

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: КОГДА НАЧИНАТЬ ТЕРАПИЮ И КАКОЙ ПРЕПАРАТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ?

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при остром инфаркте миокарда: когда начинать терапию и какой препарат использовать?

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Рассматриваются результаты исследований, в которых использовались разные схемы назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при остром инфаркте миокарда. Обсуждаются причины неоднозначных результатов, полученных в этих исследованиях. Высказывается точка зрения о том, что разные ингибиторы АПФ могут обладать неодинаковой эффективностью и безопасностью при остром инфаркте миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, эффективность, безопасность.

РФК 2007;3:68–71

Angiotensin converting enzyme inhibitors in acute myocardial infarction: when to start therapy and which drug to use?

S. Y. Martsevich, S. N. Tolpygina

State Research center of preventive medicine of Roszdrav, Moscow

Data of studies devoted to application of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in acute myocardial infarction are reviewed. The reasons of ambiguous results are discussed. A point of view that different ACE inhibitors may have the various efficacy and safety in patients with acute myocardial infarction is suggested.

Keywords: myocardial infarction, angiotensin converting enzyme inhibitors, efficacy, safety.

Rational Pharmacother. Card. 2007;3:68–71

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – одни из самых часто назначаемых на сегодняшний день препаратов в кардиологии. Они способны снижать риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и за счет этого продлевать жизнь больных. Такое их действие было, в первую очередь, доказано для больных с хронической сердечной недостаточностью. Несколько позже была продемонстрирована эффективность иАПФ у больных, перенесших инфаркт миокарда, а впоследствии – и у больных хронической ишемической болезнью сердца.

Способность иАПФ влиять на течение острого инфаркта миокарда была впервые продемонстрирована в эксперименте в 1982 г [1]. Было показано, что применение иАПФ у анестезированных собак уменьшает пред- и посленагрузку, увеличивает коронарный кровоток (в том числе в зоне, пограничной с инфарктной), в результате чего через 6 ч после окклюзии коронарной артерии уменьшаются размеры инфаркта миокарда. Однако в таком же эксперименте на бодрствующих собаках ограничения инфаркта миокарда после применения иАПФ продемонстрировать не удалось. Последующие экспериментальные исследования также давали противоречивые результаты, однако в целом стало понятно, что защитное действие иАПФ тем лучше, чем

больше размеры инфаркта миокарда [2].

Основываясь на результатах экспериментальных и отдельных ограниченных клинических исследований, М. Pfeffer и соавторы разработали протокол рандомизированного контролируемого клинического исследования, в которое включали больных, недавно перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда и имевших нарушения функции левого желудочка (фракцию выброса менее 40%). Это исследование получило название SAVE (Survival And Ventricular Enlargement), в нем через 3–16 дней после начала инфаркта миокарда к терапии добавляли каптоприл или плацебо. Через 42 мес смертность среди больных, получавших каптоприл, составила 20%, а среди больных, получавших плацебо, – 25%. Таким образом, назначение каптоприла способствовало снижению смертности на 19% что оказалось статистически значимым ($p = 0,019$) [3] (см. таблицу).

Исследование SAVE утвердило принцип так называемого селективного отсроченного назначения иАПФ при остром инфаркте миокарда, т.е. назначения этих препаратов только больным высокого риска (в первую очередь, с нарушенной функцией левого желудочка) и не в первые 3 дня заболевания. Необходимость отсроченного назначения иАПФ обосновывалась риском избыточного снижения АД и усугубления ишемии

миокарда под влиянием препарата в период нестабильной гемодинамики.

По аналогичному принципу были построены и 2 других крупных исследования - AIRE (Acute Infarction Evaluation Study) и TRACE (Trandolopril Cardiac Evaluation Study). В исследовании AIRE [4] больным с острым инфарктом миокарда и клиническими признаками сердечной недостаточности через 3-10 дней после появления первых признаков болезни назначали либо рамиприл, либо плацебо. Смертность (в среднем через 15 мес) больных, получавших рамиприл, составила 17%, а больных, получавших плацебо, – 23%. Различия в смертности в 27% было высокодостоверным ($p = 0,002$).

В исследовании TRACE [5] включали больных с фракцией выброса менее 35%, им через 3-7 дней после появления симптомов острого инфаркта миокарда назначали либо трандолаприл, либо плацебо. Через 26 мес показатели смертности составили, соответственно, 35 и 42% (различия в смертности 22%, $p = 0,001$).

Мета-анализ исследований по селективному отсроченному назначению иАПФ показал, что под действием этих препаратов общая смертность снижалась с 29,1 до 23,4% (при среднем периоде наблюдения 2,6 лет). Расчет показал, что на 1000 больных острым инфарктом миокарда ингибиторы АПФ, назначаемые таким образом, предотвращали 57 смертей [6].

Принципиально иным подходом является принцип немедленного неселективного назначения иАПФ, т.е. назначения этих препаратов всем больным острым инфарктом миокарда в самые ранние сроки. Как уже отмечалось, основным доводом против такого подхода был риск тяжелых побочных явлений. Это опасение отчасти подтвердилось в исследовании CONSENSUS-2 (2nd Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study); в этом исследовании [7] больным, поступившим с диагнозом «острый инфаркт миокарда», в течение 24 ч назначали либо эналаприл, либо плацебо, причем начинали с внутривенной инфузии препарата, а затем переходили на прием внутрь. Через 6 мес смертность в группе плацебо составила 10,2%, а в группе лечения – 11,0%, т.е. увеличилась в среднем на 10%, в связи с чем исследование было прервано досрочно. Частота выраженной гипотонии в группе плацебо составила 3%, а в группе лечения – 12%. Неудачу исследования многие авторы объяснили тем, что эналаприл вводился внутривенно, провоцируя этим резкое снижение АД. Исследование CCS-1 (Chinese Cardiac Study), в котором каптоприл назначали в первые 36 ч острого инфаркта миокарда [8], также не выявило влияния этого препарата на общую смертность (см. таблицу).

Два других крупных исследования, в которых использовался принцип немедленного неселективного назначения ингибиторов АПФ, дали более обнадеживающие результаты. В исследовании GISSI-3 (Gruppo Italiano Per

Lo Studio Della Sopravvivenza Nell'Infarto Miocardico) [9] больным, поступавшим с диагнозом острого инфаркта миокарда, в течение 24 ч с момента поступления назначали лизиноприл (начальная доза составляла 2,5-5 мг, затем дозу титровали до 10 мг в день), либо трансдермальный нитроглицерин, либо комбинацию лизиноприла и трансдермального нитроглицерина, либо плацебо. Через 6 нед общая смертность в группе, получавшей лизиноприл, была достоверно меньше, чем в группе, получавшей плацебо (6,3 и 7,1% соответственно), различия в показателях смертности сохранялось через 6 мес.

В исследовании ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) [10] больным с подозрением на инфаркт миокарда в течение 8 ч назначали либо каптоприл (начальная доза составляла 6,25 мг, затем ее постепенно увеличивали до 50 мг 2 раза в день), либо плацебо. Через 5 нед смертность больных, получавших каптоприл, составила 7,19%, а больных, получавших плацебо – 7,69%. Различия оказались статистически значимым, оно сохранялось через 1 год. Интересно, что различия в смертности наблюдались только у больных, перенесших инфаркт миокарда передней локализации.

Таким образом, в исследованиях с немедленным неселективным началом терапии иАПФ при остром инфаркте миокарда (или подозрении на него) было выявлено отсутствие влияния препарата на показатели смертности (CONSENSUS-2 и CCS-1) или снижение смертности было незначительное (но статистически значимое) (исследования GISSI-3 и ISIS-4).

Лишь в одном исследовании – SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) [11] была сделана попытка совместить 2 подхода к назначению иАПФ при остром инфаркте миокарда. В этом исследовании иАПФ зофеноприл назначали в первые 24 ч после появления первых признаков заболевания, но лишь больным высокого риска, к которым относили больных с передним инфарктом миокарда, которым по разным причинам было невозможно провести процедуру тромболизиса. Начальная доза зофеноприла составляла 7,5 мг, затем ее постепенно увеличивали до 30 мг 2 раза в день. Авторы этого исследования сделали вывод о том, что «раннее назначение иАПФ при остром инфаркте миокарда является оправданной стратегией у больных подгрупп высокого риска, особенно у больных с обширным передним инфарктом миокарда» [11].

В определенной степени ответить на вопрос об оптимальных сроках назначения иАПФ при остром инфаркте миокарда могло бы исследование HEART (Healing and Early Afterload Reducing Therapy), ставившее задачу сравнить влияние немедленного (в течение первых суток) и отсроченного (с 14-го дня) назначения рамиприла [12]. Однако набор больных в это исследование был прекращен досрочно (было набрано 352

Исследования, изучавшие влияние разных видов терапии иАПФ при остром инфаркте миокарда [15]

Исследование	Количество включенных пациентов	Используемые препараты	Время от начала ИМ до назначения препарата	Длительность лечения	Смертность, %	% снижения риска смертности (95% ДИ)	Достоверность различий (p)
Немедленное неселективное назначение (в течение 24 часов после инфаркта миокарда)							
CONSENSUS II	6090	Эналаприл	Немедленно, в среднем 15 часов	6 мес.	Плацебо 10,2 Эналаприл 11,0	10% повышение (от 7% снижения до 29% роста)	0,26
GISSI-3	19 394	Лизиноприл	<24 часов	6 нед	Контр. группа 7,1 Лизиноприл 6,3	11 1-20	0,03
ISIS-4	58 050	Каптоприл	<24 часов	35 дней	Плацебо 7,69 Каптоприл 7,19	7 1-13	0,02
CCS-1	13 634	Каптоприл	<36 часов	28 дней	Плацебо 9,59 Каптоприл 9,05		НД
Отсроченное селективное назначение							
SAVE	2231	Каптоприл	3-16 дней (в среднем 11 дней)	42 месяца	Плацебо 25 Каптоприл 20	19 3-32	0,019
AIRE	2006	Рамиприл	3-10 дней (в среднем 5 дней)	в среднем 15 мес., минимум 6 мес.	Плацебо 23 Рамиприл 17	27 11-40	0,002
TRACE	6676	Трандолаприл	3-7 дней	26 мес.	Плацебо 42 Трандолаприл 35	22 9-43	0,001
Немедленное выборочное назначение (в течение 24 ч после инфаркта миокарда)							
SMILE	1556	Зофеноприл	<24 часов	42 дня	Плацебо 6,5 Зофеноприл 4,9	25* (- от 10 до 60%)	НД
				1 год	Плацебо 14,1 Зофеноприл 10,0	29* (- от 6 до 51%)	0,01

* не первичная конечная точка. ДИ – доверительный интервал.

больных вместо запланированных 600) из-за того, что в момент проведения исследования стали известны результаты исследований GISSI-3 и ISIS-4, продемонстрировавшие пользу (хотя и не очень клинически значимую) от раннего назначения иАПФ. В исследовании HEART удалось продемонстрировать лишь то, что немедленное назначение рамиприла относительно безопасно и достоверно лучше (по сравнению с отсроченным назначением) влияет на параметры гемодинамики, оцененные с помощью эхокардиографии.

Существуют различные объяснения неоднозначности полученных результатов в разных исследованиях, использовавших принцип немедленного неселективного назначения иАПФ. Для всех очевидно, однако, что результат этих исследований в целом оказался значительно более скромным (по-видимому, за счет того, что больные высокого риска, получавшие наибольшую пользу от назначения иАПФ, «растворялись» в общей группе больных), чем в исследованиях с селективным подходом к назначению иАПФ. Нельзя исключить, что общий результат ухудшался и из-за побочных дей-

ствий препарата, возникавших в первые дни лечения [13].

Можно предположить также, что определенную роль играл и конкретный препарат. Наилучший результат исследований с немедленным неселективным назначением иАПФ в отношении снижения смертности был получен в исследовании GISSI-3 (снижение общей смертности на 11%), где использовали лизиноприл. Высокая статистическая достоверность, полученная в исследовании ISIS-4, где использовали каптоприл, возможно, объясняется огромным количеством включенных в него больных (более 58 000!). Сам результат этого исследования (смертность 7,69% в группе плацебо и 7,19% в группе каптоприла), с клинической точки зрения, представляется более чем скромным.

Намного более убедительными, с клинической точки зрения, представляются результаты исследования SMILE, где терапия иАПФ начиналась немедленно. Столь существенное снижение смертности (на 29% через 1 год) может объясняться как селекцией больных высокого риска в этом исследовании, получивших наибольшую

шую выгоду от терапии иАПФ, так и особыми свойствами использованного в нем препарата – зофеноприла. Именно исследование SMILE в наибольшей степени доказывает необходимость раннего назначения иАПФ и определяет отраженную в современных рекомендациях по лечению острого инфаркта миокарда (хотя и не всеми поддерживаемую) точку зрения о тактике назначения иАПФ: начинать лечение в течение первых 24 ч при отсутствии противопоказаний и отдавать предпочтение больным высокого риска (класс рекомендаций I [6]).

В пользу точки зрения о различной эффективности и переносимости разных иАПФ при остром инфаркте миокарда свидетельствуют косвенные сравнения результатов разных исследований. Об этом, в частности, свидетельствуют данные о частоте выраженной гипотонии в исследованиях GISSI-3, ISIS-4 и SMILE (правда, критерии выраженной гипотонии в этих исследованиях несколько отличались). Тем не менее, если при отсутствии назначения иАПФ частота выраженной гипотонии была примерно одинаковой (в исследовании GISSI-3, ISIS-4 и SMILE она составляла соответственно 3,7%, 4,8% и 2,7%), то на фоне применения иАПФ она составила 9% (GISSI-3, лизиноприл), 10% (ISIS-4, каптоприл) и 3,8% (SMILE, зофеноприл).

Специально проводившееся с целью сравнения эффективности и переносимости двух ингибиторов АПФ (зофеноприла и лизиноприла) исследование SMILE-2 [14] при остром инфаркте миокарда (правда, критерии включения в это исследование были совершенно иными, чем в исследованиях GISSI-3 и SMILE) не выявило достоверных различий в смертности больных, получавших эти 2 препарата (4,0 % при приеме лизиноприла и 3,2% при приеме зофеноприла). При этом переносимость зофеноприла оказалась несколько лучше, чем лизиноприла: хотя общая частота выраженной гипотонии в 2-х группах отличалась статистически незначимо (11,7% при приеме лизиноприла и 10,9% при приеме зофеноприла), частота выраженной гипотонии, связанной с применением конкретного препарата, оказалась достоверно выше при применении лизиноприла, чем при применении зофеноприла (9,8 и 6,7% соответственно).

На сегодняшний день боле убедительной представляется точка зрения о необходимости максимально раннего назначения иАПФ при остром инфаркте миокарда. Однако такая терапия должна назначаться, главным образом, больным высокого риска (в первую очередь, с обширным передним инфарктом миокарда), не имеющим противопоказаний к назначению иАПФ (выраженной гипотонии, нестабильной гемоди-

намики и пр.). Доза иАПФ при этом должна тщательно титроваться: начинать лечение необходимо с минимальной дозы, затем, при возможности, стараться увеличивать ее до целевой, т.е. той, которая использовалась в крупных рандомизированных исследованиях. С позиций доказательной медицины, не все иАПФ представляются одинаково эффективными и безопасными для немедленного назначения при остром инфаркте миокарда. С нашей точки зрения, круг иАПФ, назначаемых в первые дни острого инфаркта миокарда, следует ограничить зофеноприлом, лизиноприлом и рамиприлом.

Литература

1. Ertl G., Kloner R., Alexander R., Braunwald E. Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 1982;65:40-8.
2. Ertl G. Angiotensin converting enzyme inhibitors in angina and myocardial infarction. What role will they play in the 1990s? *Drugs* 1993;46:209-18.
3. Pfeffer M., Braunwald E., Moye L., 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. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
4. 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.
5. The TRACE Study Group. The TRAndalopril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. *Am J Cardiol.* 1994;73:44C-50C.
6. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2003;24:28-66.
7. Swedberg K., Held P., Kjeldhus J., et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1992;327:678-84.
8. 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.
9. 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.
10. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.
11. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B., Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
12. Pfeffer M., Greaves S., Arnold M. et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:2643-51.
13. Khali M.E., Basher A.W., Brown E.J Jr., Alhaddad I.A. A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients. *J Am. Coll Cardiol* 2001;37:1757-64.
14. Borghi C., Ambrosioni E., SMILE-2 Working Party. 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 J Cardiol* 2003;145:80-7.
15. Ball S., Hall A. Who should be treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors after myocardial infarction? *Am Heart J* 1996;132:244-50.