

Медикаментозные средства в реабилитации больных после инфаркта миокарда: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

А.С.Галявич

Казанский государственный медицинский университет

Резюме. В работе проведен анализ применения ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у больных после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Представлены данные контролируемых исследований, показывающих обоснованность применения ИАПФ для улучшения прогноза больных. Сделан вывод о том, что назначение врачом ИАПФ больным после ИМ с явной или бессимптомной дисфункцией левого желудочка, а также больным сахарным диабетом (при отсутствии противопоказаний) является неоправданным.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность.

Medicines in the rehabilitation of patients after myocardial infarction: angiotensin-converting enzyme inhibitors

A.S. Galyavich

Kazan State Medical University

Summary. The paper analyzes the use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in patients after prior myocardial infarction. It presents the data of controlled studies, which indicate that it is warranted to use ACE inhibitors to improve prognosis in patients. It is concluded that it is unreasonable for a physician not to prescribe ACE inhibitors to post-myocardial infarction patients with obvious or asymptomatic left ventricular dysfunction and to diabetic patients (if no contraindications).

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors, myocardial infarction, heart failure.

Сведения об авторе:

Галявич Альберт Сарварович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии Казанского государственного медицинского университета

Инфаркт миокарда (ИМ) является одним из наиболее тяжелых острых проявлений ишемической болезни сердца (ИБС). При возникновении ИМ происходит значительная нейрогуморальная активация, в том числе повышается уровень ангиотензина II (по некоторым данным, более чем в 8 раз) [1]. Развивается ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), выражающееся в изменении конфигурации полости и нарушении сократительной функции сердца. Ряд последовательных механизмов, приводящих к возникновению ремоделирования, представлен на схеме.

В 1985 г. впервые было показано, что ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) каптоприл уменьшает степень выраженности ремоделирования ЛЖ [2]. Эти данные послужили основой для применения ИАПФ в дальнейшем при ИМ с целью профилактики ремоделирования сердца.

Первое крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, посвященное влиянию ИАПФ каптоприла на ремоделирование ЛЖ при ИМ, было закончено в 1992 г. (исследование SAVE – Survival And Ventricular Enlargement) [3]. В эхокардиографическом подысследовании, включившем 420 человек, была проведена оценка функции ЛЖ через 1 год после лечения каптоприлом или плацебо. Площади конечного систолического и конечного диастолического объемов ЛЖ в группе каптоприла ока-

зались на 3 см² меньше, чем в группе плацебо. Таким образом, впервые ИАПФ каптоприл доказал способность сохранять функцию ЛЖ после перенесенного ИМ, что было подтверждено с помощью эхокардиографического метода.

Проведен метаанализ влияния ИАПФ на ремоделирование ЛЖ в острой стадии ИМ [4]. Были проанализированы 3 исследования, объединившие 845 человек из исследований CATS, CAPTIN, FAMIS, в которых применяли ИАПФ каптоприл (в первых двух) и фозиноприл (в последнем). Проведенный анализ не продемонстрировал суммарного достоверного влияния этих ИАПФ на конечные систолический и диастолический объемы ЛЖ.

В подысследовании GISSI-3 включены 6405 больных, которым было проведено 3-кратное эхокардиографическое исследование – вначале, через 6 нед и через 6 мес – для оценки влияния лизиноприла на ремоделирование ЛЖ после ИМ. Было показано, что применение лизиноприла приводит к уменьшению дилатации ЛЖ [5].

Имеются исследования по изучению влияния ИАПФ на ремоделирование ЛЖ в отдаленном периоде ИМ. К одним из них относится исследование SOLVD [6]. В этом исследовании около 70% больных имели в анамнезе ИМ. В эхокардиографическом подысследовании в группе, включавшей 301 пациента,

Таблица 1. Некоторые исследования по применению ИАПФ при ИМ

Исследование	ИАПФ	Число пациентов	Продолжительность исследования	Смертность, %	
				плацебо	ИАПФ
AIRE	Рамиприл	2006	15 мес	22,4	16,8
CONSENSUS 2	Эналаприл	6090	6 мес	10,2	11
GISSI-3	Лизиноприл	18 895	6 нед	7,1	6,3
ISIS-4	Каптоприл	58 050	5 нед	7,7	7,2
SAVE	Каптоприл	2231	42 мес	24,6	20,4
TRACE	Трандолаприл	1749	24–50 мес	42,3	34,7

Таблица 2. Применение ИАПФ при ХСН

Показания	Класс	Уровень
Все больные сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса ЛЖ	I	A
Явная или скрытая систолическая дисфункция ЛЖ после острого ИМ	I	A
Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ (фракция выброса менее 40–45%) без ИМ в анамнезе	I	A
Диастолическая сердечная недостаточность	Ila	C

Таблица 3. Применение ИАПФ при ИМ

Показание	Класс	Уровень
Острый ИМ, первые 24 ч		
Высокий риск (сердечная недостаточность, дисфункция ЛЖ, не проводилась реперфузия, обширный инфаркт)	I	A
Все больные	Ila	A
Острый ИМ (>24 ч), постинфарктный кардиосклероз		
Сердечная недостаточность и бессимптомная дисфункция ЛЖ (фракция выброса <45%)	I	A
Больные сахарным диабетом группы высокого риска	I	A

который получал эналаприл, проводили повторную оценку функции сердца через 4 и 12 мес. В группе плацебо в отличие от группы эналаприла произошло достоверное увеличение конечных систолического и диастолического объемов, а также массы миокарда ЛЖ. Таким образом, ИАПФ эналаприл предупреждал развитие дилатации ЛЖ и увеличение его массы в отдаленном периоде после ИМ.

В 1993 г. были получены данные по применению ИАПФ рамиприла при ИМ у больных с явной сердечной недостаточностью (исследование AIRE) [7]. Это исследование показало, что применение ИАПФ у больных с проявлениями сердечной недостаточности при ИМ приводит к снижению смертности.

В 1995 г. было закончено исследование TRACE по применению ИАПФ трандолаприла у больных с дисфункцией ЛЖ после ИМ, продемонстрировавшее снижение смертности на фоне приема ИАПФ [8].

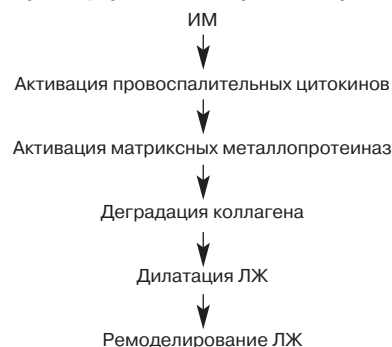
Ряд исследований по применению ИАПФ при ИМ приведен в табл. 1.

Как видно, в большинстве исследований ИАПФ продемонстрировали способность уменьшать смертность после ИМ.

Противопоказания к применению ИАПФ

ИАПФ противопоказаны при беременности (тератогенный эффект), двустороннем стенозе почечных артерий (снижение почечного кровотока и провоцирование почечной недостаточности), гиперкалиемии.

Изменения при ИМ, приводящие к ремоделированию.



С осторожностью ИАПФ следует применять при гемодинамически значимых митральном или аортальном стенозе (вазодилатация при фиксированном минутном объеме крови может привести к выраженной гипотензии); при наличии сухого кашля (появление побочного действия будет «прикрыто» собственным кашлем); высокосолевой диете (нивелирование действия ИАПФ из-за стимуляции ренин-ангиотензиновой системы); сверхдиурезе (вазодилатация при уменьшенном объеме крови может привести к длительному и резкому снижению уровня артериального давления – АД).

Побочные эффекты ИАПФ

Побочные эффекты ИАПФ можно разделить на 2 группы: 1) общие и 2) характерные для ИАПФ.

К общим побочным эффектам ИАПФ относятся: головная боль, головокружение, кожная сыпь, утомляемость.

К характерным для ИАПФ побочным эффектам относятся: сухой кашель, ангионевротические отеки, гиперкалиемия, почечная недостаточность. Для высоких доз каптоприла (более 150 мг/сут) были описаны такие побочные эффекты, как нейтропения, протеинурия, извращение вкуса.

Сухой кашель встречается, по различным данным, в 1–30% случаев, причем в 2% кашель является поводом для отмены препарата [9]. Причиной кашля считают раздражение нервных окончаний бронхов брадикинином, который избыточно накапливается в легких в результате блокирования его распада ИАПФ.

Ангионевротические отеки, вероятно, связаны с подкожными эффектами брадикинина [10].

Гиперкалиемия при применении ИАПФ возникает в результате уменьшения уровня (блокирования) альдостерона, который в норме должен выводить калий.

В табл. 2 и 3 представлены рекомендации и степень обоснованности применения ИАПФ при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ИМ, разработанные экспертами Европейского общества кар-

Таблица 4. Практические рекомендации по применению ИАПФ при сердечной недостаточности**Показания к назначению ИАПФ**

- Все больные сердечной недостаточностью и бессимптомной дисфункцией ЛЖ
- Без противопоказаний (ангионевротический отек в анамнезе, беременность, двусторонний стеноз почечных артерий)
- Соблюдать осторожность:
 - Выраженное нарушение функции почек (креатинин >25 мг/дл или >221 мкмоль/л)
 - Гиперкалиемия (K>50 ммоль/л)
 - Артериальная гипотония (снижение систолического АД<90 мм рт. ст.), сопровождающаяся симптомами
 - Взаимодействие с другими препаратами: препараты калия, калийсберегающие диуретики (включая спиронолактон), заменители соли с высоким содержания калия, нестероидные противовоспалительные средства, блокаторы рецепторов ангиотензина II

Что обещать больным?

- Первичной целью терапии является профилактика смерти и госпитализаций. Функциональный класс и толерантность к физической нагрузке могут и не улучшиться

Когда начинать лечение?

- Сразу после установления диагноза и исключения противопоказаний

Препарат	Дозы ИАПФ	
	стартовая суточная доза, мг	целевая суточная доза, мг
Каптоприл	6,25 (3 раза)	50–100 (3 раза)
Эналаприл	2,5 (2 раза)	10–20
Лизиноприл	2,5–5	30–35
Рамиприл	2,5	5 (2 раза) или 10 (1 раз)
Трандолаприл	1,0	4
• Лечение начинать с низкой дозы • Дозу увеличивать в 2 раза каждые 2 нед (ускоренное титрование дозы возможно у больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, легкой сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и госпитализированных пациентов) Дозу следует увеличивать до целевой или максимальной переносимой		

Мониторирование

- Клиническое состояние, АД регулярно во время титрования
- Функция почек: креатинин и сывороточный уровень калия
- Информировать больного о пользе лечения
- Рекомендовать ему сообщать о нежелательных явлениях (головокружение, симптомы гипотонии, кашель)

Решение проблем**Артериальная гипотония**

- Оценить целесообразность продолжения применения других средств, снижающих АД (нитраты, антагонисты кальция, другие вазодилататоры)
- При отсутствии задержки жидкости обсудить возможность снижения доз или отмены диуретиков
- Снизить дозу.

Кашель

- Исключить другие причины кашля (заболевания легких и бронхов, отек легких).
- Если кашель вызывает сильное беспокойство и появляется вновь после временной отмены и возобновления приема ИАПФ, обсудить возможность назначения блокатора рецепторов ангиотензина II.

Ухудшение функции почек

- В начале лечения возможно некоторое повышение уровней креатинина (в пределах менее 3 мг/дл, или 266 мкмоль/л) и калия (<6 ммоль/л). Если эти изменения небольшие и не сопровождаются симптомами, то какие-либо действия не требуются. Продолжить наблюдение
- Обсудить возможность отмены нефротоксичных препаратов (НПВС), препаратов калия, калийсберегающих диуретиков. При отсутствии признаков застоя крови снизить дозу диуретиков
- Если уровни креатинина/калия остаются высокими, снизить дозу ИАПФ в 2 раза. Повторно определить уровни креатинина и калия. Направить пациента на консультацию к специалисту

Примечание. Указаны только дозы ИАПФ, которые изучались в крупных плацебо-контролируемых исследованиях у больных с сердечной недостаточностью. В некоторых европейских странах для лечения сердечной недостаточности зарегистрированы также другие ИАПФ.

диалогов в 2004 г. [11]. В этом же документе имеются практические рекомендации по применению ИАПФ при сердечной недостаточности, представленные в табл. 4 [12].

Заключение

На протяжении последних 25 лет получены убедительные доказательства применения ИАПФ после ИМ у больных как с явными признаками сердечной недостаточности, так и с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, а также у больных сахарным диабетом. Назначение врачом после ИМ ИАПФ (при отсутствии противопоказаний) в этих клинических ситуациях считается сегодня неоправданным.

Литература

1. Dargie HJ, McAlpine M, Morton JJ. Neuroendocrine activation in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (Suppl. 2): S21–4.
2. Pfeffer JM, Pfeffer M, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985; 57: 84–95.
3. Pfeffer MA, Braunwald EA, Moy O LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–77.
4. De Kam PJ, Voors AA et al. Effect of very early angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular dilatation after myocardial infarction

- in patients receiving thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2047–53.
5. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico. The prognostic value of predischARGE quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 trial. *Eur Heart J* 1996; 17: 1646–56.
6. Greenberg B, Quinones MA et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD Echocardiographic Study. *Circulation* 1995; 91: 2573–81.
7. Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *The Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet* 1993; 342: 821–8.
8. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. for the tranndolapril cardiac evaluation (TRACE) study group: a clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor tranndolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 33: 1670–6.
9. Kang PM, Landau AJ, Eberhardt RT, Frishman WH. Angiotensin II receptor antagonists: a new approach to blockade of the renin-angiotensin system. *Am Heart J* 1994; 127: 1388–401.
10. Ferner RE, Simpson JM, Rawlins MD. Effects of intradermal bradykinin after inhibition of angiotensin converting enzyme. *Br Med J* 1987; 294: 1119–20.
11. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454–70.
12. MacMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 495–502.