

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

**НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ
У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА***Кокорин В.А.*, Волов Н.А., Дударева А.В., Сытник Н.В., Гэн Хайшу*

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва

Изменения нейрогуморальной активности в остром периоде инфаркта миокарда

Инфаркт миокарда (ИМ) является стрессовой ситуацией, активирующей симпато-адреналовую систему. Кроме того, в ответ на гемодинамическую перегрузку и уменьшение массы функционирующего миокарда для поддержания адекватной насосной функции сердца включаются компенсаторные механизмы, активируются плазменные и локальные (миокардиальные) нейрогормональные системы [27].

Нейрогуморальные сдвиги реализуются в форме вазоконстрикторных и вазодилататорных воздействий. Первые реализуются через симпато-адреналовую (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновую системы (РААС), вазопрессин, антидиуретический гормон, серотонин, эндотелин, тромбоксан A_2 и др.; вторые – через калликреин-кининовую систему, предсердный натрий-уретический пептид, простагландины I_2 и E_2 , эндотелий-зависимый расслабляющий фактор и другие [4, 25].

Изменения САС

В крови больных инфарктом миокарда наиболее высокое содержание катехоламинов наблюдается в первые сутки заболевания, особенно в течение первого часа после появления болей. Причем, чем обширнее и тяжелее инфаркт, тем выше уровень катехоламинов в крови. Катехоламины, действуя на β_1 -адренорецепторы, вызывают усиление сократимости миокарда, учащение сердечного ритма с укорочением фазы диастолы, что приводит к уменьшению эффективного кровоснабжения интактного миокарда и способствует расширению зоны некроза. С другой стороны, стимуляция катехоламинами рецепторного аппарата миокарда вызывает увеличение циклического АМФ в кардиомиоцитах, активацию фосфолипаз, интенсификацию перекисного окисления липидов, что сопровождается накоплением свободных радикалов и нарастанием концентрации внутриклеточного кальция с повышением потребности миокарда в кислороде, усилением дисфункции и гибели кардиомиоцитов, формированием оглушенного и гибернирующего миокарда, развитием желудочковых аритмий [5, 8, 41]. Перегрузка кальцием кардиомиоцитов приводит к нарушению расслабления миокарда, диастолическое давление в левом желудочке повышается, что вызывает ухудшение субэндокардиального кровотока и может способствовать расширению зоны инфаркта. Кроме того, под

влиянием катехоламинов усиливается агрегация тромбоцитов с выделением в больших количествах тромбоксана A_2 , обладающего вазоконстрикторным эффектом, что значительно ухудшает микроциркуляцию и, тем самым, кровоснабжение интактного миокарда (3,12). Повышенная активность САС вызывает повышение активности РААС, стимулируя β_1 -адренорецепторы, расположенные на поверхности клеток юстагломерулярного аппарата почек, циркулирующими катехоламинами.

Изменения РААС

Активация РААС начинается в первые 3 суток ИМ, затрагивает как циркулирующее, так и тканевое звено системы, и отмечается практически у всех больных. Регистрируется увеличение содержания ренина в крови, возрастает экспрессия АПФ и содержание ангиотензина II (АII) в пораженном миокарде и перинфарктной зоне, а также активируются другие тканевые ферменты, способствующие образованию ангиотензина II [13]. По данным Dargie et al., в первые часы ИМ уровень ангиотензина II в плазме увеличивается, в среднем, в 8 раз [25]. В перинфарктной зоне увеличивается экспрессия рецепторов к ангиотензину II. Именно ангиотензин II, вырабатываемый в тканевой РААС, принимает самое непосредственное участие в процессах гипертрофии и гиперплазии – стимулирует рост фибробластов, синтез коллагена, продукцию цитокинов, изменения генетического ответа клетки, ведущего к активации апоптоза [16,27]. Активация РААС ведет к повышению выработки некоторых цитокинов (P, L, E-селектинов, интерлейкинов-6 и 8, фактора некроза опухоли α , эндотелина-1. Негативное влияние провоспалительных цитокинов обусловлено отрицательным инотропным действием, вазоконстрикторным эффектом за счет нарушения эндотелийзависимой дилатации артериол. Кроме того, цитокины способствуют разрушению внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, гипертрофии кардиомиоцитов и дилатации желудочков, что усиливает ремоделирование сердца [13,15]. Ангиотензин II стимулирует образование альдостерона, что сопровождается повышением преднагрузки в результате увеличения объема циркулирующей крови за счет задержки натрия и воды [5]. Усиленное выведение калия из организма помогает реализации проаритмогенного действия АII, что в сочетании с гиперкатехоламинемией, приводит к появлению желудоч-

ковых аритмий [2]. Альдостерон способствует отложению коллагена III типа в миокарде и стенках сосудов, вызывая их фиброзное ремоделирование [3]. АП стимулирует повышение секреции гипофизом антидиуретического гормона, что также приводит к гиперволемии. Кроме того, антидиуретический гормон усиливает периферическую вазоконстрикцию за счет индукции фосфорилирования цАМФ с увеличением концентрации ионов Са в гладкомышечных элементах сосудов. АП обладает ферментативной активностью в отношении брадикинина, вызывая его инактивацию, что снижает выработку эндотелием сосудов NO и простагландинов, способствуя формированию эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикции [34].

Таким образом, активация нейрогормональных систем способствует развитию ишемии миокарда (расширение зоны некроза, рецидив инфаркта миокарда, ранняя постинфарктная стенокардия), нарушений ритма сердца, ремоделирования миокарда и острой сердечной недостаточности.

Нейрогуморальные нарушения в постинфарктном периоде

Уровень окклюзии венечной артерии, величина резидуального стеноза, стенозирование других коронарных артерий, не являющихся «инфаркт-связанными», функциональная полноценность коллатерального кровотока, активность САС и РААС определяют величину тканевой перфузии миокарда и клиническое течение постинфарктного периода (появление постинфарктной стенокардии, сердечной недостаточности, аритмий и др).

Изменения САС

При неосложненном течении инфаркта миокарда к моменту выписки больного из стационара содержание норадреналина и адреналина в крови находится в пределах нормы, но повышается при снижении сердечного выброса. Увеличение ЧСС и повышение сократительной функции миокарда вследствие стимуляции β_1 -адренорецепторов миокарда, развитие компенсаторной концентрической гипертрофии миокарда, увеличение венозного возврата крови к сердцу в результате стимуляции α_1 -адренорецепторов и РААС приводит к увеличению минутного объема крови. Однако продолжающаяся в течение длительного времени гиперактивация САС способствует формированию и прогрессированию сердечной недостаточности вследствие значительного повышения потребности миокарда в кислороде, высокого периферического сопротивления сосудов, увеличения объема циркулирующей крови, уменьшения плотности β -адренорецепторов в цитоплазматической мембране кардиомиоцитов в связи с их интернализацией путем цитолиза в цитозольные везикулы, непосредственного кардиотоксического и проаритмогенного эффекта катехоламинов [3, 4].

Francis et al (1993) установили, что степень активации САС и, следовательно, содержание норадреналина в крови и годовая смертность больных ХСН находятся в прямой линейной зависимости. Это дало авторам основание считать, что базальный уровень норадреналина в крови является достоверным предиктором выживаемости больных с ХСН [30].

Изменения РААС

К моменту выписки пациента из стационара уровни ангиотензина II, ренина и альдостерона плазмы крови приходят к норме. В то же время у больных со сниженной сократительной функцией ЛЖ продукция циркулирующих и тканевых эффекторов РААС, напротив, возрастает. Повышенная активность РААС поддерживает высокий уровень антидиуретического гормона, провоспалительных цитокинов, натрий-уретических пептидов в периферической крови. В последние годы показано, что увеличение в крови концентрации ФНО α , NT-проBNP пропорционально тяжести клинических симптомов сердечной недостаточности и указывает на неблагоприятный прогноз у данной группы больных [24, 28].

В исследовании «OPUS-TIMI -16» (1999г.) было выявлено, что уровень BNP коррелировал с риском летального исхода, развития СН и повторного инфаркта миокарда как через 30 дней, так и спустя год после возникновения ОКС.

В ремоделировании миокарда после ИМ большую роль играет тканевая РААС, регулируемая химазой, катепсинами и тонином, а не АПФ [21, 29].

В настоящее время установлены особенности активирования миокардиальной РААС при ХСН. Neri et al (2001г.) установили, что в миокарде и клетках интерстиция по мере прогрессирования ХСН возрастает локальный синтез АП, способствующего развитию гипертрофии кардиомиоцитов, миокардиального и периваскулярного фиброза. Все это ведет к патологическому ремоделированию левого желудочка и к развитию как систолической, так и диастолической дисфункции миокарда.

Таким образом, повышение активности нейрогормональных систем после перенесенного инфаркта миокарда способствует развитию позднего патологического ремоделирования сердца, что проявляется в виде синдрома хронической сердечной недостаточности, стенокардии напряжения, нарушений ритма сердца.

Коррекция нейрогуморальных нарушений у больных инфарктом миокарда

В настоящее время с целью снижения активности нейрогуморальных систем в клинической практике применяются блокаторы β -адренергических и ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты альдостеро-

на. На разных стадиях клинических испытаний также находятся несколько новых групп препаратов: ингибиторы ренина, вазопептидаз, BNP, антагонисты эндотелиновых рецепторов.

Блокаторы β-адренергических рецепторов

Бета-адреноблокаторы снижают потребность миокарда в кислороде и улучшают коронарный кровоток, способствуя уменьшению ишемии, ограничению размеров зоны некроза и достоверно снижают общую смертность при ИМ на 12–39 %, частоту ре-инфарктов – на 15–18 %, а также частоту развития фатальных аритмий и разрывов миокарда (ISIS-1, 1986).

Польза от β-адреноблокаторов тем выше, чем раньше начата терапия. Суммарные данные 27 рандомизированных исследований (в том числе, ISIS-1 и MIAMI, включавших 27536 пациентов) показали, что общая смертность при раннем внутривенном введении β-адреноблокаторов снижается на 13 %, число повторных инфарктов миокарда – на 19 %, количество случаев первичной фибрилляции желудочков – на 19 %. В ранние сроки ИМ более детально изучены атенолол и метопролол, при длительном применении – карведилол, метопролол и пропранолол. Однако есть основания считать, что благотворное действие при ИМ свойственно всем препаратам этого класса, за исключением обладающих внутренней симпатомиметической активностью. Безопасность применения β-адреноблокаторов в сочетании с другими препаратами, применяющимися в острой фазе ИМ (в частности, тромболитиками) была доказана в исследованиях GISSI II и GUSTO.

По рекомендациям Европейского Общества Кардиологии и Американской ассоциации сердца внутривенное введение β-адреноблокаторов показано пациентам с тахикардией, гипертензией и в случае рецидивирования болевого синдрома, а пероральный прием рекомендован всем больным с наличием факторов риска с первых часов ИМ [20]. Применение β-адреноблокаторов, начатое в остром периоде заболевания, при отсутствии серьезных побочных эффектов должно продолжаться и после выписки из стационара неопределенно долго. У больных с существенным нарушением сократимости ЛЖ лечение рекомендуется начинать с минимальных доз β-адреноблокаторов.

Ингибиторы АПФ

Ингибиторы АПФ тормозят превращения циркулирующего ангиотензина I в мощный вазоконстриктор ангиотензин II, уменьшают выброс норадреналина из окончаний нейронов и секрецию альдостерона, что ведет к дилатации почечных сосудов и натрийурезу. Ингибиторы АПФ увеличивают образование вазодилатирующего пептидного гормона брадикинина и уровень циркулирующего предсердного натрий-

уретического фактора, а также оказывают разнообразные гемодинамические эффекты: уменьшают сосудистое сопротивление и давление наполнения ЛЖ, увеличивают почечный кровоток и нормализуют диастолическое наполнение ЛЖ в связи с регрессией его гипертрофии, уменьшает активацию симпатoadреналовой системы и системы антидиуретического гормона. Препараты данного класса положительно влияют на реологические свойства крови и дисфункцию эндотелия, а также обладают противовоспалительным и антиаритмическим действием [6, 10, 22].

Многими авторами подчеркивается наличие собственного антиишемического и антиангинального эффектов ингибиторов АПФ, что объясняется влиянием на активность катехоламинов и секреторную функцию эндотелия. Оказываемый антиангинальный эффект не зависит от состояния насосной функции сердца и уровня АД. Отмечено, что препараты данного класса уменьшают агрегацию тромбоцитов, выработку ингибитора активации плазминогена, а также увеличивают уровень тканевого активатора плазминогена. По некоторым данным, ингибиторы АПФ способны приостанавливать рост атеросклеротических бляшек [9, 31, 38].

Большой практический интерес ИАПФ представляют в терапии острой и хронической сердечной недостаточности, а также как средство профилактики застойной сердечной недостаточности у больных, перенесших ИМ, связанной с процессами ремоделирования левого желудочка. Первые данные об успешном экспериментальном применении ингибиторов АПФ с целью уменьшения зоны инфаркта и снижения смертности от ИМ появились в начале 80-х годов. В дальнейшем, оценке безопасности и эффективности использования ингибиторов АПФ у больных ИМ было посвящено большое количество клинических исследований. Подробно изучены гемодинамические, электрофизиологические и нейрогормональные эффекты применения многих ингибиторов АПФ как в ранние, так и более поздние сроки ИМ.

Раннему назначению ингибиторов АПФ (с первых суток ИМ) были посвящены крупные исследования: CONSENSUS II, CATS, SMILE, GISSI-3, ISIS-4, PRACTICAL, CCS-I и FAMIS.

Исследование CONSENSUS II, в котором изучалось применение эналаприла в/в, а затем и перорально в первые сутки ИМ, было досрочно остановлено из-за недостоверного увеличения смертности на 9 % в основной группе, преимущественно за счет более частого развития артериальной гипотензии [45]. Однако у больных крупноочаговым ИМ эналаприл улучшал прогноз жизни и достоверно снижал частоту осложнений. Подобные результаты были получены при раннем применении каптоприла после ТЛТ у больных первичным передним ИМ в исследовании CATS (1994).

В селективное исследование SMILE (1995) было включено 1556 пациентов с передним ИМ без предшествующей тромболитической терапии, которым назначался зофеноприл в течение 6 недель. Отмечено недостоверное снижение общей смертности на 25 %, смертности от прогрессирующей сердечной недостаточности – на 31 % и числа случаев внезапной смерти – на 63 %. Риск развития тяжелой сердечной недостаточности достоверно снижался на 46 %. Анализ результатов годовичного наблюдения показал достоверное уменьшение общей смертности на 29 % в группе пациентов, получавших зофеноприл. Наибольшая эффективность применения зофеноприла была выявлена при повторных ИМ, а также у больных гипертензией и сахарным диабетом [21].

В исследовании GISSI-3 (1994) смертность в группе больных ИМ, получавших лизиноприл, через 6 недель была достоверно ниже на 11 % (32).

Ранее (в первые 9 часов заболевания) добавление к терапии фозиноприла больным ИМ передней локализации, прошедшим ТЛТ, изучалось в исследовании FAMIS (1997). Выявлено достоверное снижение смертности и частоты развития тяжелой сердечной недостаточности на 36,2 %. Улучшение прогноза при лечении фозиноприлом не зависело от его эффекта на ремоделирование ЛЖ, поскольку достоверных различий объемов и фракции выброса между основной и контрольной группами на протяжении всего периода наблюдения (2 года) не отмечено.

В исследовании ISIS-4 (1994) через 5 недель лечения в группе каптоприла отмечено достоверное снижение смертности на 7 %, преимущественно у пациентов с передней локализацией ИМ и старше 70 лет.

Позднее назначение ингибиторов АПФ (начиная с 3 суток ИМ) изучалось в исследованиях SAVE, TRACE, AIRE.

В исследовании SAVE (1992) больным с бессимптомной дисфункцией миокарда с третьих суток ИМ назначался каптоприл в возрастающей дозировке. Выявлено достоверное снижение смертности на 21 %, риска развития тяжелой СН – на 37 %, повторного ИМ – на 25 %. Каптоприл одинаково благоприятно влиял на течение заболевания как у пациентов, получавших тромболитическую терапию, бета-блокаторы и аспирин, так и у больных, имевших противопоказания к назначению тех или иных из этих препаратов.

В исследовании AIRE (1993) изучалось применение рамиприла в дозе 5–10 мг у больных с признаками сердечной недостаточности в остром периоде ИМ на 3–10 сутки заболевания. Сроки наблюдения составили, в среднем, 15 месяцев. Было выявлено достоверное снижение смертности на 27 %, при этом больший эффект отмечался у больных старше 65 лет и с сопутствующей артериальной гипертензией [46].

В аналогичной работе отечественных авторов также выявлено положительное влияние терапии

рамиприлом на показатели гемодинамики и сократительной функции ЛЖ у больных с сердечной недостаточностью на фоне ИМ. Через месяц терапии прирост фракции выброса составил 31 %, степень снижения КДО – 42 %, КСО – 17,2 % [18].

В исследовании TRACE (1995) включались больные ИМ с фракцией выброса менее 35 %. На 3–7 день от начала заболевания половине больных назначался трандолаприл в дозе 0,5 мг в сутки с последующим возрастанием до 4 мг. Через 2,5 года лечения выявлено достоверное снижение смертности на 22 % [36].

Ряд исследований был посвящен сравнению эффективности различных ингибиторов АПФ между собой у больных ИМ. В исследовании PRACTICAL (1994) отмечена большая эффективность эналаприла по сравнению с каптоприлом по влиянию на смертность и показатели глобальной сократимости миокарда ЛЖ через 3 месяца лечения. В работе Сидоренковой Н.Б. и соавт. (1999г.) выявлена более выраженная антиангинальная и антиаритмическая активность фозиноприла, по сравнению с эналаприлом, при раннем назначении у больных передним ИМ, хотя при анализе эхокардиографических показателей значимых различий между группами не отмечено.

В настоящее время необходимость применения ингибиторов АПФ у больных ИМ не подвергается сомнению. Американская Ассоциация Сердца рекомендует назначение ингибиторов АПФ, начиная с первых суток, всем пациентам с ИМ при отсутствии гипотонии с последующим определением через 6 недель необходимости продолжения терапии [20]. По мнению других авторов, в лечении ингибиторами АПФ в ранние сроки ИМ нуждаются только больные с крупноочаговыми ИМ передней локализации и повторными ИМ, осложненными развитием сердечной недостаточности или дисфункцией ЛЖ, и больные диабетом. Лечение рекомендуется начинать с минимальных доз с дальнейшим титрованием под контролем переносимости каждые 2–3 дня.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов

Несмотря на доказанную эффективность ИАПФ у больных инфарктом миокарда, эти препараты могут вызывать различные побочные явления (такие, как сухой кашель, ангионевротический отек, головная боль), что делает невозможным их прием 10–20 % больных, а также некоторые осложнения – в первую очередь гипотензию, способствующую дальнейшему ухудшению коронарной перфузии.

Воздействие ингибиторов АПФ на РААС лишено субстратной специфичности, из-за чего невозможно оценить значение собственно ингибирования АПФ от действия на другие биологические медиаторы. Ингибиторы АПФ нарушают деградацию брадикинина, стимулируют синтез простагландинов и оксида

азота, но их влияние на РААС весьма нестабильно. Ингибиторы АПФ неизбирательно нарушают действие ангиотензина II на все типы ангиотензиновых рецепторов: и те, которые определяют негативные реакции (AT_1) и те, которые опосредуют потенциально выгодные органо-протективные эффекты (AT_2). При специфической блокаде AT_1 рецепторов предотвращается также эффект ангиотензина II, приводящий к стимуляции фактора роста [16,44].

Другим фактором, лимитирующим действие данной группы препаратов, является существование локальных альтернативных “неАПФ-зависимых” путей образования ангиотензина II в миокарде желудочков, почечных артериях, легких. Активацией этих альтернативных путей многими авторами объясняется эффект “ускользания” при длительном лечении ингибиторами АПФ, заключающийся в увеличении уровня АП в плазме крови до исходных значений [14].

В связи с этим применение препаратов, блокирующих активность РААС на рецепторном уровне, представляется более оправданным. Препараты этой группы (БАР) обладают меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с ингибиторами АПФ (в частности, не обладают “эффектом первой дозы”), вызывают меньшую гиперренинемию, способны уменьшать степень гипертрофии левого желудочка. В экспериментальных работах показано, что применение БАР, как и ингибиторов АПФ, повышает фибринолитическую активность крови и благоприятно влияет на дисфункцию эндотелия, тормозя его пролиферацию [3, 13].

Доказана эффективность применения БАР у больных артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Назначение БАР в составе комплексной терапии ХСН, приводит к замедлению процессов ремоделирования миокарда левого желудочка и предотвращению или обратному развитию ХСН [17,33].

Сравнительные исследования ингибиторов АПФ и блокаторов AT_1 -рецепторов у больных сердечной недостаточностью принесли противоречивые результаты. В исследовании ELITE (1997) было выявлено достоверное снижение риска смерти (особенно внезапной) у больных ХСН, принимавших лозартан, по сравнению с каптоприлом. Однако исследование ELITE II, в котором сравнивались те же препараты, не подтвердило преимущество БАР перед ингибиторами АПФ по влиянию на прогноз больных с ХСН, хотя и отмечалась лучшая переносимость терапии лозартаном [40]. При добавлении блокатора AT_1 -рецепторов валсартана к традиционной терапии пациентам с сердечной недостаточностью отмечено достоверное снижение числа повторных госпитализаций.

Первые данные о применении БАР у больных ИМ, появившиеся в 2000 году, подтвердили гипотезу

о позитивном влиянии БАР на клинико-гемодинамические показатели, сопоставимом с эффектами ингибиторов АПФ, и меньшем количестве побочных реакций. В работе Чукаевой и соавт. (2001) изучалось влияние лозартана, назначаемого на 2–5 сутки ИМ, на процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Полученные результаты показывают, что лозартан не уступал по клинической эффективности ингибитору АПФ эналаприлу в развитии клинических исходов ИМ, улучшая параметры систолической и диастолической функции левого желудочка по данным ЭхоКГ [19]. В исследовании Пархоменко и соавт. была показана безопасность совместного применения ирбесартана и каптоприла, начиная с первых суток ОИМ, при этом отмечен более выраженный гемодинамический эффект, чем при самостоятельном применении каптоприла и сопоставимое влияние на размер некроза и процессы раннего ремоделирования сердца [39]. Аналогичные результаты получены при изучении применения эналаприла и лозартана у больных ИМ. Коц Я.И. и соавт. успешно применяли лозартан для лечения ЛЖ недостаточности в остром периоде инфаркта миокарда [11]. Отмечалось уменьшение клинических проявлений сердечной недостаточности и благоприятное влияние на показатели центральной гемодинамики.

Первым крупным исследованием, в котором изучалась эффективность и безопасность блокатора ангиотензиновых рецепторов лозартана в сравнении с ингибитором АПФ каптоприлом у больных ИМ с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, стало исследование OPTIMAAL [26]. В исследование были включены 5477 пациентов, средний срок наблюдения составил 2,7 лет. Уровень общей смертности в группе лозартана был незначительно выше (18 против 16 %), но сердечно-сосудистая смертность отмечалась достоверно чаще (15 против 13 %). Не было отмечено значимых различий в способности препаратов предотвращать внезапную сердечную смерть и ухудшение течения сердечной недостаточности. При этом количество побочных эффектов и частота отмены препаратов была меньшей в группе лозартана. Высказано предположение, что такие результаты исследования могут быть следствием недостаточной дозы лозартана (50 мг/сут) или неадекватной схемы ее титрования.

В исследовании VALIANT (2003) изучали эффективность валсартана по сравнению с каптоприлом и их комбинаций у больных ИМ, осложненным сердечной недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка. В исследование было включено 14703 больных, которым назначался каптоприл (в суточной дозировке 18,75–150 мг), валсартан (40–320 мг) или комбинированная терапия каптоприлом и валсартаном. После 36 мес. наблюдения не было отмечено статистически значимых различий

смертности во всех трех сравниваемых группах, точно также не было различий в сердечно-сосудистой смертности, повторном инфаркте миокарда или появлении сердечной недостаточности. Побочные эффекты встречались реже при приеме валсартана, нежели каптоприла, однако при комбинации этих препаратов частота побочных эффектов была существенно выше. Результаты исследования VALIANT убедительно доказали, что БАР валсартан может быть альтернативой ингибиторам АПФ у больных ИМ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [47]. Гипотеза о том, что более полная блокада РААС при сочетании ИАПФ и БАР может принести дополнительные клинические преимущества, не оправдалась.

Антагонисты альдостерона

В 2003 г. были опубликованы результаты многоцентрового плацебо-контролируемого исследования EPHESUS, в котором участвовало 6632 больных с острым ИМ, осложненным развитием сердечной недостаточности. Пациентам опытной группы дополнительно к стандартной терапии назначали селективный блокатор альдостерона эплеренон в течение 16 мес. Отмечено достоверное снижение общей смертности (14,4 % по сравнению с 16,7 % в контрольной группе), а также смертности и частоты госпитализаций от сердечно-сосудистых причин. Снижение риска возникновения смерти от сердечно-сосудистых причин обусловлено снижением частоты внезапной сердечной смерти.

Литература

1. Бабак О.Я., Князькова И.И. Гемодинамические и гуморальные эффекты спиронолактона у больных с острым инфарктом миокарда, осложненным сердечной недостаточностью // Укр. кард. журнал. 2004, № 4, с.24–27.
2. Барбараш О.Л., Бернс С.А., Монингер И.Г. и др. Взаимосвязь проаритмических маркеров и показателей дисфункции миокарда у больных ИБС с умеренной сердечной недостаточностью. Эффективность спиронолактона в снижении риска возникновения желудочковых аритмий // Сердце. 2006, № 6, с.292–295.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. Москва, “Медиа Медика”, 2000, 266 с.
4. Белов Ю.В., Варакин В.А. Современное представление о постинфарктном ремоделировании левого желудочка // РМЖ, 2002, т.10. - № 10, с.469–471.
5. Бузашвили Ю.И., Ключников И.В., Мелконян А.М. и др. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция) // Кардиология, 2002, № 10, с.88–95.
6. Галенко А.С., Шуленин С.Н. Способы немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. // ФАРМиндекс.-Практик. 2006, вып.10, с.2–10.
7. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // Российские рекомендации. Москва, 2007, 66с.
8. Иванов Г.Г., Агеева И.В., Бабаахмади С. и др. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение понятия и применение в клинической практике // Функциональная диагностика, 2003, № 1, с.101–109.
9. Карпов Ю.А. Клинические последствия ингибирования тканевого ангиотензинпревращающего фермента: целесообразность при стабильной ишемической болезни сердца // Кардиология, 2002, № 6, с. 86–91.
10. Корочкин И.М., Чукаева И.И., Аронов Л.С. и др. Антиишемический и противовоспалительный эффекты ингибиторов АПФ и их роль в ремоделировании сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. Сб. научных трудов к 60-летию ГKB № 13 “Актуальные вопросы практической медицины”. – М.: РГМУ, 2000, с.224–245.
11. Коц Я.И., Лебедев Л.В., Сайфутдинов Р.И. и др.. Использование блокаторов рецепторов ангиотензина II для лечения левожелудочковой недостаточности в остром периоде инфаркта миокарда // Кардиология, 2001, № 1, с. 30–33.
12. Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Ингибиторы АПФ у больных, перенесших инфаркт миокарда // Сердце, 2002; т.1, № 1, с.38–40.
13. Мареев В.Ю. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на разных уровнях // Практикующий врач.- 2000.- № 18.-С.23–24.
14. Отанов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Метаболические эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина II // Кардиология, 2002, № 3, с. 35–38.
15. Палеев Н.Р., Палеев Ф. Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клиническая медицина, 2004, № 5, с.4–7.
16. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Соболева Ю.В. и др.. Физиология и фармакология ренин-ангиотензиновой системы // Кардиология. 1997, № 11, с.91–95.
17. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Москва, 2007.-67с.
18. Рябинин В.А., Голиков А.П., Руднев Д.В. и др. Влияние рамиприла на течение острого инфаркта миокарда // Кардиология.1997, № 5, с.48–51.
19. Чукаева И.И., Ощепкова М.В., Богова О.Т. и др. Влияние терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II лозартаном

- и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента эналаприлом на постинфарктное ремоделирование левого желудочка // Российский кардиологический журнал, 2001, № 5, с.41–45.
20. ACC/AHA 2007 Focused Update of the 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction// Circulation. 2008; V.117:296–329.
 21. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. et al. For the Survival of Myocardial infarction Long-Term Evaluation Study Investigators (SMILE Study). The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction// N Engl J Med. 1995;332:80–85.
 22. Bossaller C., Auch-Schwelk W., Grafe M. et al. Effects of converting enzyme inhibition on endothelial bradykinin metabolism and endothelium-dependent vascular relaxation // Agents Actions. 1992; V.38 (suppl 2):171 – 177.
 23. Cohn J.N. Effect of the angiotensin receptor blocker valsartan on morbidity and mortality in heart failure: The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) // 2nd Intern. Forum on Angiotensin II Receptor Antagonism. – Monte-Carlo, 2001. Abstr. P. 13.
 24. Cohn J, Anand I, Latini R et al. Sustained reduction of aldosterone in response to the angiotensin receptor blocker valsartan in patients with chronic heart failure//Circulation. 2003;108:61–64.
 25. Dargie H.J, McAlpine M, Morton J.J. Neuroendocrine activation in acute myocardial infarction//J Cardiovasc Pharmacol. 1987;9 (Suppl 2): 21–24.
 26. Dickstein K., Kjekshus J.; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan// Lancet. 2002;360:752–760.
 27. Dostal DE, Baker KM. Evidence for a role of an intracardiac renin-angiotensin system in normal and failing hearts//Trends Cardiovasc Med. 1993; 3: 67–74.
 28. Doust J.A., Glasziou P.P., Pietrzak E. et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure// Arch Intern Med. 2004;164:1978–84.
 29. Dzau V.J., Hirsch A.T. Emerging role of the tissue renin-angiotensin systems in congestive heart failure//Eur. Heart J. 1990;11:65- 71.
 30. Francis G.S. Pathophysiology of chronic heart failure//Am. J. Med. 2001;6:37–46.
 31. Geerts W.H., Heit J.A., Clagett G.P. et al. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Prevention on venous thromboembolism // Chest. 2002; V.119 (Suppl. 1):1–37.
 32. 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; 343:8906:1115–1122.
 33. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. (2005) 26; 1115–1140.
 34. Hornig B. Effects of AT1-receptor blockade on endothelial dysfunction / 2nd Intern. Forum on Angiotensin II Receptor Antagonism. – Monte-Carlo, 2001. – Abstr. – P. 18–19.
 35. Kirchengast M., Luz M. Endothelin receptor antagonists: clinical realities and future directions // J. Cardiovasc. Pharmacol., 2005. 45(2):182–91.
 36. Kover L, Torp-Pedersen C, Carsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction (TRACE Study) // N Engl J Med. 1995;333:1670–1676.
 37. Martineau P, Goulet J. New competition in the realm of renin-angiotensin axis inhibition; the angiotensin II receptor antagonists in congestive heart failure // Ann Pharmacother 2001; 35:71–84.
 38. Opie L.H. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: The Advance Continues. Authors Publishing House, 1999.
 39. Parkhomenko A., Irkin O., Kushnir S. et al. The additional positive effect of irbesartan to captopril therapy in prevention of postinfarction left ventricular dilatation / 2nd Intern. Forum on Angiotensin II Receptor Antagonism. – Monte-Carlo, 2001. – Abstr. – P. 37–38.
 40. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R et al. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristic of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study – ELITE II // J Card Fail 1999;5:146–54.
 41. Podrid P.J., Fuchs T., Candinas R. Role of sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia // Circulation 1990;82;8:1103–1113.
 42. Sleight P. The renin-angiotensin system: a review of trials with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocking agents // Eur. Heart J. 2002; volume 4 (Suppl A):53–57.
 43. Sakurai S., Adachi H., Hasegawa A. et al. Brain natriuretic peptide facilitates severity classification of stable chronic heart failure with left ventricular dysfunction // Heart. 2003; 89:661–662.
 44. Sun YP, Zhu BQ, Browne AE et al. Comparative effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor blocker on atherosclerosis and vascular function // J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2001; 6: 175–81.
 45. Swedberg K., Held P., Kjekshus J. et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) // New Engl J Med. 1992; 327:10:678–684.
 46. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence heart failure // Lancet 1993; 342:8875:821–827.
 47. Pfeffer M.A., McMurray J.V. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both // N Eng J Med. 2003; V.349:1893–1906

Поступила 05/12-2008

© Коллектив авторов, 2009

Тел: (495) 375–12–30

[Кокорин В.А. (*контактное лицо) – ассистент кафедры госпитальной терапии № 1., Волов Н.А. – сотрудник кафедры, Дударева А.В. – сотрудник кафедры, Сытник Н.В. – сотрудник кафедры, Гэн Хайшу – сотрудник кафедры].