертности – 25 и внезапной смерти – 24%, хотя риск развития повторных ИМ под влиянием трандолаприла не уменьшался. В этом исследовании только 44% больных получали тромболитическую терапию [29]. Интересно, что наблюдение за больными, включенными в исследование TRACE, продолжалось 10-12 лет и выявило достоверное снижение общей смертности (ОР 0,89, $p=0,03$); частоты госпитализаций по всем причинам (ОР 0,92, $p<0,001$) и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (ОР 0,95, $p=0,047$), включая застойную сердечную недостаточность (ОР 0,85, $p<0,001$) в группе больных, получавших трандолаприл, по сравнению с группой плацебо [9].

В исследовании CCS-I (Chinese Cardiac Study, 1995) больным в

течение 36 часов от начала ИМ назначался каптоприл в начальной дозе 6,25 мг с дальнейшим увеличением суточной дозы до 37,5 мг. За 4 недели наблюдения смертность в группе каптоприла составила 9,1, в группе плацебо – 9,7%, при этом в подгруппе больных с ИМ передней локализации смертность в группе каптоприла оказалась достоверно ниже, чем в группе плацебо (8,6% по сравнению с 10,2%, $p=0,02$). Комбинированная конечная точка, включавшая смерть и развитие сердечной недостаточности, также была достоверно меньше в группе каптоприла (21,5% по сравнению с 23,1%, $p=0,02$) [11,12].

Еще в одном исследовании каптоприла (Shanghai Second Prevention of Acute Myocardial Infarction Trial, 1996) в группе ингибитора АПФ внутригоспитальная смертность составила 7% по сравнению с 18% в группе плацебо ($p<0,05$), отмечалось также достоверное снижение смертности в течение 21-22 месяцев наблюдения, хотя по числу реинфарктов или нарушений сердечного ритма группы не различались [43,44].

В немецком исследовании ECCE (Effects of Captopril on Cardiopulmonary Exercise Parameters Study, 1997) в группе больных острым ИМ, получавших в течение 4 недель каптоприл, смертность составила 2, в группе плацебо – 3, а комбинированная конечная точка, включавшая смерть и симптомную сердечную недостаточность, – соответственно 6,7 и 17,3% ($p=0,03$) [28].

В двух плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях изучалось влияние ингибиторов АПФ на процессы ремоделирования ЛЖ в течение 3 - 4 месяцев после острого ИМ. Исследование CAPTIN (The Captopril plus Tissue plasminogen activator after Myocardial Infarction) не выявило существенного превентивного эффекта раннего назначения каптоприла на ремоделирование ЛЖ у больных с ИМ передней локализации, у которых проводилась тромболитическая терапия альтеплазой [17]. Однако в исследовании SPIRIT (The Salvage from Perindopril in Reperfused Infarction Trial) периндоприл благотворно влиял на процессы ремоделирования в подгруппе больных с острым ИМ передней локализации и обширным поражением миокарда даже после успешной реперфузии, подтвержденной ангиографически [41]. Влияние периндоприла на смертность, частоту госпитализации по причине сердечной недостаточности и ремоделирование сердца у больных старше 65 лет с острым ИМ и ФВ ЛЖ равной или превышающей 40% было изучено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PREAMI (Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction, 2000) [2]. Исследование включило пожилых пациентов (средний возраст 73 года) со средней ФВ ЛЖ 59%, которые на 7-20-й день (в среднем на 11-й день) после острого ИМ дополнительно к основной терапии получали периндоприл в суточной дозе 4 мг в течение первого месяца и далее 8 мг в последующие

11 месяцев или плацебо. Периндоприл достоверно снизил ОР комбинированной конечной точки, включавшей смерть, госпитализацию по причине сердечной недостаточности и сердечное ремоделирование, на 38% ($p < 0,001$). Исследование PREAMI выявило, что даже у больных, у которых после ИМ сохранялась нормальная функция ЛЖ, происходит прогрессирующее ремоделирование сердца, а периндоприл значимо (на 64%, $P < 0,001$) предотвращал такое ремоделирование.

Вместе с тем, по данным недавно завершившегося многоцентрового, рандомизированного, двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования PEP-CHF (The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure, 2006), не было выявлено статистически значимого благотворного влияния периндоприла по сравнению с плацебо на долгосрочную заболеваемость и смертность больных сердечной недостаточностью с сохранной ФВ ЛЖ (40-50%). В начальный период все больные получали тестовую дозу периндоприла в 2 мг и затем рандомизировались в группы плацебо (426 больных) или периндоприла 4 мг (424 больных). Первичная конечная точка исследования включала общую смертность и незапланированную госпитализацию по причине сердечной недостаточности. Вторичные конечные точки включали каждый из компонентов первичной точки в отдельности, а также сердечно-сосудистую смертность, ухудшение сердечной недостаточности, требующее либо госпитализации, либо увеличения дозы диуретика, число госпитальных дней по сердечно-сосудистой причине, число госпитальных дней по любой причине, изменение функционального класса NYHA от исходного к концу первого года. Средняя продолжительность наблюдения составила 26,2 месяца, в течение которых первичной конечной точки достигли 107 больных (25,1%) из группы плацебо и 100 больных (23,6%) из группы периндоприла [отношение шансов 0,92; 95%, доверительный интервал (ДИ) от 0,70 до 1,21; $p = 0,545$], то есть имело место недостоверное снижение ОР в группе периндоприла всего на 8% по сравнению с группой плацебо. Анализ результатов, полученных к концу первого года, показал, что первичной конечной точки к этому периоду достигли 65 больных из группы плацебо (15,3%) и 46 больных из группы периндоприла (10,8%), и, таким образом, снижение ОР составило 31%, однако и в этом случае не была достигнута статистическая достоверность ($p = 0,055$). Более того, такое снижение первичной конечной точки было достигнуто за счет достоверного уменьшения на 37% ОР госпитализации по причине сердечной недостаточности ($p = 0,033$), а одногодичная смертность в группах периндоприла и плацебо практически не различалась: соответственно 4,01 и 4,46%. Из всех вторичных конечных точек только функциональный класс NYHA достоверно улучшался к концу первого года под влиянием периндоприла ($p < 0,030$) [14].

В целом мета-анализы исследований GISSI-3, ISIS-4, SAVE, TRACE

и других показали, что прием ингибиторов АПФ ассоциируется с достоверным снижением смертности и уменьшением частоты реинфарктов. Например, согласно сравнительно недавнему мета-анализу исследований SAVE, TRACE и AIRE, отсроченное (после стабилизации гемодинамики) назначение ингибиторов АПФ в период острого ИМ и последующий их прием в течение нескольких лет сопровождается высокодостоверным ($p=0,000001$) снижением частоты летальных исходов (соответствующим спасению 44 условных жизней на 1000 пациентов) и высокодостоверным ($p=0,0004$) уменьшением частоты реинфарктов, выражающимся в спасении 20 условных жизней на 1000 больных [33].

При уточнении возможных механизмов благоприятного влияния ингибиторов АПФ на патогенетические механизмы ИБС были получены убедительные клинические доказательства их способности улучшать функцию эндотелия, блокировать на разных уровнях механизмы атерогенеза, ишемии и тромбообразования как за счет подавления эффектов ангиотензина II, так и за счет реализации эффектов, обусловленных увеличением выработки оксида азота.

Наличие потенциально благоприятных эффектов ингибиторов АПФ в отношении их возможного влияния на ход развития процессов ремоделирования ЛЖ и тромбообразования явилось основой их применения у больных после ИМ в комплексе постоянно пополняющейся базовой терапии.

Если в рекомендациях 1990 года Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АСС/АНА) по лечению больных с острым ИМ ингибиторы АПФ даже не упоминались [23], то уже в рекомендациях 1996 года было отмечено, что ранняя, в течение первых 24 часов от начала заболевания, терапия ингибитором АПФ показана больным с острым ИМ с элевацией сегмента ST в двух или более передних прекардиальных отведениях или с клиническими признаками сердечной недостаточности в отсутствие значимой гипотензии или противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ, а также больным с ИМ и ФВ ЛЖ менее 40% или больным с клинически выраженной сердечной недостаточностью в связи с систолической дисфункцией после перенесенного ИМ [42]. В дальнейшем в рекомендациях АНА/АСС 2001 года по предотвращению сердечных приступов и смерти у больных с атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы была определена необходимость назначения ингибиторов АПФ всем больным, перенесшим ИМ, и уже обсуждалась необходимость назначения ингибиторов АПФ каждому больному с ИБС [45]. Согласно консенсусу 2004 года экспертного совета Европейского общества кардиологов по применению ингибиторов АПФ, препараты этого класса должны назначаться в первые 24 часа при остром ИМ больным с высоким риском (наличие сердечной недостаточности, дисфункции ЛЖ, при отсутствии реперфузии, при больших размерах ин-

фаркта) как лечебное вмешательство класса I с достаточным доказательством и всеобщим соглашением, так как оно полезно и эффективно, при уровне доказанности A, подтвержденном в нескольких рандомизированных клинических исследованиях или мета-анализах. Ингибиторы АПФ должны также назначаться больным с развившимся ИМ и после перенесенного инфаркта при клинически явной сердечной недостаточности или асимптомной дисфункции левого желудочка (вмешательство класса I с уровнем доказанности A), у больных с диабетом или другими факторами риска (вмешательство класса I с уровнем доказанности A). Как показание класса I при уровне доказанности A рассматривается применение ингибиторов АПФ для предотвращения внезапной сердечной смерти у больных с дисфункцией ЛЖ или хронической сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда. Длительное применение ингибиторов АПФ у больных без сердечной недостаточности благотворно у больных с известной сердечно-сосудистой болезнью или диабетом и некоторыми факторами риска (вмешательство класса I с уровнем доказанности A) [51]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2003 года по лечению острого ИМ с подъемом сегмента ST в качестве вмешательства класса IIa с уровнем доказанности A представлено назначение ингибитора АПФ в первый день всем больным, у которых нет противопоказаний к этому классу препаратов, и как вмешательство класса I с уровнем доказанности A – больным с высоким риском [53]. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов 2004 года по лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST уже после перевода больных из блока интенсивной терапии в кардиологическое отделение, необходимо рассмотреть вопрос о применении ингибиторов АПФ с учетом их определенной роли во вторичной профилактике острого коронарного синдрома [57]. В рекомендациях 2004 года АСС/АНА по лечению больных с ИМ с элевацией сегмента ST как вмешательство класса I с уровнем доказанности A установлено, что ингибиторы АПФ должны назначаться перорально в период восстановления после ИМ с элевацией сегмента ST всем больным, которые хорошо переносят препараты этого класса, и такое лечение должно проводиться в течение длительного времени [3]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2006 года по лечению стабильной стенокардии с целью улучшения прогноза больных как вмешательство класса I с уровнем доказанности A рекомендуется назначение ингибиторов АПФ всем больным с сопутствующими показаниями к их назначению, такими как наличие гипертонии, сердечной недостаточности, дисфункции ЛЖ, перенесенного ИМ с дисфункцией ЛЖ или диабета, и как вмешательство класса IIa с уровнем доказанности B – всем больным со стенокардией и доказанной ИБС [52].

Многие терапевтические эффекты ингибиторов АПФ являются типичными для всего этого класса препаратов, однако химическая

структура разных ингибиторов АПФ различна, что обуславливает важные фармакодинамические и фармакокинетические свойства, присущие только отдельным представителям класса. Основными особенностями этих препаратов являются различный гемодинамический эффект и длительность действия, разная способность уменьшать уровень ангиотензина II в плазме крови и тканях, связанная с различной силой и избирательностью связывания с АПФ и отдельными его доменами и с различной тканевой селективностью, различная степень увеличения концентрации брадикинина и оксида азота в плазме крови и различная степень подавления активности симпатической нервной системы.

Предположение о том, что среди достаточно большого числа различных ингибиторов АПФ препараты, обладающие высоким сродством с тканевым АПФ, могут оказаться особенно эффективными при состояниях, не сопровождающихся явной активацией ренин-ангиотензиновой системы (например, при стабильной ИБС без нарушения функционального состояния ЛЖ), было проверено в нескольких многоцентровых исследованиях эффективности ингибиторов АПФ в отношении вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф у больных с повышенным риском последних и отсутствием сердечной недостаточности.

В масштабном исследовании HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, 2000), проведенном в 129 исследовательских центрах Канады, 27 центрах США, 76 центрах 14 западноевропейских стран, 30 центрах Аргентины и Бразилии и 5 центрах Мексики, был рандомизирован 9541 больной (в том числе 2480 женщин) с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф (перенесенный ИМ, стенокардия, клинически выраженный периферический атеросклероз, сахарный диабет I или II типа в сочетании с заболеванием сердечно-сосудистой системы или одним из таких факторов риска, как "мягкая" гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, микроальбуминурия). Ранее ИМ переносило большинство пациентов, включенных в это исследование. Больным назначались ингибитор АПФ рамиприл, витамин E в дозе 400 МЕ или плацебо.

Первоначально планировалось продолжить наблюдение за больными в среднем 3,5 года, но до окончания этого срока было решено продлить наблюдение за больными до 5 лет для обеспечения достижения полного эффекта терапии. Однако уже в марте 1999 года Комитет по мониторингованию принял решение приостановить исследование в связи с полученными бесспорными доказательствами благотворности рамиприла. Таким образом, длительность терапии составила в среднем 4,5 года. Первичной конечной точкой исследования была суммарная частота ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистой причины, каждый из этих исходов был также проанализирован в отдельности. Общая смертность, необходимость реваскуляризации, госпитализация по поводу

нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности, осложнения, связанные с диабетом, составили вторичные конечные точки исследования.

Первичной конечной точки исследования достигли 651 больной в группе рамиприла (14%) и 826 больных (17,8%) в группе плацебо, что явилось отражением снижения абсолютного риска сердечно-сосудистых осложнений на 3,8% или статистически высокодостоверного снижения суммарного ОР на 22% ($p < 0,001$). Лечение рамиприлом привело к снижению сердечно-сосудистой смертности на 25% ($p < 0,001$), риска ИМ на 20% ($p < 0,001$) и риска первичного инсульта на 31% ($p < 0,001$). Рамиприл достоверно на 16% ($p < 0,005$) снизил также общую смертность. Было отмечено снижение риска развития сердечной недостаточности ($p < 0,001$), реваскуляризации ($p < 0,002$) и макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета ($p < 0,03$), а также снижение на 31% ($p < 0,001$) частоты новых случаев сахарного диабета [55]. Рамиприл снизил частоту комбинированной конечной точки по сердечной недостаточности, включавшей смерть от прогрессирования сердечной недостаточности, необходимость госпитализаций по причине сердечной недостаточности и развитие новых случаев сердечной недостаточности, на 23% ($p < 0,001$) [4]. Положительный эффект рамиприла не зависел от пола пациентов, наличия или отсутствия диабета, наличия или отсутствия сердечно-сосудистой патологии, возраста больных (моложе или старше 65 лет), наличия или отсутствия исходной гипертензии, наличия или отсутствия микроальбуминурии. Эффективность рамиприла была зафиксирована у больных как с ИБС, так и при ее отсутствии, как у больных, перенесших ИМ и без него, у больных с документированной ФВ 40% и более ($p < 0,001$), и не зависела от того принимали ли больные аспирин или другие антиагреганты, бета-блокаторы, антилипидемические или антигипертензивные препараты в период рандомизации. Фактически длительно действующий ингибитор АПФ рамиприл снижал частоту смерти, развития ИМ, инсульта, необходимость реваскуляризации, частоту развития остановки сердца, сердечной недостаточности, осложнений диабета и появления новых случаев диабета у широкого спектра больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Лечение рамиприлом 1000 больных в течение четырех лет позволило предотвратить примерно 150 осложнений у 70 больных [55]. Впечатляющие результаты исследования NOPE позволили АНА включить его в десятку лучших исследований 1999 года. Следует отметить, что рамиприл применяли в высокой дозе 10 мг, но, несмотря на это, в исследовании NOPE было отмечено значительно меньшее снижение АД, чем в других исследованиях с рамиприлом. Существенное снижение риска сердечно-сосудистых катастроф было расценено как следствие собственно вазопротекторного действия ингибитора АПФ. Подтверждением данного вывода явились результаты

прямого измерения толщины интимо-медийного слоя сонных артерий у больных из исследования HOPE, в отдельном субисследовании SECURE (The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E). По этим данным, под влиянием рамиприла наблюдали достоверное дозозависимое и независимое от степени снижения АД уменьшение прогрессирования атеросклероза (снижение риска на 33% по сравнению с группой плацебо) [31].

В небольшом датском исследовании APRES (The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study, 2000) оценивалась эффективность рамиприла по сравнению с плацебо после реваскуляризации у больных с предоперационной стабильной стенокардией и асимптомной умеренной дисфункцией ЛЖ. В течение периода наблюдения в среднем 33 месяца было выявлено снижение ОП сердечной смерти на 86% ($p=0,032$) и снижение риска по конечным точкам, включавшим сердечную смерть, развитие острого ИМ или клинически выраженной сердечной недостаточности на 58% ($p=0,031$), сердечную смерть или развитие острого ИМ – на 78% ($p=0,034$), сердечную смерть или развитие клинически выраженной сердечной недостаточности – на 61% ($p=0,024$) [27].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании PART-2 (Prevention of Atherosclerosis with Ramipril Trial-2, 2000) были изучены эффекты рамиприла в дозе 5 (17% больных) или 10 мг (83% больных) на каротидный атеросклероз и гипертрофию ЛЖ у больных с атеросклерозом коронарных, церебральных или периферических артерий. Рамиприл не влиял на каротидный атеросклероз у больных с коронарным или иным артериальным окклюзивным поражением, однако уменьшал массу ЛЖ. В течение 4 лет наблюдения ОП развития конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых причин и частоту госпитализаций в связи с развитием больших сердечно-сосудистых осложнений, составил 0,95, при этом отмечалась тенденция понижения сердечно-сосудистой смертности (ОП–0,45) и частоты больших коронарных осложнений (ОП–0,66) в группе рамиприла [32].

В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, 2001), посвященном изучению возможностей диуретика индапамида и ингибитора АПФ периндоприла в профилактике повторных мозговых инсультов, анализ сердечных исходов показал снижение на 38% ОП развития нефатального ИМ, на 26% – сердечной недостаточности и на 26% – развития больших коронарных осложнений в группе больных, терапия которых включала комбинирование индапамида с периндоприлом [39,40].

В крупномасштабном исследовании EUROPA (The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease, 2003), проведенном в 24 странах Европы, лечение периндоприлом

привело к существенному снижению комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ и реанимированная остановка сердца, $p=0,0003$) [19].

Следует отметить, что по ходу проведения исследования EUROPA имело место изменение протокола. Ко времени окончания первоначально предполагаемой длительности исследования (более, чем через 4 года после начала включения больных) была изменена первичная конечная точка. Первичная конечная точка первоначально определялась как комбинация общей смертности, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии и остановки сердца с успешной реанимацией. Изменения в протоколе исследования были продиктованы следующими причинами. Во-первых, в клиническую практику были введены новые методы, которые позволили увеличить чувствительность и точность выявления ИМ у больных с острым коронарным синдромом.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов, все больные с повышенным уровнем маркеров миокардиального некроза (МВ фракция креатинкиназы, сердечные тропонины Т или I) должны рассматриваться как больные с ИМ и должны отделяться от больных с нестабильной стенокардией без некроза миокарда. Поэтому нестабильная стенокардия была исключена из первичной конечной точки. В связи с этим, однако, нельзя не согласиться с мнением, что остается неясным как были ретроспективно использованы новые рекомендации, появившиеся в конце 2002 года, в исследовании, включение в которое началось в 1997 году. Среди тех больных, у которых для диагностики использовалось определение креатинкиназы, могло быть существенно меньшее число инфарктов и больше случаев нестабильной стенокардии, чем среди больных, у которых определялся уровень тропонинов [58]. Во-вторых, вклад сердечно-сосудистой смертности в общую смертность в популяции исследования оказался меньше, чем ожидалось, поэтому вместо общей смертности в первичную конечную точку была включена сердечно-сосудистая смертность, а первоначальная конечная точка исследования была сохранена как первая вторичная конечная точка. В связи с новой первичной конечной точкой было необходимо накопление определенного числа событий, поэтому продолжительность исследования была увеличена на 1 год.

В группе периндоприла 488 больных (8%) достигли первичной конечной точки по сравнению с 603 (9,9%) больными в группе плацебо, что отражает снижение абсолютного риска на 1,9% или снижение ОР на 20% ($p=0,0003$). Благотворный эффект периндоприла начал проявляться к концу первого года (недостойное снижение ОР на 10%; $p=0,35$), постепенно возрастал и был последовательным во всех возрастных подгруппах у больных с и без гипертонии, сахарного диабета или ранее перенесенного ИМ, а также у больных, получающих ли-

пидснижающую терапию и бета-блокаторы. По сравнению с плацебо лечение периндоприлом приводило к снижению практически всех вторичных конечных точек, однако по ряду точек изменения были недостоверными. В частности, имело место небольшое, но достоверное снижение на 14% первой вторичной конечной точки, включавшей общую смертность, нефатальный ИМ, нестабильную стенокардию и реанимированную остановку сердца ($p=0,0009$). Госпитализация по поводу сердечной недостаточности при лечении периндоприлом уменьшалась на 39% ($p=0,002$). Вместе с тем на частоту случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний периндоприл достоверного действия не оказал. Кроме того, назначение периндоприла не повлияло и на риск возникновения инсультов. Доза периндоприла 8 мг один раз в день, использованная в этом исследовании, в целом хорошо переносилась, однако у 7% больных возникла необходимость снижения дозы с 8 до 4 мг. Специфические побочные эффекты, такие как кашель, гипотензия или патологическое повышение уровня креатинина, были нечасты [19].

В многоцентровом рандомизированном исследовании CAMELOT (Comparison of Amlodipine Versus Enalapril to Limit Occurences of Thrombosis, 2004), проведенном в США, Канаде и Европе, изучалось влияние препаратов с гипотензивным действием амлодипина и эналаприла в сравнении с плацебо на частоту развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных ИБС и нормальным уровнем артериального давления. В анамнезе у 4% больных имелся инсульт, у 18 – диабет, у 8 – стабильная стенокардия IV функционального класса, 38% больных перенесли ранее инфаркт миокарда, 28 подвергались ангиопластике или стентированию, а 8% – аорто-коронарному шунтированию (АКШ). Через 2 года наблюдения первичная конечная точка, включавшая частоту развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них, существенно не различалась в группах эналаприла и плацебо (соответственно 20,2 и 23,1%; $p=0,16$). Более того, имела место тенденция недостоверно большей смертности в группе больных, которые получали эналаприл: общая смертность составила 1,2 в группе эналаприла и 0,9% в группе плацебо ($p=0,67$), а сердечно-сосудистая смертность – соответственно 0,7 и 0,3% ($p=0,16$) [35]. В другом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании SCAT (Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial, 2000) у больных с ИБС было изучено влияние липидснижающей терапии симвастатином и ингибирования АПФ эналаприлом в отдельности и в комбинации по сравнению с плацебо на прогрессирование или регрессию ИБС. В течение периода наблюдения в среднем 47,8 месяцев в подгруппе больных, получавших эналаприл, у меньшего числа пациентов, чем в подгруппе плацебо, достигалась комбинированная конечная точка, включавшая смерть, развитие ИМ и инсульта (16

по сравнению с 30, $p=0,043$), однако по общей смертности подгруппы не различались, кроме того, эналаприл не улучшал показатели количественной коронарной ангиограммы больных [48].

В многоцентровом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании QUIET (The Quinapril Ischemic Event Trial, 2001) у больных с ИБС ингибитор АПФ квинаприл в суточной дозе 20 мг в течение 27 месяцев не влиял на частоту комбинированной первичной клинической конечной точки (хотя имело место недостоверное снижение ОР на 13%) или на прогрессирование коронарного атеросклероза. Сердечная смерть имела место у 1,5% больных в группе плацебо и у 1,4% больных в группе квинаприла, развитие нефатального ИМ – у 4,6 и 4,1% больных, АКШ было проведено у 11,9 и 13,2% больных, а ангиопластика – у 26,6 и 25,4% больных соответственно [38]. Возможно, однако, что если бы это исследование включило большее число больных и продолжалось более 2 лет, могла бы быть достигнута статистическая достоверность.

В рандомизированном слепом исследовании IMAGINE (The Ischemia Management with Accupril post bypass Graft via Inhibition of angiotensin coNverting Enzyme, 2005), проведенном в 57 центрах Бельгии, Канады, Франции и Нидерландов, было изучено влияние ингибитора АПФ квинаприла (аккуприл) на краткосрочные и долгосрочные исходы после АКШ у 2553 больных с нормальной функцией ЛЖ. Аккуприл назначался на 7-10 день после АКШ, доза титровалась до 40 мг в день и лечение продолжалось в течение 12 месяцев. Первичная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смертность, реанимированную остановку сердца, развитие нефатального ИМ, необходимость коронарной реваскуляризации, госпитализации по причине нестабильной стенокардии, документированную стенокардию, не требующую госпитализации, инсульт и сердечную недостаточность, требующую госпитализации, была выше в группе квинаприла, чем в группе плацебо ($ОР=1,15$; $p=0,224$). Следует отметить наличие относительно низкого риска у больных, включенных в исследование, например, ИМ ранее переносили только 39% больных, а сахарный диабет имелся у 10%. Кроме того, высокая доза аккуприла привела к развитию большого числа гипотензий (12%) и кашля (21%). Пока недостаточно ясно, обусловлены ли такие отрицательные результаты с квинаприлом отсутствием у ингибиторов АПФ эффекта класса в отношении вторичной профилактики ИБС [54]. Имеется мнение, что большинство ранних осложнений после АКШ связаны с хирургической техникой, на которую ингибиторы АПФ не могут оказать влияния. Кроме того, многие хирурги считают, что низкое АД связано с ранним закрытием шунтов, поэтому не рекомендуют назначение ингибиторов АПФ в ранний период (по крайней мере в первые 7-10 дней) после АКШ без наличия четких показаний [10].

В целом, два крупных исследования HOPE и EUROPA показали,

что ингибиторы АПФ могут снижать частоту сосудистых осложнений у больных без сердечной недостаточности. Расчеты показали, что для предупреждения одного события в год, входившего в первичную конечную точку исследования EUROPA (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, реанимированная остановка сердца), необходимо ежегодно лечить 221 больного, отвечающего критериям включения в это исследование. Столько же таких больных нужно лечить, чтобы предупредить событие, входившее в первичную конечную точку HOPE (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт). Для того же, чтобы предупредить одно событие в год у больных, отвечающих критериям включения в HOPE, нужно ежегодно лечить рамиприлом 117 человек, т.е. почти вдвое меньше [58]. Однако из исследований HOPE и EUROPA не исключались больные с систолической дисфункцией ЛЖ, что послужило основанием проведения еще одного крупного исследования.

Многоцентровое исследование PEACE (The Prevention of Events with ACE inhibition, 2004) было проведено в 187 центрах Канады, Италии, Пуэрто-Рико и США с целью определения способности ингибитора АПФ трандолаприла снижать риск сосудистых осложнений не только у больных без клинических признаков сердечной недостаточности, но и без асимптомной систолической дисфункции ЛЖ. В этом рандомизированном двойном слепом исследовании больные старше 50 лет с доказанной стабильной ИБС принимали плацебо или трандолаприл в дозе 4 мг в день. Из исследования исключались больные с ФВ ЛЖ ниже 40% или креатинином сыворотки больше 177 ммоль/л. Больные включались в исследование после двухнедельной фазы определения толерантности к 2 мг трандолаприла. По первоначальному замыслу предполагалось рандомизировать более 14000 больных с первичной конечной точкой смерти или развития ИМ. В связи с недостаточным набором больных первичная конечная точка была расширена и включила коронарную реваскуляризацию, и это увеличение частоты исходов позволило ограничиться набором 8290 больных. Средний период наблюдения составил 4,8 лет. Средний возраст включенных в исследование больных был равен 64 годам, 54% из них ранее переносили ИМ, диабет имел место только у 17% больных. 90% больных получали аспирин, 70% – липидснижающие препараты, 60% – бета-блокаторы, 72% больных ранее подвергались реваскуляризации, 19% больных первая или повторная реваскуляризация проводилась в период участия в исследовании.

Трандолаприл не снизил достоверно ни первичную конечную точку, ни планировавшиеся вторичные конечные точки. В группе трандолаприла по сравнению с группой плацебо было отмечено только на 6 смертей меньше. Достоверно лучше в группе трандолаприла оказались только частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (на 19%, $p=0,048$) и комбинированная частота госпитализаций

и смерти в связи с сердечной недостаточностью (на 24%, $p=0,018$). Результаты исследования PEACE были расценены как нейтральные [50]. Обращает на себя внимание, однако, что доверительные интервалы, отграничивающие умеренные эффекты ингибитора АПФ на одинаковые конечные точки во всех трех исследованиях частично перекрываются. Действительно, в отношении наиболее строгой конечной точки – общей смертности – относительная и абсолютная благотворность в исследованиях PEACE (11 и 0,9% соответственно), EUROPA (11 и 0,8%) и HOPE (16 и 1,8%) была примерно одинаковой.

Можно отметить наличие ряда существенных предпосылок к нейтральному результату исследования PEACE. У больных, включенных в это исследование, проводилось более интенсивное лечение факторов риска, чем в исследованиях HOPE и EUROPA. Так, в исследовании PEACE антилипидемические препараты исходно принимали 70% больных, тогда как в исследовании HOPE – только 29 и в исследовании EUROPA – 56%. Более того, 72% больных до включения в исследование PEACE подвергались коронарной реваскуляризации, по сравнению с 54 в EUROPA и 40% в HOPE. Поэтому не являлось неожиданным, что при более интенсивном лечении ИБС и модификации факторов риска, в исследовании PEACE в группе больных, получавших плацебо, побочные сердечно-сосудистые исходы были существенно ниже, чем в исследованиях EUROPA и HOPE. Действительно, в группах плацебо смертность от сердечно-сосудистых причин в общей структуре смертности составляла 63% в HOPE, 59% в EUROPA и только 47% в PEACE, а для сравнения можно указать, что в общей популяции этот показатель равен 35%. Более того, несмотря на доказанность наличия ИБС у больных, включенных в исследование PEACE, и анамнеза перенесенного ИМ у 55% из них, годовичная смертность от всех причин в этом исследовании составила 1,6%, что сопоставимо с тем же показателем в общей популяции.

Вышеизложенное явилось предпосылкой предположения, что именно существенно низкий риск больных, включенных в исследование PEACE, обусловил нейтральное действие трандолаприла. Косвенным подтверждением такого заключения может служить недавний анализ результатов PEACE в подгруппах больных с более высоким риском. Например, если в целом средняя скорость клубочковой фильтрации составляла 77,6 мг/мл/1,73 кв.м, то у 16,3% больных этот показатель был меньше чем 60 мг/мл/1,73 кв.м. И именно у больных со сниженной функцией почек трандолаприл достоверно снижал общую смертность на 27% ($p=0,02$) по сравнению с плацебо [46]. Кроме того, фактически большинство больных в исследовании PEACE принимало статины, а, как показали исследования TREND [34] и QUIET [38], у больных с ИБС без дисфункции ЛЖ ингибитор АПФ квинаприл был эффективен только при повышенных концентрациях холестерина липопротеидов

низкой плотности. Возможно также, что могли бы быть эффективными более высокие дозы трандолаприла, учитывая тот факт, что в исследованиях EUROPA и HOPE применялись именно высокие дозы ингибиторов АПФ. Еще одно существенное отличие исследования PEACE от исследований HOPE и EUROPA обусловлено выбором первичной конечной точки исследования. Третьей составляющей первичной конечной точки (наряду с твердыми: кардиоваскулярная смертность и развитие нефатального ИМ) в исследовании по трандолаприлу была выбрана коронарная реваскуляризация, представляющая собой в отличие от инсульта в HOPE и реанимированной остановки сердца в EUROPA, не твердую точку, а мягкую, во многом зависящую от субъективных решений, связанных с медицинской практикой конкретного учреждения. Вместе с тем, хотя в исследовании TRACE трандолаприл достоверно снижал смертность и не может считаться неэффективным, нельзя исключить и возможность того, что не все ингибиторы АПФ эффективны в одинаковой степени и их эффективность у больных без дисфункции ЛЖ модифицируется различной липофильностью или другими неидентифицированными факторами [37].

Недавно были представлены два новых мета-анализа применения ингибиторов АПФ у больных с ИБС без систолической дисфункции ЛЖ или сердечной недостаточности. В один из мета-анализов было включено 7 клинических исследований сроком не менее 2 лет (среднее время наблюдения $\pm$ 4,4 года), объединивших 33960 больных ИБС без систолической дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности. Пять из этих исследований включали только больных с документированной ИБС; одно — больных с документированной ИБС (80%) или лиц с диабетом и как минимум одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска; одно — лиц с ИБС и транзиторной ишемической атакой или перемежающейся хромотой в анамнезе. Оказалось, что по сравнению с плацебо, ингибиторы АПФ достоверно снижали риск общей смертности [отношение шансов (ОШ) 0,86; 95% ДИ от 0,79 до 0,93], сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,81; 95% ДИ от 0,73 до 0,90), ИМ (ОШ 0,82; 95% ДИ от 0,75 до 0,89) и инсульта (ОШ 0,77; 95% ДИ от 0,66 до 0,88). Также снижались и другие конечные точки, включающие реанимированную остановку сердца, риск реваскуляризации миокарда, и госпитализации из-за сердечной недостаточности. Авторы пришли к выводу, что ингибиторы АПФ снижают общую смертность и частоту крупных сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС без систолической дисфункции ЛЖ или сердечной недостаточностью [16].

Другой мета-анализ объединил данные 29805 больных с атеросклерозом, но без систолической дисфункции ЛЖ или сердечной недостаточности, которые участвовали в исследованиях HOPE, EUROPA и PEACE. Выяснилось, что за 4,5 года наблюдения ингибиторы АПФ по

сравнению с плацебо достоверно снижали общую смертность (7,8% против 8,9%, ОШ 0,86; 95% ДИ от 0,79 до 0,94, $p=0,0004$), сердечно-сосудистую смертность (4,3% против 5,2%, $p=0,0002$), частоту нефатального инфаркта миокарда (5,3% против 6,4%, ОШ 0,82; 95% ДИ от 0,75 до 0,91, $p=0,0001$) и инсульта (2,2% против 2,8%, ОШ 0,77; 95% ДИ от 0,66 до 0,89, $p=0,0004$). Аналогичные результаты были отмечены относительно сердечной недостаточности (2,1% против 2,7%, ОШ 0,77; 95% ДИ от 0,67 до 0,90, $p=0,0007$) и АКШ (6,0% против 6,9%, ОШ 0,87; 95% ДИ от 0,79 до 0,96, $p=0,0036$), но не для ангиопластики (7,4 против 7,6, ОШ 0,97; 95% ДИ от 0,89 до 1,06, $p=0,481$). В целом, на каждую тысячу пациентов, получавших ингибиторы АПФ 4,5 года, у 21 больного были предотвращены сердечно-сосудистые события. В пяти других исследованиях, включавших больных с систолической дисфункцией ЛЖ (SOLVD-P, AIRE, SAVE, SOLVD-T, TRACE), трехлетняя терапия ингибиторами АПФ у каждой тысячи больных предотвратила сердечно-сосудистые события у 50. Авторы мета-анализа считают, что вопрос применения ингибиторов АПФ должен быть рассмотрен у каждого больного с атеросклерозом [15].

Хотя считается, что все ингибиторы АПФ примерно одинаково эффективны, при выборе конкретного препарата целесообразно выбирать тот, который был изучен в аналогичной ситуации и для которого известны эффективные дозы. Не может быть причин для использования препарата, который у определенной категории больных не изучался, если есть конкретный препарат, эффективность которого для данного контингента больных доказана. С этой позиции по крайней мере для двух ингибиторов АПФ – рамиприла и периндоприла – эффективность в плане вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС, в том числе у больных, перенесших ИМ, доказана и определены эффективные дозы. С удовлетворением можно отметить, что оба ингибитора АПФ – и рамиприл («Хартил» компании «Эгис») и периндоприл («Престариум» компании «Сервье») зарегистрированы в Армении и доступны в широкой аптечной сети.

Поступила 30.11.07

Անգիոտենզին վերակերպող ֆերմենտի արգելակիչների կիրառումը սրտամկանի ինֆարկտի և սրտի իշեմիկ հիվանդության երկրորդային կանխարգելման ժամանակ

Կ.Գ.Աղամյան, Ա.Բ.Նարգիզյան, Լ.Ռ.Թումասյան

Ներկայացված են համաշխարհային գրականության տվյալները սրտամկանի ինֆարկտի և սրտի իշեմիկ հիվանդության երկրորդային կանխարգելման ժամանակ անգիոտենզին վերակերպող ֆերմենտի արգելակիչների կիրառման վերաբերյալ:

The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in myocardial infarction and for secondary prevention of ischemic heart disease

K.G. Adamyan, A.B. Nargizyan, L.R. Toumasyan

The presented data concern the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of acute myocardial infarction and secondary prevention of ischemic heart disease.

Литература

1. Ambrossioni E., Borghi C., Magnani B. et al. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction, *NEJM*, 1995; 332:80.
2. Anonymous. PREAMI: Perindopril and remodelling in elderly with acute myocardial infarction: study rationale and design, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2000; 14:671.
3. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction), *JACC* 2004; 44: E1.
4. Arnold J.M.O., Yusuf S., Young J. et al. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study, *Circulation*, 2003; 107:1284.
5. Borghi C., Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study, *Am. Heart J.*, 2003; 145: 80.
6. Borghi C., Bacchelli S., Degli Esposti D., Ambrosioni E. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction, *Am. Heart J.*, 2006; 152: 470.
7. Borghi C., Marino P., Zardini P. et al. Post acute myocardial infarction: The Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS), *Am. J. Hypertens.*, 1997; 10 (Part 2):247S.
8. Borghi C., Marino P., Zardini P. et al. Short- and long-term effects of early fosinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study. FAMIS Working Party, *Am. Heart J.*, 1998; 136:213.
9. Buch P., Rasmussen S., Abildstrom S.Z. et al. The long-term impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and hospital admissions in patients with left ventricular dysfunction after a myocardial infarction: follow-up to 12 years, *Eur. Heart J.*, 2004; 26:145.
10. Canadian Local-Thought Leader Perspectives in Cardiology. ACE Inhibitors for the Treatment of Coronary Artery Disease: A Canadian Local-Thought Leader Perspective From Martin Myers, MD. Posted 10/26/2005. www.medscape.com.
11. Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 14,962 patients with suspected acute myocardial infarction: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial, *Chin. Med. J.*, 1997; 110:834.
12. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-I), *Lancet*, 1995; 345:686.
13. Cleland J.G., Erhardt L., Murray G. et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators, *Eur. Heart J.*, 1997; 18:41.

14. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study, *Eur. Heart J.*, 2006, Sep. 8; [Epub ahead of print].
15. Dagenais G.R., Pogue J., Fox K., Simoons M.L., Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials, *Lancet*, 2006; 368(9535):581.
16. Danchin N., Cucherat M., Thuillez C., MD et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients With Coronary Artery Disease and Absence of Heart Failure or Left Ventricular Systolic Dysfunction. An Overview of Long-term Randomized Controlled Trials, *Arch. Intern. Med.*, 2006; 166:787.
17. De Kam P.J., Voors A.A., van den Berg M.P. et al. Effect of very early angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular dilation after myocardial infarction in patients receiving thrombolysis: result of meta-analysis of 845 patients, FAMIS, CAPTIN and CATS Investigators, *JACC* 2000; 36:2047.
18. Erhardt L., MacLean A., Ilgenfritz J. et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure, *Eur. Heart J.*, 1995;16:1892.
19. Fox K.M. EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study), *Lancet*, 2003;362:782.
20. Foy S.G., Crozier I.G., Turner J.G. et al. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the "PRACTICAL" study), *Am. J. Cardiol.*, 1994; 73:1180.
21. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial, *JACC*, 1996; 27:337.
22. 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.
23. Gunnar R.M., Bourdillon P.D., Dixon D.W. et al. ACC/AHA guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (subcommittee to develop guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction), *Circulation*, 1990; 82: 664.
24. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) study, *Lancet*, 1997; 349:1493.
25. 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 infection, *Lancet*, 1994;345:669.
26. Kingma J.H., van Gilst W.H., Peels K.H. et al. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS), *Eur. Heart J.*, 1994; 15:898.
27. Kjoller-Hansen L., Steffensen R., Grande P. The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study (APRES), *JACC*, 2000; 35:881.
28. Kleber F.X., Sabin G.V., Winter U.J. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in preventing remodeling and development of heart failure after acute myocardial infarction: results of the German multicenter study of the effects of captopril on cardiopulmonary exercise parameters (ECCE), *Am. J. Cardiol.*, 1997; 80(3A):4.
29. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group., *NEJM* 1995; 333:1670.
30. Latini R., Maggioni A.P. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction. Summary of evidence from clinical trials, *Circulation*, 1995; 92:313-27.
31. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE), *Circulation*, 2001;103:919.

32. MacMahon S., Sharpe N., Gamble G. et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril, JACC, 2000; 36:438.
33. Maggioni A.P. ACE inhibitor treatment after myocardial infarction, Eur. Heart J., 1999; 19(Suppl.Q):7.
34. Mancini G.B., Henry G.C., Macay C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease, Circulation, 2004; 94:258.
35. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: A randomized controlled trial, JAMA, 2004; 292:2217.
36. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. 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, NEJM, 1992; 327:669.
37. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction — may they rest in peace? NEJM, 2004; 351:2115.
38. Pitt B., O'Neill B., Feldman R. et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function, Am. J. Cardiol., 2001; 87:1058.
39. PROGRESS Collaborative Group. Effect of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease, Eur. Heart J., 2003; 24:475.
40. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack, Lancet, 2001; 358:1033.
41. Renkin J. Clinical benefit of angiotensin converting enzyme inhibition after acute myocardial infarction: myocardial reperfusion revisited, J. Hypertens., Suppl., 1996; 14:S15.
42. Ryan T.J., Anderson J.L., Antman E.M. et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary. Circulation, 1996; 94:2341.
43. Shen W., Li M., Gong L. Beneficial effects of captopril on prognosis in patients with acute myocardial infarction. Shanghai Secondary Prevention of Acute Myocardial Infarction Study Group, Chin. Med. J., 1996; 109:588.
44. Shen W., Li M., Hu H. et al. Cardiac protection by long-term treatment with captopril in patients with acute myocardial infarction, Chin. Med. J., 1998; 111:139.
45. Smith S.C. Jr, Blair S.N., Bonow R.O. et al. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 Update. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology, Circulation, 2001; 104:1577.
46. Solomon S.D., Rice M.M., Jablonski K. et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial, Circulation, 2006; 114:26.
47. Swedberg E., Held P., Kjeksus J. et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS-II), NEJM, 1992; 327:678.
48. Teo K.K., Burton J.R., Buller C.E. et al. Long term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The SCAT trial, Circulation, 2000; 102:1748.
49. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence heart failure, Lancet, 1993; 342:821.
50. The PEACE trial investigators. Angiotensin converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease, NEJM, 2004; 351:2058.

51. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease, Eur. Heart J., 2004; 25:1454.
52. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text, Eur. Heart J., 2006.
53. Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A. et al. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, Eur. Heart J., 2003; 24:28.
54. Van Gilst W.H., Warnica J.W., Baillot R. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function Ischemia Management with Accupril post-bypass graft via inhibition of angiotensin-converting enzyme (IMAC-INE) compared with the other major trials in coronary artery disease, Am. Heart J., 2006; 51: 1240.
55. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, NEJM, 2000; 342:145.
56. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция), М., 2002.
57. Грацианский Н.А. Рекомендации ВНОК «Лечение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ» 2004 года. Краткое изложение, Сердце, 2005; 2, с. 93.
58. Грацианский Н.А. Уменьшение риска осложнений атеросклеротических заболеваний сосудов - очевидно эффект класса ингибиторов ангиотензин превращающего фермента. Результаты EUROPA дополнили данные HOPE. Сайт Центра атеросклероза. Htm.
59. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Ромашкин А.В. Безопасность и эффективность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в остром периоде инфаркта миокарда, Российский кардиологический журнал, 1998; N 1.