

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА. О ЧЕМ ГОВОРЯТ ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ?

С.Ю. Марцевич\*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.  
101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента после перенесенного инфаркта миокарда. О чем говорят данные доказательной медицины?**

С.Ю. Марцевич\*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Описываются основные исследования, доказавшие влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) на прогноз жизни больных после инфаркта миокарда (ИМ). Представлены разные тактики назначения ингибиторов АПФ при ИМ. Обсуждаются вопросы, связанные с выбором конкретного ингибитора АПФ.

**Ключевые слова:** рандомизированные клинические исследования, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, инфаркт миокарда.

**РФК 2010;6(5):673-676**

**The use of angiotensin converting enzyme inhibitors after myocardial infarction. What do evidence-based medicine data speak for?**

S.Yu. Martsevich\*

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119991 Russia

The main trails proven angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor effects on the life prognosis after myocardial infarction (MI) are described. Different tactics of ACE inhibitors therapy in post MI patients are presented. Approaches to the choice of a specific ACE inhibitor are discussed.

**Key words:** randomized clinical trials, angiotensin converting enzyme inhibitor, myocardial infarction.

**Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):673-676**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

### Введение

Возможность использовать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) может рассматриваться как одно из самых крупных достижений современной кардиологии. После того как была доказана роль тромболиза, аспирина, бета-блокаторов в снижении смертности пациентов с ИМ, применение ИАПФ стало самым значимым успехом в улучшении прогноза их жизни.

Теоретическое обоснование благоприятного действия ИАПФ при ИМ было сформулировано в начале 80-х гг. XX века. Однако лишь после того как в начале 90-х гг. прошлого века закончился ряд крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), стало очевидным, что эти препараты могут реально повлиять на самую жесткую из всех «конечных точек» — общую смертность больных.

Сведения об авторе:

**Марцевич Сергей Юрьевич** — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

### Ингибиторы АПФ при инфаркте миокарда: данные доказательной медицины

#### Отсроченное назначение ингибиторов АПФ

Первым среди РКИ, показавших благоприятное влияние ИАПФ при ИМ, надо назвать исследование SAVE (Survival And Ventricular Enlargement), в которое включались больные, недавно перенесшие крупноочаговый ИМ и имевшие нарушения функции левого желудочка (фракция выброса менее 40%). Через 3-16 дней после возникновения ИМ к терапии добавляли каптоприл или плацебо. Через 42 месяца 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 ( $p = 0,019$ ) [1] (таблица 1).

По аналогичному принципу были построены и два других крупных исследования — AIRE (Acute Infarction Evaluation Study) и TRACE (Trandalopril Cardiac Evaluation Study). В исследовании AIRE [2] больным с острым ИМ и клиническими симптомами сердечной недостаточности через 3-10 дней после появления первых признаков болезни к лечению добавляли либо рамиприл, либо плацебо. Смертность (в среднем через 15

месяцев) больных, получавших рамиприл, составила 17%, а больных, получавших плацебо, – 23%. Различия в смертности в 27% было высокодостоверным ( $p=0,002$ ).

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

### Немедленное назначение ингибиторов АПФ

Все три предыдущих исследования использовали так называемый принцип отсроченного селективного назначения ИАПФ при ИМ, т.е. назначение через несколько дней после начала заболевания (после стабилизации гемодинамики), и не всем больным, а в первую очередь при высоком риске осложнений, т.е. в основном больным с передним ИМ.

Попытки назначать ИАПФ в более ранние сроки (в первые сутки ИМ) и не выборочно, а большинству больных (немедленное неселективное назначение) дали не столь впечатляющий результат. В исследовании CONSENSUS-2 (2nd Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study) [4] 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 месяцев смертность в группе плацебо составила 10,2%, а в группе лечения – 11%, 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, как правило, объясняют тем, что эналаприл в первые сутки ИМ вводился внутривенно, провоцируя этим резкое снижение АД [5]. Исследование CCS-1 (Chinese Cardiac

Study), в котором каптоприл назначали в первые 36 часов острого ИМ [6], также не выявило никакого влияния этого препарата на общую смертность (см. таблицу 1).

Принцип немедленного неселективного назначения ИАПФ использовался в двух других крупнейших РКИ. В исследовании GISSI-3 (Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Sopravvivenza Nell'Infarto Miocardico) [7] больным, поступившим с диагнозом острый ИМ, в течение 24 ч с момента поступления назначали либо 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 недель общая смертность в группе, получавшей лизиноприл, была достоверно меньше, чем в группе, получавшей плацебо (6,3% и 7,1%, соответственно), при этом различия в показателях смертности сохранилось и через 6 месяцев.

Исследование ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) до сих пор остается непревзойденным по количеству включенных в него больных (58 050 человек с подозрением на ИМ) [8]. В течение первых 8 ч пациентам назначали либо каптоприл (начальная доза составляла 6,25 мг, затем ее постепенно увеличивали до 50 мг 2 раза в день), либо плацебо. Через 5 недель смертность больных, получавших каптоприл, составила 7,19%, а больных, получавших плацебо, – 7,69%. Различия оказались статистически значимым и подтвердилось через 1 год. Интересно, что различия в смертности наблюдались только у больных, перенесших ИМ передней локализации.

Таким образом, в исследованиях с немедленным неселективным началом терапии ИАПФ при остром ИМ (или подозрении на него) было выявлено отсутствие влияния препарата на показатели смертности (CONSENSUS-2 и CCS-1) или незначительное (но статисти-

Таблица 1. Снижение смертности больных, перенесших ИМ, под влиянием ИАПФ (по данным РКИ)

РКИ	Количество больных	Препарат	Среднее время наблюдения	Изменение смертности	p
CONSENSUS II	6 090	Эналаприл	6 мес	+10%	Н.д.
SAVE	2 231	Каптоприл	42 мес	-19%	0,019
AIRE	2 006	Рамиприл	15 мес	-27%	0,002
TRACE	6 676	Трандолаприл	26 мес	-22%	0,001
CCS-1	13 634	Каптоприл	28 дней	-6%	Н.д.
GISSI-3	19 394	Лизиноприл	6 недель	-11%	0,03
ISIS-4	58 050	Каптоприл	35 дней	-7%	0,02
SMILE	1 556	Зофеноприл	42 дня 1 год	-25%* -29%*	Н.д. 0,01

\* – смертность не была первичной конечной точкой. Н.д. – недостоверно. В исследованиях CONSENSUS II, CCS-1, GISSI-3, ISIS-4 использовался принцип немедленного неселективного назначения ИАПФ. В исследованиях SAVE, AIRE, TRACE использовался принцип отсроченного селективного назначения ИАПФ. В исследовании SMILE использовался принцип немедленного выборочного назначения ИАПФ

чески значимое) снижение смертности больных (исследования GISSI-3 и ISIS-4).

Несмотря на то, что результат этих двух последних исследований был в целом положительным, нельзя не обратить внимание на значительно меньшее снижение смертности под влиянием ИАПФ, чем в исследованиях SAVE, AIRE и TRACE. Это свидетельствует в пользу существующей точки зрения о том, что в исследованиях GISSI-3 и ISIS-4 наибольшую выгоду от назначения ИАПФ получали лишь больные высокого риска, которые как бы растворялись среди всех больных, соответственно, уменьшая общий положительный результат.

Особняком стоит исследование SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) [9], в котором была сделана попытка совместить два названных выше подхода к назначению ИАПФ при остром ИМ. 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 ИМ, которым по разным причинам было невозможно провести процедуру тромболизиса. Начальная доза зофеноприла составляла 7,5 мг, а затем ее постепенно увеличивали до 30 мг 2 раза в день. Лечение зофеноприлом продолжалось всего 6 недель. Через 1 месяц различия в показателях смертности были статистически незначимыми. Однако через 1 год различия в смертности оказались уже достоверными. Следует отметить, что в исследовании SMILE в отличие от всех ранее упоминавшихся исследований смертность не была первичной конечной точкой.

В конце 90-х гг. XX века высказывались надежды, что другая группа препаратов — антагонистов рецепторов к ангиотензину (АРА), похожих по свойствам на ИАПФ, но обладающих более селективным действием, — окажется более эффективной и даже заменит эти препараты. Однако ни в одном из РКИ это доказано не было. В исследованиях OPTIMAAL и VALIANT не удалось продемонстрировать никаких преимуществ АРА лозартана и валсартана над ИАПФ каптоприлом у больных, перенесших ИМ [10, 11].

### Ингибиторы АПФ: тактика назначения

Несмотря на наличие самых строгих доказательств пользы ИАПФ после перенесенного ИМ, до сих пор продолжают дебатов о том, как конкретно их назначать и каким препаратам отдавать предпочтение. Необходимо отметить, что эти дебаты начались практически с того момента, когда эти препараты стали использоваться в клинике и, по-видимому, стали отражением неоднозначных результатов РКИ, о чем упоминалось выше. Очевидно, что конечный результат в отношении улучшения прогноза жизни больных определяется не

только конкретным использованным в исследовании ИАПФ, но и способом его назначения. Это подтверждают неоднозначные результаты, полученные в разных исследованиях с использованием одного и того же препарата — каптоприла.

Интересно, что последние годы мало чего добавили в наши знания в этой области, так как не было проведено практически ни одно крупное РКИ с ИАПФ у больных, перенесших ИМ. Поэтому, решая вопрос о предпочтительности той или иной тактики назначения этих препаратов, приходится обращаться к результатам РКИ 90-х гг. XX века. И это при том, что «портрет» больного, перенесшего ИМ, за это время существенно изменился, в первую очередь из-за широкого внедрения тромболизиса, антиагрегантов, коронарной ангиопластики со стентированием. По этой причине многие выводы о правилах назначения ИАПФ, в том числе сделанные в современных клинических рекомендациях, имеют относительно невысокий уровень доказательств.

Тем не менее, практически все современные клинические рекомендации однозначно утверждают, что все больные, перенесшие ИМ (любого типа) и имеющие признаки нарушения функции левого желудочка (фракция выброса менее 40%), должны обязательно получать ИАПФ (класс рекомендаций I, уровень доказательства А). Эти препараты должны назначаться в целевых дозах или, при невозможности их достижения, в максимально переносимых дозах. В рекомендациях, как правило, предлагают назначать ИАПФ с первого дня заболевания, однако при условии стабилизации гемодинамики и отсутствия других противопоказаний [12, 13].

У больных без признаков нарушения функции левого желудочка основным показанием для применения ингибиторов АПФ должно быть наличие сопутствующих заболеваний или состояний сахарного диабета, артериальной гипертензии, нарушенной функции почек. При наличии противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ или их плохой переносимости назначают АРА — в первую очередь валсартан [12, 13].

В вопросах выбора конкретного ИАПФ клинические рекомендации проявляют определенную осторожность. Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ИМ, сопровождающимся подъемом сегмента ST [12], просто приводят конкретные исследования, доказавшие роль тех или иных ИАПФ. При этом четко указывается, в каких дозах этот препарат назначался, что можно рассматривать как косвенную поддержку именно тех ИАПФ, которые назначались в конкретных РКИ.

С нашей точки зрения, есть все основания предлагать использовать в первую очередь те ИАПФ, при применении которых удалось продемонстрировать максимальное снижение смертности больных. К таким

ИАПФ, в первую очередь, относятся рамиприл, трандолаприл, каптоприл и с определенными оговорками зофеноприл и лизиноприл. Этот принцип нашел отражение в Рекомендациях ВНОК по рациональной фармакотерапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

К сожалению, реальная клиническая практика часто далека от принципов доказательной медицины и клинических рекомендаций. На процесс выбора лекарственного препарата обычно влияют иные обстоятельства. Это нашло отражение в проводившихся, в том числе и нами, опросах врачей, большинство из которых в конкретной клинической ситуации (больной, перенесший ИМ, имеющий признаки сердечной недостаточности) отдавали предпочтение из ряда предложенных ИАПФ периндоприлу – препарату, не имеющему доказательств по влиянию на показатели смертности у этой категории больных. ИАПФ, имеющие четкие доказательства эффективности у данной категории больных, например рамиприл, отнюдь не являлись для опрошенных врачей препаратами первого выбора.

Между тем, рамиприл длительное время присутствует на рынке в РФ. Оригинальный препарат доступен почти 15 лет. Относительно недавно появились дженерики рамиприла, обладающие вполне приемлемой стоимостью. Первым из них стал Хартил (про-

изводства компании «Эгис»), единственный на сегодняшний день дженерик рамиприла, для которого существуют доказательства клинической эквивалентности оригинальному препарату [14].

## Заключение

Таким образом, ИАПФ являются препаратами, способными реально улучшить прогноз жизни больных, перенесших острый ИМ. В первую очередь это касается больных, перенесших крупноочаговый передний ИМ (по современной классификации, к этой категории относятся больные с ИМ, сопровождающимся подъемом сегмента ST), у которых имеются признаки сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка. Определенные выгоды в отношении улучшения прогноза жизни от назначения ИАПФ могут получить и больные, перенесшие менее обширный ИМ, в первую очередь те, у которых имеются дополнительные показания к назначению ИАПФ – артериальная гипертония, сахарный диабет, нарушенная функция почек. Начинать лечение ИАПФ желательно как можно раньше, но только после стабилизации гемодинамики. Выбирая конкретный ИАПФ, желательно отдавать предпочтение тем препаратам, для которых существуют подтверждения влияния на показатели смертности в КИ.

## Литература

1. 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. *N Engl J Med* 1992; 327(10): 669-677.
2. 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(8875): 821-828.
3. The TRACE Study Group. The TRAndolopril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. *Am J Cardiol* 1994; 73(10): 44C-50C.
4. Swedberg K., Held P., Kjekhus 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(10): 678-684.
5. Ball S.G., Hall A.S. Who should be treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors after myocardial infarction? *Am Heart J* 1996; 132 (1 Pt 2 Su): 244-250.
6. CCS-1. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345(8951): 686-687.
7. 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(8906): 1115-1122.
8. 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(8951): 669-685.
9. 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(2): 80-85.
10. Dickstein K., Kjekshus J., OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360(9335): 752-760.
11. Pfeffer M., McMurray J., Velazquez E. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349(20): 1893-1906.
12. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29(23): 2909-2945.
13. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The task Force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28(13): 1598-1660.
14. Martsevich S., Lukina Y., Dmitrieva N. et al. Comparison of new generic and original ramipril in patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk. *Rational Pharmacother. Cardiol* 2010; 6: 20-28. Russian (Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А. и др. Сравнение нового дженерика и оригинального препарата рамиприла у больных артериальной гипертонией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2010; 6(1):20-28).

Поступила 19.10.2010  
Принята в печать 20.10.2010