

# Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при остром коронарном синдроме: что надо знать практикующему врачу

И.С.Явелов

Кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) многие годы относят к обязательным компонентам лечения больных с острым коронарным синдромом. В статье приводятся факты, определившие современные представления о роли ИАПФ у острых коронарных больных, и вновь привлечь внимание к особенностям практического использования этих лекарственных средств.

**Ключевые слова:** ИАПФ, острый коронарный синдром, зофеноприл.

## ACE inhibitors in ACS: what physicians should know

I.S. Yavelov

Clinical Pharmacology Dep., N.I.Pirogov RNRMU, Moscow

ACE inhibitors have been well known to be essential in acute coronary syndrome (ACS) for many years. The paper reviews data that showed ACE inhibitors effectiveness in ACS in order to pay attention to their usage in clinical practice.

**Keywords:** ACE inhibitors, acute coronary syndrome, zofenopril.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) многие годы относят к обязательным компонентам лечения больных с острым коронарным синдромом [1–7]. При их широком применении, наряду с положительным воздействием на проявления сердечной недостаточности (симптоматическим эффектом), ожидается не только более благоприятное течение заболевания, но и достаточно быстрое снижение общей смертности. Очевидно, что последнее является наиболее весомым и окончательным аргументом в пользу «поголовного» использования данного вмешательства в случаях, если нет противопока-

заний. Цель данного сообщения – напомнить врачам факты, определившие современные представления о роли ИАПФ у острых коронарных больных, и вновь привлечь внимание к особенностям практического использования этих лекарственных средств.

Целесообразность раннего начала использования ИАПФ у больных с инфарктом миокарда (ИМ) активно изучалась в начале 90-х годов прошлого века, когда было проведено, по меньшей мере, 15 рандомизированных контролируемых клинических исследований [8]. Из них 5 включали более 1000 больных [8–13]. Общая характеристика наиболее крупных клинических испытаний представлена в табл. 1. Первая доза ИАПФ назначалась в пределах 36 ч после начала симптомов, лечение продолжалось на протяжении 4–6 нед (за исключением исследования CONSENSUS II с более длительным сроком применения препарата). Важно, что в данных испытаниях изучался широкий круг больных с подозрением на острый ИМ, которое основывалось, прежде всего, на наличии типичной клиники и ишемических изменений на ЭКГ. При этом включали как больных с подъемами сегмента ST на ЭКГ, так и без них, как с появившимися патологическими зубцами Q, так и без них. Кроме того, определение уровня сердечных тропонинов в крови для выявления наличия некроза миокарда в то время широко не использовалось. Соответственно, очевидно, что при таких критериях отбора речь идет о достаточно широком контингенте больных с острым коронарным синдромом.

При метаанализе 15 исследований, в совокупности включавших 100 993 больных, оказалось, что в общей группе больных с разными вариантами ИМ применение ИАПФ с ранних сроков заболевания обеспечивает высокодостоверное снижение смертности с 7,73 до 7,27% и, соответственно, способно предотвратить 4,6 смертельных исхода на каждую 1000 леченных [12].

В последующем был проведен более углубленный анализ 4 исследований, включавших более 1000 больных, при котором учитывались индивидуальные данные на 98 496 человек, что составляет около 98% популяции, изученной в клинических испытаниях ИАПФ в ранние сроки ИМ [13]. В него не вошли результаты исследования SMILE, поскольку в то время авторам не были доступны сведения, необходимые для объединения результатов. По совокупным данным общая смертность в ближайшие 30 суток в группах ИАПФ (7,11%) была достоверно ниже, чем в группах контроля (7,59%), что соответствует уменьшению риска на 7% (95% границы доверительного интервала [ДИ] 2–11%,  $p=0,004$ ) и предотвращению 4,8 смертельных исхода на каждую 1000 леченных (95% ДИ 1,5–8,0). Это благоприятное воздействие было достигнуто преимущественно в первую неделю после начала лечения, когда было предотвращено 4 смертельных исхода на каждую 1000 пациентов. Важно, что влияние ИАПФ было достоверным уже в первые сутки ИМ, когда удалось предотвратить 1,9 смертельных исходов на каждую 1000 больных, и эффект продолжал нарастать со 2-х по 7-е сутки, когда было предотвращено еще 2,2 смертельных исхода на каждую 1000 пациентов. Соответственно, до 40% положительного влияния ИАПФ на смертность в ближайший месяц было достигнуто в первые сутки заболевания, примерно

Сведения об авторе:

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Таблица 1. Рандомизированные контролируемые исследования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в ранние сроки инфаркта миокарда, включавшие более 1000 больных					
Показатели	CONSENSUS II	GISSI-3	ISIS-4	CCS-1	SMILE
Критерии включения	<24 ч; подъемы ST, новые патологические зубцы Q или повышение маркеров некроза миокарда	<24 ч; типичные симптомы, смещения сегмента ST на ЭКГ ( $\geq 1$ мВ в стандартных отведениях, $\geq 2$ мВ в грудных отведениях)	<24 ч; предполагаемый или несомненный ИМ	<36 ч; предполагаемый или несомненный ИМ с подъемами сегмента ST и без них	<24 ч; типичные симптомы, характерные изменения сегментов ST или зубцов T на ЭКГ передней локализации, отсутствие тромболитической терапии
Препарат	Эналаприл	Лизиноприл	Каптоприл	Каптоприл	Зофеноприл
Способ дозирования	Эналаприлат внутривенно 1 мг за 2 ч, затем эналаприл 2–5 мг 2 раза в сутки, в последующем при хорошей переносимости до 20 мг/сут	Первоначально 5 мг, через 24 ч 5 мг, затем при хорошей переносимости 10 мг 1 раз в сутки (при артериальной гипотензии имела возможность уменьшения дозы вплоть до 2,5 мг 1 раз/сут)	Первоначально 6,25 мг, через 2 ч – 12,5 мг, через 10–12 ч – 25 мг, затем при хорошей переносимости – 50 мг 2 раза в сутки	Первоначально 6,25 мг, через 2 ч – 12,5 мг, затем при хорошей переносимости – 12,5 мг 3 раза в сутки	Первоначально 7,5 мг, через 12 ч еще 7,5 мг, затем при хорошей переносимости – удвоение дозы каждые 12 ч – до 30 мг 2 раза в сутки
Способ сравнения	Двойное слепое плацебо-контролируемое	Открытое	Двойное слепое плацебо-контролируемое	Двойное слепое плацебо-контролируемое	Двойное слепое плацебо-контролируемое
Длительность лечения	До 6 месяцев	42 сут	35 суток	28 сут	42 суток
Частота тромболитической терапии	56%	70%	68%	29%	0
Число больных	6090	19394	58050	14962	1556
Примечание. ИМ – инфаркт миокарда.					

45% со 2-х по 7-е сутки и только около 15% – в оставшееся время лечения. Очевидно, эти факты свидетельствуют о целесообразности как можно более раннего начала использования ИАПФ. Однако, с другой стороны, задержка начала приема ИАПФ в пределах 24–36 ч после начала ИМ заметно не сказывалась на влиянии на смертность в ближайшие 30 сут, что указывает на возможность отсроченного назначения препаратов этой группы в случаях, когда в ранние сроки заболевания есть относительные противопоказания для начала титрования дозы (прежде всего артериальная гипотензия), а также свидетельствуют о целесообразности их использования и у поздно поступивших больных.

Вместе с тем нельзя не заметить, что при широком применении ИАПФ в абсолютном выражении успех лечения оказался сравнительно небольшим. Соответственно, несмотря на то, что благодаря большому количеству изученных больных было подтверждено достоверное преимущество раннего применения ИАПФ перед отсутствием подобного лечения, клиническая целесообразность такого подхода у всех больных с подозрением на ИМ может вызывать сомнения. Однако, подобные рассуждения не касаются больных с признаками обширного поражения миокарда и другими факторами риска неблагоприятного течения заболевания, у которых эффект вмешательства оказался заметно большим (табл. 2). Наряду с этим при анализе подгрупп оказалось, что вмешательство не оказывало заметного влияния на смертность при локализации ИМ, отличной от передней, исходной ЧСС <80 уд/мин, то есть в случаях, когда тяжесть поражения миокарда была, по видимому, не слишком большой. У больных в возрасте 75 лет, а также при систолическом АД <100 мм рт. ст. при применении ингибиторов АПФ имела тенденция к увеличению смертности. Однако с достаточной надежностью оценить эффективность ИАПФ в данном случае не представляется возможным из-за сравнительно небольшого количества изу-

ченных больных. По той же причине недостаточно надежными оказались результаты у больных моложе 55 лет. Из-за недостатка данных судить о взаимосвязи особенностей изменений на ЭКГ с эффективностью действия ИАПФ в раннем лечении ИМ также не представляется возможным.

Достоверное положительное влияние на смертность в ближайший месяц было отмечено только в наиболее крупных исследованиях GISSI-3 и ISIS-4. В исследованиях CCS-1, выполненном в Китае, имела аналогичная тенденция, но различия между группами не достигали статистической значимости. К возможным причинам можно отнести меньшее количество, а также несовпадение контингентов изученных больных. Тем не менее, нельзя не заметить, что целевая доза каптоприла в исследовании CCS-1 (12,5 мг 3 раза в сутки) была ниже, чем в исследовании ISIS-4 (50 мг 2 раза в сутки). Каковую это сыграло роль, не понятно, однако это аргумент явно не в пользу применения слишком низких доз ИАПФ в раннем лечении ИМ.

В отличие от указанных трех клинических испытаний в исследовании CONSENSUS II имела тенденция к увеличению смертности в группе больных, получавших ИАПФ, что стало причиной преждевременного прекращения данного исследования [9]. Причина такого результата окончательно не ясна. По-видимому, определенную роль сыграла особенность использования ИАПФ (первоначальное внутривенное введение фиксированной дозы длительно действующего препарата), способствовавшая достаточно частому возникновению артериальной гипотензии, особенно у пожилых пациентов [14]. Однако, с другой стороны, полученный результат мог быть следствием случайности, поскольку размеры исследования оказались небольшими. Однако, как бы то ни было, внутривенное введение ИАПФ (особенно длительно действующих) в первые 24 ч у больных ИМ с элевацией сегмента ST на ЭКГ в настоящее время считают нежелательным из-за угрозы развития артериальной гипотензии (с возмож-

Подгруппа	Число предотвращенных смертельных исходов в ближайший месяц на каждую 1000 леченных больных
В целом	4,8
Возраст 55–64 года	8,1
Возраст 65–74 года	9,8
ИМ в анамнезе	8,9
Артериальная гипертензия в анамнезе	9,0
Сахарный диабет	17,3
Передняя локализация ИМ	10,6
Класс по Killip >1	14,1
Систолическое АД при рандомизации >150 мм рт.ст.	7,6
ЧСС при рандомизации ≥100 ударов в минуту	22,7
Очень высокие (наиболее неблагоприятные) значения прогностического индекса*	12,8

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда. \* Прогностический индекс рассчитывался с учетом факторов риска неблагоприятного исхода, включавших возраст, пол, систолическое АД, ЧСС, наличие ИМ в анамнезе, локализацию ИМ, класс по Killip.

ным исключением для больных с рефрактерной артериальной гипертензией) [6].

По совокупным данным раннее применение ИАПФ способствовало более редкому возникновению несмертельной сердечной недостаточности (14,6% в группах вмешательства против 15,2% в группах контроля,  $p=0,01$ ), причем эффект достигался в первую неделю заболевания. Использование ИАПФ не сказалось на частоте рецидивов ИМ и развития инсульта, но сопровождалось более высокой частотой возникновения стойкой артериальной гипотензии, а также небольшим, но достоверным увеличением частоты кардиогенного шока и атриоventрикулярных блокад высокой степени (табл. 3). Однако клиническую значимость этих событий, в основном возникавших в первую неделю лечения, не стоит переоценивать, поскольку они не сказались на способности ИАПФ уменьшать смертность и частоту возникновения несмертельной сердечной недостаточности в те же сроки заболевания. На фоне применения ИАПФ чаще ухудшалась функция почек, однако при этом увеличения числа случаев тяжелой почечной недостаточности отмечено не было, а события отмечались достаточно редко, примерно с одинаковой частотой в первую неделю лечения и в оставшийся срок приема ИАПФ. Риск возникновения стойкой артериальной гипотензии на фоне использования ИАПФ был достоверно выше у больных 75 лет. В остальных подгруппах больных риск стойкой артериальной гипотензии, а также ухудшения функции почек оказался примерно одинаковым. Тем не менее, в абсолютном выражении стойкая артериальная гипотензия намного чаще возникала как у больных 75 лет, так и при исходно низком систолическом АД (<100 мм рт. ст.), а дисфункция почек – только у больных 75 лет.

При совокупном анализе 11 небольших исследований раннего применения ИАПФ при ИМ, включавших в совокупности 4294 больных, также отмечена тенденция к уменьшению смертности в ближайшие 4–6 нед [8]. Однако из-за небольшого количества наблюдений этот эффект, сопоставимый по выраженности с результатами более крупных клинических испытаний, не был статистически значимым. Наиболее крупным из них было многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SMILE с применением зофеноприла, выполненное в Италии и включавшее 1556 больных ≤80 лет с ИМ передней локализации (см. табл. 1) [15]. Элевация сегмента ST отмечалась в 66% случаев, однако обязательным условием являлось отсутствие тромболитической те-

рапии (из-за позднего поступления или наличия противопоказаний). Через 6 нед сумма случаев смерти и тяжелой сердечной недостаточности была достоверно ниже у пациентов, получавших зофеноприл (7,1 против 10,6% в группе плацебо, что соответствует достоверному снижению относительного риска (ОР) на 34% ( $p=0,018$ ). При этом ОР возникновения тяжелой сердечной недостаточности уменьшился почти наполовину (на 46%,  $p=0,018$ ). Сравнительно небольшое количество изученных больных не позволяло оценить влияние лечения на общую смертность, однако и здесь отмечена тенденция к уменьшению ОР у получавших зофеноприл (на 25% через 6 нед,  $p=0,19$ ), заметная уже в первые 24 ч после начала лечения. Она стала достоверной при продлении наблюдения до 1 года: в эти сроки заболевания смертность в группе зофеноприла составила 10,0%, в группе плацебо 14,1%, что соответствует достоверному снижению ОР на 29% ( $p=0,011$ ). При этом после окончания 6-недельного двойного слепого периода исследования по 26% больных в каждой из групп продолжали принимать ИАПФ. Таким образом, очевидно, что у больных высокого риска (передний ИМ, отсутствие реперфузионного лечения там, где оно показано) положительное влияние 6-недельного использования ИАПФ, начатого в первые сутки заболевания, не утрачивается на протяжении ближайшего года. Аналогичная закономерность отмечена в крупном исследовании ISIS-4 с применением каптоприла [8]. Очевидно, здесь можно провести аналогию с тромболитической терапией, когда положительный эффект своевременного краткосрочного вмешательства в ранние сроки острого коронарного синдрома не утрачивается на протяжении долгого времени. Последующий (ретроспективный) анализ исследования SMILE показал, что краткосрочный положительный эффект вмешательства заметно выше у больных с требовавшей лечения артериальной гипертензией в анамнезе, а также при наличии сахарного диабета [16, 17]. Хотя снижение систолического АД <100 мм рт. ст. в целом чаще отмечалось в группе зофеноприла (17,1 против 8,9% у получавших плацебо,  $p<0,001$ ), прием первой дозы препарата был с этой точки зрения достаточно безопасен (не приводил к увеличению частоты возникновения артериальной гипотензии).

Таким образом, несмотря на сравнительно небольшое количество изученных больных, закономерности, выявленные в исследовании SMILE, полностью соответствуют результатам более крупных клинических испытаний. Кроме того, есть свидетельство, что при сопоставимой эффективности применение зо-

феноприла в ранние сроки ИМ у больных  $\leq 75$  лет, подвергшихся тромболитической терапии, может быть безопаснее, чем использование лизиноприла [18]. Так, в 6-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SMILE-2, включавшем 1024 больных, эти ИАПФ назначали в интервале от 90 мин до 12 ч после окончания тромболитической терапии при отсутствии тяжелой артериальной гипертензии (систолическое АД  $>200$  мм рт. ст., диастолическое АД  $>115$  мм рт. ст.). Режим титрования доз был более медленным, чем в проведенных ранее исследованиях (зофеноприл – 7,5 мг 2 раза в сутки в первые двое суток, затем 15 мг 2 раза в сутки – на 3-и и 4-е сутки, далее – 30 мг 2 раза в сутки; лизиноприл – 2,5 мг 1 раз в сутки в первые двое суток, затем – 5 мг 1 раз/сут на 3-и и 4-е сутки, далее – 10 мг 1 раз в сутки). При этом через 12 ч после приема первой дозы препаратов систолическое и диастолическое АД оказалось достоверно ниже в группе лизиноприла. Частота возникновения стойкой артериальной гипотензии (систолическое АД  $<90$  мм рт. ст. при двукратном измерении с интервалом как минимум 1 ч), связанной с применением ИАПФ (отмечалась в среднем на 6-е сутки после начала лечения), была ниже у получавших зофеноприл (6,7 против 9,8% в группе лизиноприла,  $p=0,048$ ). Данная закономерность была отмечена при учете событий в первые 48 ч и после 5 сут от начала лечения (3,2 против 5,8%,  $p=0,031$ , и 4,4 против 7,7%,  $p=0,017$  соответственно). По смертности и частоте серьезных сердечно-сосудистых осложнений группы достоверно не различались.

Таким образом, очевидно, что наибольшую пользу от применения ИАПФ с первых суток ИМ (как с элевацией сегмента ST, так и без нее) получают больные с обширным (передним) ИМ, свидетельствами существенной сократительной дисфункции левого желудочка (включая клинические проявления сердечной недостаточности), сохраняющейся артериальной гипертензией, сахарным диабетом. При этом максимальное влияние на общую смертность и частоту возникновения несмертельной сердечной недостаточности ожидается в первую неделю после начала лечения. Основными факторами, ограничивающими применение ИАПФ и подлежащее увеличению (титрование) доз, являются артериальная гипотензия и ухудшение функции почек. В наибольшем внимании нуждаются больные 75 лет, для которых нет данных о

положительном влиянии вмешательства на смертность в ближайший месяц и у которых выше частота возникновения осложнений. Стандартными противопоказаниями для использования ИАПФ являются двусторонний стеноз почечных артерий, аллергические реакции, беременность. При отборе больных для раннего применения ИАПФ следует также учитывать, что лица с сохраняющейся выраженной артериальной гипотензией (систолическое АД ниже 90–100 мм рт. ст.), кардиогенным шоком, гиповолемией (в том числе связанной с использованием высоких доз диуретиков), а также существенным нарушением функции почек, в проведенные крупные клинические исследования не включались. Поскольку ИАПФ являются вазодилататорами, их назначение больным с недостаточным давлением заполнения левого желудочка (абсолютной и относительной гиповолемией) может приводить к выраженному снижению АД. Чтобы уменьшить риск этого осложнения, до начала лечения стоит восполнить дефицит внутрисосудистой жидкости (стандартным способом является внутривенное введение физиологического раствора). Разумным представляется отложить начало титрования дозы ИАПФ до окончания фибринолитической терапии и стабилизации АД [2]. Возможное исключение из этого правила – рефрактерная артериальная гипертензия.

Достаточно крупные (доказательные) клинические исследования с положительным результатом по раннему использованию ИАПФ у больных с подозрением на ИМ были выполнены с применением каптоприла, лизиноприла и зофеноприла. Показано, что благоприятное воздействие на смертность, отмеченное на фоне лечения, продолжавшегося 4–6 недель (и достигнутое в основном в первую неделю после начала заболевания), сохраняется на протяжении ближайшего года [8, 15]. Вместе с тем, в настоящее время очевидно, что у больных с существенной сократительной дисфункцией левого желудочка (преходящая или сохраняющаяся сердечная недостаточность и/или застой в легких по данным рентгенографии, общая фракция выброса левого желудочка  $<40\%$ , индекс сократимости левого желудочка 1,2) продление применения ИАПФ обеспечивает дополнительное благоприятное влияние на смертность, которое увеличивается на протяжении ближайших нескольких лет [19]. Соответственно, в та-

## Информация о препарате

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Ингибитор АПФ, антигипертензивный препарат. Механизм действия связан с уменьшением образования ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона, при этом снижается ОПСС, систолическое и диастолическое АД, пост- и преднагрузка на миокард. Расширяет артерии в большей степени, чем вены, при этом рефлекторного повышения ЧСС не отмечается. Уменьшает деградацию брадикинина, увеличивает синтез простагландина. Гипотензивный эффект более выражен при высокой концентрации ренина плазмы крови, чем при нормальной или сниженной его концентрации. Снижение АД в терапевтическом диапазоне не влияет на мозговое кровообращение, кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне и на фоне сниженного АД. Усиливает коронарный и почечный кровоток.

При длительном применении уменьшается гипертрофия левого желудочка миокарда и миоцитов стенок артерий резистивного типа, предотвращает прогрессирование сердечной недостаточности и замедляет развитие дилатации левого желудочка. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Снижает агрегацию тромбоцитов. Зофеноприл яв-

**ЗОКАРДИС® (Берлин-Хеми АГ/Группа Менарини)**  
зофеноприл  
таблетки п.о., 7,5 мг, 30 мг

ляется пролекарством, т.к. активностью обладает свободное сульфгидрильное соединение (зофеноприлат), образующееся в результате тиоэфирного гидролиза.

После приема внутрь гипотензивный эффект развивается через 1 ч, достигает максимума через 4–6 ч и сохраняется до 24 ч. В некоторых случаях для достижения оптимального снижения АД необходима терапия на протяжении нескольких недель. При сердечной недостаточности заметный клинический эффект наблюдается при длительном лечении (6 мес и более).

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

– мягкая и умеренная артериальная гипертензия;  
– острый инфаркт миокарда с симптомами сердечной недостаточности у пациентов со стабильными показателями гемодинамики и не получавших тромболитическую терапию.

**Разделы:** Фармакокинетика, Режим дозирования, Побочное действие, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Передозировка, Лекарственные взаимодействия – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица 3. Осложнения при раннем применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных инфарктом миокарда (данные метаанализа 4 крупных контролируемых исследований)				
Срок после ИМ	ИАПФ	Контроль	Изменение на 1000 леченных (ИАПФ против контроля)	p
Стойкая артериальная гипотония				
0–7-е сутки	15,1%	8,1%	+70	<0,05
8–30-е сутки	1,3%	0,7%	+7	<0,05
Кардиогенный шок				
0–7-е сутки	3,5%	3,0%	+4,8	<0,05
8–30-е сутки	0,4%	0,4%	-0,2	Нд
Дисфункция почек				
0–7-е сутки	0,8%	0,5%	+3,5	<0,05
8–30-е сутки	0,4%	0,1%	+2,7	<0,05
Атриовентрикулярная блокада 2–3 степени				
0–7-е сутки	3,8%	3,4%	+4,4	<0,05
8–30-е сутки	0,2%	0,2%	+0,5	Нд
Рецидив ИМ				
0–7-е сутки	3,0%	2,8%	+1,5	Нд
8–30-е сутки	0,9%	0,9%	-0,3	Нд
Инсульт				
0–7-е сутки	0,76%	0,73%	+0,3%	Нд
8–30-е сутки	0,19%	0,15%	+0,4%	Нд
Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, Нд – недостоверно.				

ких случаях оправдано достаточно продолжительное (по современным представлениям – неопределенно долгое) использование препаратов этой группы. Положительные результаты были получены в достаточно крупных плацебо-контролируемых исследованиях с применением каптоприла в целевой дозе 50 мг 3 раза в сутки, рамиприла в целевой дозе 5 мг 2 раза в сутки и трандолаприла в целевой дозе 4 мг 1 раз в сутки [20–22]. Титрование дозы ИАПФ в этих исследованиях начиналось с 3–16-х суток ИМ, и благоприятное воздействие на смертность отмечено уже в ближайшие 6 недель (по совокупным данным было предотвращено 18 смертей на каждую 1000 леченных). Аналогичная закономерность отмечена и в исследованиях с использованием эналаприла в целевой дозе 10 мг 2 раза в сутки, в которых две трети больных перенесли ИМ в сроки более 1 мес назад [23, 24]. При этом, наряду со снижением смертности, уменьшалась частота госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью и частота возникновения повторных ИМ [19]. Последняя находка дала основания полагать, что наряду с ожидаемым благоприятным воздействием на выраженность постинфарктных изменений сократительной функции левого желудочка, ИАПФ способны уменьшить частоту осложнений, которые традиционно связывают с прогрессированием коронарного атеросклероза.

Прямое сопоставление длительного применения рамиприла и зофеноприла у больных с проявлениями сердечной недостаточности и/или общей фракцией выброса левого желудочка <45%, получающих ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг в сутки, было проведено в двойном слепом исследовании SMILE-4 [25]. При этом в первые 4 сут во всех случаях использовался зофеноприл, а на 5-й день больных рандомизировали к приему зофеноприла в дозе 30 мг 2 раза в сутки или рамиприла в дозе 5 мг 2 раза в сутки. У 771 больных в группе зофеноприла по сравнению с группой рамиприла через год ОР смерти или госпитализации из-за сердечно-сосудистого заболевания оказался ниже на 30% ( $p=0,028$ ). Подобное преимущество было достигнуто за счет более низкой частоты госпитализаций при том, что существенных различий в смертности между группами

не было. При этом на протяжении года отсутствовали статистически значимые различия между группами по величине АД, уровню N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и показателям, характеризующим профиль безопасности лечения (включая ухудшение функции почек). При ретроспективном анализе было показано, что общий результат исследования воспроизводится и у больных с артериальной гипертензией, в особенности изолированной систолической [26]. Преимущество зофеноприла подтвердилось также при фармакоэкономическом анализе [27]. В целом данное сравнительно небольшое клиническое исследование интересно прежде всего тем, что два ИАПФ сопоставлялись в условиях, наиболее приближенных к реальной практике лечения больных ИМ, когда при наличии сердечной недостаточности и/или сниженной фракции выброса левого желудочка титрование дозы ИАПФ начинается с первых суток лечения больного, а применение препаратов этой группы в сочетании с ацетилсалициловой кислотой продолжается достаточно долго.

Имеются также указания на целесообразность длительного применения ИАПФ после ИМ у больных достаточно высокого риска, не имеющих симптомов сердечной недостаточности и выраженного снижения общей фракции выброса левого желудочка (рамиприл в целевой дозе 10 мг 1 раз в сутки, периндоприл в дозе 8 мг 1 раз в сутки) [28, 29]. При этом речь идет не о раннем лечении острого коронарного синдрома, а о длительной вторичной профилактике, поскольку рамиприл назначали не ранее, чем через 1 мес после ИМ, а периндоприл – не ранее, чем через 3 мес. Наиболее впечатляющие результаты получены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании HOPE, включавшем больных в возрасте 55 лет и старше, перенесших ИМ или имевших другие проявления коронарной болезни сердца, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, с периферическим атеросклерозом или сахарным диабетом в сочетании как минимум с одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска [28]. Использование рамиприла в подобных усло-

Таблица 4. Современные рекомендации по применению ингибиторов ангиотензинпрекращающего фермента для приема внутрь в ранние сроки инфаркта миокарда [24]		
Показание	Класс	Степень доказанности
Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ [5]		
ИАПФ показаны, начиная с первых 24 ч у больных с передним ИМ, застоем в легких или ФВ левого желудочка $\leq 40\%$ и при наличии сердечной недостаточности, сахарного диабета, артериальной гипертензии и хронической болезни почек, если нет противопоказаний	I	A
ИАПФ рекомендуются всем другим больным для предупреждения повторных ишемических осложнений; предпочтение следует отдать препаратам и дозам с доказанной эффективностью	I	B
Рекомендации Американских Коллегии Кардиологов и Ассоциации сердца по лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ [6]		
ИАПФ для приема внутрь следует начать использовать в пределах первых 24 ч, у больных с застоем в легких или ФВ левого желудочка $\leq 40\%$ в случаях, когда нет артериальной гипотензии (систолическое АД $< 100$ мм рт. ст. или $> 30$ мм рт. ст. ниже исходного) или известных противопоказаний	I	A
ИАПФ для приема внутрь могут быть полезны, начиная с первых 24 ч, у больных с застоем в легких или ФВ левого желудочка $\leq 40\%$ в случаях, когда нет артериальной гипотензии (систолическое АД $< 100$ мм рт. ст. или $> 30$ мм рт. ст. ниже исходного) или известных противопоказаний	IIa	B
В первые 24 ч не следует использовать внутривенные ИАПФ из-за повышенного риска артериальной гипотензии (с возможным исключением для больных с рефрактерной артериальной гипертензией)	III	B
ИАПФ следует начать использовать и продолжать неопределенно долго у больных с сердечной недостаточностью, ФВ левого желудочка $< 40\%$ , артериальной гипертензией или сахарным диабетом, если нет противопоказаний	I	A
ИАПФ разумно использовать у больных без систолической дисфункции левого желудочка, артериальной гипертензии или сахарного диабета, если нет противопоказаний	IIa	A
ИАПФ разумно использовать у больных с сердечной недостаточностью и ФВ левого желудочка $> 40\%$	IIa	A
Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению острого инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ [3]		
Начало применения ИАПФ с первых 24 ч показано у больных с признаками сердечной недостаточности, систолической дисфункцией левого желудочка, сахарным диабетом или передним ИМ	I	A
Применение ИАПФ следует рассматривать у всех больных при отсутствии противопоказаний	IIa	A
Рекомендации Американских Коллегии Кардиологов и Ассоциации сердца по лечению инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ [4]		
ИАПФ должны быть назначены в первые 24 ч у всех больных с передним ИМ, сердечной недостаточностью или ФВ $\leq 40\%$ , если нет противопоказаний	I	A
ИАПФ разумно использовать у всех больных, не имеющих противопоказаний	IIa	A
Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпрекращающего фермента, ИМ – инфаркт миокарда, ФВ – общая фракция выброса. Класс I – существуют факты и/или всеобщее соглашение о полезности и эффективности ИАПФ (т.е. вмешательство определено показано). Класс IIa – хотя есть противоречивые свидетельства и/или различные мнения о полезности или эффективности ИАПФ, больше данных или мнений в пользу вмешательства. Степень доказанности A – данные получены во многих рандомизированных клинических исследованиях или при метаанализах. Степень доказанности B – данные получены в единственном рандомизированном клиническом исследовании или в не рандомизированных исследованиях.		

виях на протяжении в среднем 4,5 лет приводило к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности, снижению частоты возникновения сердечной недостаточности, несмертельного ИМ и инсульта. При этом сумма сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта в равной степени снижалась и у больных с наличием ИМ в анамнезе. У больных с меньшим риском неблагоприятного течения заболевания использование периндоприла также сопровождалось снижением ОР госпитализации по причине декомпенсации сердечной недостаточности и возникновения несмертельного ИМ [29]. Таким образом, эти факты подтвердили наличие положительного воздействия ИАПФ на неблагоприятные последствия прогрессирования коронарного атеросклероза. Наличие у ИАПФ антиишемического действия было продемонстрировано в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SMILE-ISHEMIA, включавшем 349 больных с сохранной общей фракцией выброса левого желудочка ( $> 40\%$ ), перенесших ИМ в среднем 45 дней назад, получивших тромболитическую терапию и в дальнейшем принимающих ИАПФ [30]. Через 6 мес приема зофеноприла в дозе от 30 до 60 мг в сутки (в зависимости от переносимости) достоверно реже выявлялись депрессии сегмента ST при амбулаторном Холтеровском мониторировании ЭКГ, а в ходе нагрузочного теста реже возникали депрессии сегмента ST, ангинозные приступы и серьезные желудочковые аритмии. Сумма случаев смерти, артери-

альной гипертензии, развития и утяжеления сердечной недостаточности, тяжелой артериальной гипотензии также оказалась меньшей в группе зофеноприла ( $p=0,041$ ).

Таким образом, в целом накопленные факты указывают, что при длительном применении ИАПФ, по меньшей мере у больных, перенесших ИМ, следует ожидать не только замедления прогрессирования или предотвращения возникновения сердечной недостаточности (вне зависимости от исходной фракции выброса левого желудочка), но и антиишемического эффекта, в том числе после реперфузионного лечения ИМ со стойкой элевацией сегмента ST на ЭКГ.

Современные клинические рекомендации по применению ИАПФ при остром коронарном синдроме, сформулированные с учетом вышеизложенных фактов, суммированы в табл. 4. При этом, хотя наличие большинства закономерностей было продемонстрировано преимущественно на больных с ИМ, в настоящее время накопленные доказательства экстраполируют и на другие варианты острого коронарного синдрома. Кроме того, поскольку при применении ИАПФ стремятся добиться не только симптоматического эффекта, но и обеспечить положительное влияние на прогноз, речь идет о преимущественном использовании лекарственных средств с доказанной эффективностью таким образом, чтобы порядок титрования доз и целевые дозы соответствовали клиническим испытаниям, давшим положительные результаты.

## Заключение

Накопленные факты свидетельствуют о необходимости начала титрования дозы ИАПФ с первых суток острого коронарного синдрома (в первую очередь – инфаркта миокарда) и целесообразности длительного применения препаратов этой группы. При этом особой пользы можно ожидать у пациентов из группы высокого риска. Достаточно крупные контролируемые клинические испытания с положительным результатом в ранние сроки заболевания были выполнены с применением каптоприла, лизиноприла и зофеноприла. Основная опасность раннего назначения ИАПФ состоит в увеличении частоты возникновения стойкой артериальной гипотензии. Однако есть свидетельство, что применение зофеноприла в ранние сроки инфаркта миокарда реже приводит к возникновению этого осложнения по сравнению с лизиноприлом, по крайней мере, у больных не старше 75 лет, когда лечение начато в пределах 12 ч после окончания тромболитической терапии. Необходимость длительного использования ИАПФ доказана в крупных клинических исследованиях с использованием каптоприла, рамиприла, трандолаприла и, в меньшей степени, эналаприла у больных с выраженной сократительной дисфункцией левого желудочка и/или клиническими признаками сердечной недостаточности, а также с применением рамиприла и периндоприла у больных без существенной сократительной дисфункции левого желудочка. Помимо снижения смертности и частоты возникновения или утяжеления сердечной недостаточности среди ожидаемых положительных эффектов длительного применения ИАПФ отмечается также и уменьшение частоты возникновения инфаркта миокарда и антиишемическое действие, продемонстрированное с использованием зофеноприла.

### Литература.

1. 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. *European Heart Journal* 2003; 24: 28–66.
2. 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). [www.acc.org](http://www.acc.org).
3. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012; 33: 2569–2619.
4. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2013; 61: 485–510.
5. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
6. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123: 104–123.
7. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. 2012; 654–690.
8. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: 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: 669–685.
9. Swedberg K., Held P., Kjekshus J. et al. on behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: results of the Co-operative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*. 1992; 327: 678–684.
10. 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: 1115–1122.
11. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. 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: 686–687.
12. Latini R., Maggioni A.P., Flather M. et al. ACE Inhibitor Use in Patients With Myocardial Infarction. Summary of Evidence From Clinical Trials. *Circulation*. 1995; 92: 3132–3137.
13. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE Inhibitors in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction. Systematic Overview of Individual Data From 100 000 Patients in Randomized Trials. *Circulation*. 1998; 97: 2202–2212.
14. Kjekshus J., Swedberg K. for the CONSENSUS II Study Group. Importance of first dose hypotension with enalaprilat in acute myocardial infarction. *JACC*. 1992;9: abstract 206.
15. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995; 332: 80–85.
16. Borghi C., Bacchelli S., Esposito D.D. et al. Effects of the Administration of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor During the Acute Phase of Myocardial Infarction in Patients With Arterial Hypertension. *Am J Hypertens*. 1999; 12: 665–672.
17. Borghi C., Bacchelli S., Esposito D.D. et al. Effects of the Early ACE Inhibition in Diabetic Nonthrombolized Patients With Anterior Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1862–1868.
18. Borghi C., Ambrosioni E., on behalf of the 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 Heart J* 2003; 145: 80–87.
19. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet*. 2000; 355: 1575–1581.
20. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moyé 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: 669–677.
21. 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: 821–828.
22. 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. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1670–1676.
23. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325: 293–302.
24. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992; 327: 685–91.
25. Borghi C., Ambrosioni E., Novo S., et al.; on behalf of the SMILE-4 Working Party. Comparison Between Zofenopril and Ramipril in Combination With Acetylsalicylic Acid in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction: Results of a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, European Study (SMILE-4). *Clin Cardiol* 2012; DOI:10.1002/clc.22017.
26. Borghi C., Ambrosioni E., Omboni S. et al., on behalf of the SMILE-4 Working Party. Zofenopril and ramipril and acetylsalicylic acid in

postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis in hypertensive patients of the SMILE-4 study. *J Hypertens* 31; DOI:10.1097/HJH.0b013e3283605cd8.

27. Borghi C., Ambrosioni E., Omboni S., et al. Cost-effectiveness of zofenopril in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a posthoc analysis of SMILE-4. *Clinico Economics and Outcomes Research*. 2013; 5: 317–325.

28. Dagenais G.R., Yusuf S., Bourassa M.G. et al. Effects of Ramipril on Coronary Events in High-Risk Persons. Results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation*. 2001; 104: 522–526.

29. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease 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: 782–788.

30. Borghi C., Ambrosioni E., on behalf of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J*. 2007; 153: 445.e72–445.e14.

## Выбор антикоагулянта для раннего лечения острого коронарного синдрома

И.С.Явелов

Кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Антикоагулянты являются обязательным компонентом раннего лечения острого коронарного синдрома (ОКС) у больных, не имеющих противопоказаний. При этом в настоящее время возможно использование шести лекарственных средств, относящихся к данной группе – нефракционированного гепарина, одного из низкомолекулярных гепаринов (эноксапарина, далтепарина или надропарина), фондапаринукса натрия, а также бивалирудина. В статье обсуждаются вопросы выбора антикоагулянтов при различных вариантах течения ОКС и сопутствующих клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, антикоагулянты, лечение.

### Choice of anticoagulant for early treatment of ACS

I.S.Yavelov

Clinical Pharmacology Dep., N.I.Pirogov RNRMU, Moscow

Anticoagulants are essential for early treatment of acute coronary syndrome (ACS) and should be administered if no contraindications presented. It is possible to use six anticoagulants – unfractionated heparin, LMWH (enoxaparin, dalteparin or nadroparin), fondaparinux sodium, and bivalirudin. The paper discusses what drug to use, depending on type of ACS and concomitant clinical circumstances.

**Keywords:** acute coronary syndrome, anticoagulants, treatment.

Парентеральное введение антикоагулянтов является обязательным компонентом раннего лечения острого коронарного синдрома (ОКС) у больных, не имеющих противопоказаний. При этом в настоящее время возможно использование шести лекарственных средств, относящихся к данной группе – нефракционированного гепарина, одного из низкомолекулярных гепаринов (эноксапарина, далтепарина или надропарина), фондапаринукса натрия, а также бивалирудина [1–5]. Соответственно, выбор препарата в каждой конкретной клинической ситуации зачастую представляет собой непростую задачу. Для ее решения прежде всего надо знать, какие клинические эффекты ожидаются при использовании того или иного антикоагулянта у разных категорий больных при разных подходах к их ведению. Эти сведения можно получить, анализируя результаты контролируемых клинических исследований. Однако во многих случаях ситуация не укладывается в рамки изученного, и решение приходится принимать, опираясь в основном на здравый смысл и знание фармакологических особенностей доступных лекарственных средств. В любом случае крайне важно строго следовать методике применения антитромботических препаратов, поскольку пренебрежение деталями способно серьезно сказаться на эффективности и безопасности лечения, сделав его результат очень далеким от ожидаемого. Все это предъявляет серьезные требования к информированности и знаниям практикующего врача, который к моменту принятия решения (часто достаточно срочного) должен свободно владеть обширной фактической информацией.

Обычно наиболее существенные сведения, практические советы и предписания аккумулируются в регулярно обновляемых клинических рекомендациях. Однако далеко не всегда в этих документах удается найти однозначные указания на наилучшие подходы к ведению конкретного больного. Так, с одной стороны, современные рекомендации Европейского кардиологического общества и Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца по лечению острого коронарного синдрома, совпадая при изложении основных (принципиальных) подходов, в ряде случаев фокусируются на разных аспектах использования антитромботических препаратов и таким образом взаимно дополняют друг друга. Однако по отдельным позициям в них представлены различные, зачастую противоречащие друг другу точки зрения (табл. 1). Для понимания причин имеющихся несовпадений и формирования собственного отношения к спорным проблемам необходимо знать, на каких фактах основано то или иное умозаключение.

Сведения об авторе:

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова