

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ЛЕЧЕНИЯ КАПТОПРИЛОМ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

*Н.Н. Ярошно, З.Г. Бондарева, С.Д. Маянская, И.М. Митрофанов, Г.Б. Терентьева,
А.А. Рифель, А.А. Бураков, С.Н. Бескровный*

*Кафедра неотложной терапии факультета повышения квалификации и
постдипломной подготовки врачей (зав. – проф. З.Г. Бондарева),
кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики (зав. – проф. С.Д. Маянская)
Новосибирского государственного медицинского университета,
городская клиническая больница № 34 (главрач – заслуж. врач РФ, докт. мед.наук В.И. Ярошно),
Научный центр клинической и экспериментальной медицины
(директор – акад. РАМН В.А. Шкурупий) СО РАМН, г.Новосибирск*

Необходимость назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) больным в отдаленном периоде инфаркта миокарда (ИМ) обусловлена эффектами сердечно-сосудистого ремоделирования, развивающегося после перенесенной коронарной катастрофы. В ответ на повреждение сердечной мышцы возникает активация внутрисосудистых и внутрисердечных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), усугубляющих дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой (коронарная вазоконстрикция, положительное инотропное и прямое токсическое влияние на сердечную мышцу, увеличение пред- и постнагрузки на левый желудочек), что может обусловить развитие рецидивов ишемии или инфаркта миокарда. Целесообразность применения ИАПФ в постинфарктном периоде обусловлена эффектом активации тканевых компонентов РААС к 30-м суткам и более поздним срокам ИМ. Постоянное применение ИАПФ позволяет добиться реального уменьшения смертности, снизить количество реинфарктов, уменьшить частоту и продолжительность повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, а также обеспечивает улучшение качества жизни и возможное увеличение ее продолжительности в отдаленном периоде ИМ [2, 3]. Одним из самых изученных и востребованных ИАПФ остается каптоприл, который еще не разу

не проиграл в сравнительных исследованиях никакому другому препарату, по крайней мере у больных ХСН. Несмотря на более чем 25-летний возраст, каптоприл остается своего рода «золотым стандартом» в лечении хронической сердечной недостаточности, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда [1].

В этой связи представляло интерес оценить влияние лечения каптоприлом на отдаленный тридцатимесячный прогноз у больных, перенесших Q-позитивный инфаркт миокарда.

Были обследованы 182 пациента с Q-позитивным острым ИМ, которых на момент поступления в стационар randomизировали в две группы: 93 человека (средний возраст $-58,1 \pm 1,2$ года) лечили каптоприлом (ГЛК), 89 (средний возраст $-57,9 \pm 1,4$ года) больных каптоприл не принимали (группа сравнения – ГС). У больных обеих групп были определены антропометрические параметры – рост и масса тела. Группы сопоставления не различались между собой по возрасту, полу, локализации и глубине ИМ, а также по осложнениям острого периода заболевания на момент поступления в стационар ($p > 0,05$).

Больным обеих групп проводилась терапия острого периода ИМ согласно рекомендациям АСС/АНА (1997, 1999).

Больных ГЛК с 1 и по 30-й день острого ИМ лечили каптоприлом в начальной дозе 6,25 мг с последующим её увеличе-

Таблица 1

Особенности клинического течения отдаленного тридцатимесячного постинфарктного периода у больных групп лечения каптоприлом и сравнения (n/%)

Клинические характеристики	Группа лечения каптоприлом (n=76)	Группа сравнения (n=66)	p
Стабильная стенокардия напряжения	54/71,1	58/87,9	0,016
Нарушения сердечного ритма и проводимости	11/14,5	14/21,2	0,298
Ре-инфаркты	4/5,3	14/21,2	0,005
Повторные госпитализации по поводу сердечной недостаточности	28/36,8	43/65,2	0,001
Сердечная недостаточность NYHA-класс: I ФК	37/48,7	7/10,6	<0,001
II ФК	33/43,4	42/63,4	0,017
III ФК	6/7,9	13/19,7	0,041
IV ФК	0/0	4/6,1	0,03

нием до 37,5–50–75 мг в сутки под постоянным контролем АД, выраженностью симптомов декомпенсации кровообращения, уровнем креатинина и калия крови, а также самочувствия больных. Больные ГС не получали каптоприл на протяжении острого периода заболевания в связи с наличием у них исходно артериальной гипотензии или традиционных противопоказаний к приему ИАПФ.

На амбулаторном этапе прием каптоприла был продолжен пациентами ГЛК в течение тридцати месяцев с последующим титрованием дозы препарата до 100–150 мг в сутки под постоянным врачебным контролем и определением содержания креатинина и калия в сыворотке крови один раз в три месяца. Пациентам ГС в отдаленном постинфарктном периоде также проводилась необходимая терапия после перенесенного ИМ, но без включения в лечебную программу каптоприла как по вышеуказанным причинам, так и в результате крайне низкой приверженности их к лечению.

Были проанализированы случаи повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, наличие у пациентов стабильной стенокардии напряжения, нарушений ритма и проводимости, реинфарктов, клинических проявлений ХСН, а также все случаи смерти, в

том числе от повторного инфаркта миокарда, ХСН, внезапной смерти и смерти от других причин. В течение 30 месяцев постинфарктного периода пациентов обеих групп наблюдали регулярно один раз в три месяца в условиях стационара. Согласно протоколу исследования, при каждом очередном визите осуществлялись сбор анамнеза, клинический осмотр пациента, запись ЭКГ, контролировались результаты общих анализов крови и мочи, а также содержания калия и креатинина в сыворотке крови. Наличие и функциональный класс ХСН определяли по тесту шестиминутной ходьбы. Все случаи повторной госпитализации были подтверждены выписными справками из стационаров, нарушения ритма сердца верифицировались при записи ЭКГ или суточном мониторингировании ЭКГ. Дальнейшее титрование дозы каптоприла пациентам ГЛК производилось как под контролем АД методом трехкратного его измерения на момент визита пациента в больницу, так и по результатам суточного мониторингирования АД. Наряду с регулярными визитами проводилось ежемесячное телефонное анкетирование пациентов для контроля за их самочувствием. Все полученные результаты клинического, лабораторного и функционального обследований вносились в амбулаторную карту

Таблица 2

Частота случаев смерти в отдаленном 30-месячном постинфарктном периоде у больных групп лечения каптоприлом и сравнения (n/%)

Причины смерти	Группа лечения кап- топрилом (n=93)	Группа сравнения (n=89)	p=
Всего	17/18,3	23/25,8	0,224
в том числе повторный инфаркт миокарда	5/5,4	5/5,6	0,953
сердечная недостаточность	6/6,5	7/7,9	0,715
внезапная сердечная смерть	4/4,3	4/4,5	0,948
другие кардиальные причины	2/2,2	7/7,9	0,079

пациента, оформлявшуюся при выписке больного из стационара.

Статистический анализ производился с применением пакетов статистических программ Statistica for Windows и SPSS for Windows. При анализе взаимосвязи номинальных показателей использовался коэффициент сопряженности χ^2 Пирсона. Использовались корреляционный (по Спирмену) и регрессионный анализы. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составил менее 0,05.

Установлено, что к концу тридцатимесячного наблюдения в ГЛК умерли 17 (18,3%) больных, тогда как в ГС – 23 (25,8%); в живых остались соответственно 76 и 66 пациентов ($p=0,224$). Характеристика событий и состояний у выживших пациентов групп сопоставления, установленных к концу тридцатимесячного периода наблюдения, представлена в табл. 1.

Анализ клинических проявлений постинфарктного периода показал, что к тридцатому месяцу наблюдения у пациентов ГЛК реже имели место проявления стабильной стенокардии напряжения и, что особенно важно, случаи реинфарктов. Наряду с этим обнаружили статистически достоверные различия в частоте проявлений ХСН IV ФК (NYHA): преобладание числа пациентов с проявлениями ХСН I ФК при одновременном уменьшении доли пациентов с клиникой ХСН II и III ФК и отсутствии лиц с клинической симптоматикой ХСН IV ФК. Кроме того, отмечалось статисти-

чески значимое уменьшение частоты повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН у пациентов ГЛК.

Изучение частоты и причин смерти к 30-му месяцу наблюдения выявило тенденцию к уменьшению доли смертельных исходов от различных кардиальных причин (табл. 2). С учетом более низкой частоты возникновения реинфарктов в течение этого периода наблюдения у пациентов ГЛК при сопоставлении с аналогичным показателем в ГС был оценен вклад и ряда других клинических факторов в развитие реинфарктов в отдаленном постинфарктном периоде. Для проведения многофакторного анализа с помощью таблицы случайных чисел было отобрано по 20 пациентов из ГЛК и ГС. Корреляционный анализ показал, что развитие реинфарктов было обратно связано с ростом и массой тела пациентов ($r=-0,184$; $p=0,006$ и $r=-0,136$; $p=0,044$ соответственно). В связи с этим данные показатели, наряду с дихотомической переменной «прием каптоприла», были включены в бинарную логистическую регрессию как коварианты. В многофакторный анализ переменная «наличие реинфаркта» введена в качестве зависимой. Установлено высокое качество созданной регрессионной модели ($\chi^2=5,46$; $p=0,019$). С помощью данной регрессионной модели было корректно сгруппировано 80,0% наблюдений. В уравнение модели бинарной логистической регрессии включили только переменную «прием каптоприла» ($p=0,005$), в то время

как показатели роста и массы тела в нем не использовались ($p > 0,05$).

Таким образом, прием каптоприла достоверно влиял на снижение частоты развития реинфарктов в отдаленном тридцатимесячном постинфарктном периоде независимо от действия других клинических факторов, ассоциированных с данным исходом.

Прошло более 30 лет с тех пор, как под руководством D.W. Cushman и M.A. Ondetti был синтезирован первый ИАПФ, пригодный для приема внутрь, – каптоприл. В наши дни, несмотря на появление новых ИАПФ, обладающих более длительным действием и большим сродством к ангиотензинпревращающему ферменту, а также иными путями элиминации, каптоприл продолжает широко использоваться в лечении пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе больных, перенесших ИМ. Так, по данным исследования SAVE, в течение 42-месячного наблюдения за пациентами (2231 чел.), перенесшими ИМ и имевшими фракцию выброса левого желудочка менее 40%, на фоне приема каптоприла сердечно-сосудистая смертность снизилась на 21%, общая на 19%, риск развития ХСН – на 37% и повторного ИМ – на 25%. Наибольшее снижение смертности (на 25%) отмечалось у больных старше 65 лет, при этом у мужчин на 22% по сравнению с 2% у женщин, а также у больных, получавших β -блокаторы [5, 7].

В наше исследование были включены пациенты ИМ с различной фракцией выброса левого желудочка, но и у них констатируется положительное влияние каптоприла на прогноз заболевания, что проявлялось статистически значимым уменьшением частоты случаев стабильной стенокардии напряжения, реинфарктов, проявлений ХСН и повторных госпитализаций. Полученные данные соответствуют мнению A.B. Luzier et. al., показавших уменьшение числа повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на фоне

непрерывной терапии ИАПФ [6]. Достоверное уменьшение частоты проявлений ХСН I-IV ФК у пациентов ГЛК при сопоставлении с ГС на фоне непрерывного тридцатимесячного приема каптоприла, полученное в нашем исследовании, соответствует также данным В.Ю. Мареева, проанализировавшего и обобщившего возможности ИАПФ улучшать отдаленный прогноз у больных с ХСН III – IV ФК после перенесенного ИМ [4].

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии на прогноз тридцатимесячной терапии каптоприлом больных, перенесших Q-позитивный ИМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. / Избранные лекции по кардиологии. – М., 2006. – С.172–173.
2. Желнов В.В., Петровская Н.В., Комарова И.С. // Русск. мед. журн. – 2007. – № 15. – С.1135–1141.
3. Мареев В.Ю. // Кардиология. – 2003– № 12. – С.4–14.
4. Мареев В.Ю. // Журн. серд. недостат. – 2004. – № 1. – С. 25–31.
5. Lamas G.A., Flaker G.C., Mitchell G. et al. // Circulation. – 1995.–Vol. 92. – P.1101–1109.
6. Luzier A.B., Forrest A. and Adelman M. et al. // Am. J. Cardiol. – 1998.–Vol.82. –P.465–469.
7. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A., et al. // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 669–677.

Поступила 05.03.08.

A PROGNOSTIC ASPECT OF TREATMENT OF PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION WITH CAPTOPRIL

N.N. Yarokhno, Z.G. Bondareva, S.D. Mayanskaya,
I.M. Mitrofanov, G.B. Terent'eva, A.A. Rifel',
A.A. Burakov, S.N. Beskrovniy

Summary

An evaluation of captopril treatment of patients with a Q-wave positive myocardial infarction and its influence on the 30-month long prognosis was studied. 93 out of 182 patients made up a group which received captopril. It was shown that in patients receiving captopril the incidence of developing stable angina and recurrent infarctions was significantly lower. Multifactor analysis showed that the low incidence of recurrent infarctions in patients of the captopril treatment group did not depend on any other clinical factor.