

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### ПРИМЕНЕНИЕ РАМИПРИЛА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Люсов В.А., Ген Хайшу, Волов Н.А., Кокорин В.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии № 1

Для лечения инфаркта миокарда (ИМ) в настоящее время применяют такие группы препаратов, как тромболитики, антикоагулянты, дезагреганты, нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы [4, 5, 7, 9, 11, 14]. В последнее десятилетие данными крупных многоцентровых исследований, включавших более 100 000 пациентов, убедительно доказана эффективность и безопасность применения при инфаркте миокарда ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). При назначении больным инфарктом миокарда этих препаратов отмечено снижение летальности на 7-27 %, частоты развития реинфарктов и тяжелой сердечной недостаточности. Наибольший эффект был достигнут у пациентов с передней локализацией ИМ, клиническими признаками сердечной недостаточности и сниженной фракцией выброса левого желудочка [1, 3, 12, 17]. Благоприятное влияние применения ИАПФ у данной категории пациентов связано с влиянием на процесс постинфарктного ремоделирования левого желудочка путем подавления активности ренин-ангиотензиновой и симпатoadrenalовой систем [2]. Многими авторами также отмечается наличие у ингибиторов ИАПФ собственного антиишемического и антиаритмического эффектов [8, 13]. В современных рекомендациях по лечению острого ИМ считается необходимым назначение ИАПФ спустя несколько дней от развития заболевания, в то же время рутинное использование препаратов данной группы в первые сутки инфарктом миокарда остается дискуссионным в связи с их возможным негативным влиянием на состояние центральной гемодинамики и коронарного кровотока. В исследовании AIRE (1993) было показано, что назначение рамиприла на 3-5-е сутки инфаркта миокарда улучшало течение и исход заболевания [16]. Положительный опыт раннего назначения каптоприла, лизиноприла, зофеноприла у больных острым ИМ позволяет предположить, что использование рамиприла в острейшем периоде заболевания безопасно и приведет к улучшению клинического течения ИМ, показателей внутрисердечной и центральной гемодинамики, что делает избранную тему актуальной.

#### Материал и методы

Нами было обследовано 82 больных острым Q-образующим ИМ в возрасте от 36 до 72 лет: мужчин — 63, женщин — 19. Диагноз ИМ ставился на основании данных клинической картины заболевания, ЭКГ динамики и повышения уровня сывороточных ферментов (КФК, МВ фракции КФК, тропонина).

Стенокардия напряжения в анамнезе отмечалась у 36 больных (43,9 %), признаки застойной сердечной недостаточности — у 6 (7,3 %). Инфаркт миокарда был первичным у 70 больных (85,4 %), повторным — у 12 (14,6 %).

Критериями исключения из исследования были следующие:

- отсутствие согласия пациента на участие в исследовании;
- давность ИМ более 5 суток;
- систолическое АД менее 100 мм рт. ст.;
- наличие сердечной недостаточности III — IV степени по Killip, постоянная форма мерцательной аритмии;
- прием рамиприла до госпитализации;
- тяжелая почечная или печеночно-клеточная недостаточность, злокачественные новообразования IV стадии.

Типичный болевой синдром отмечался у 77 больных. У 43 больных (52,4 %) в первые сутки ИМ отмечались клинические (синусовая тахикардия в сочетании с патологическим III тоном, одышка в покое, влажные не звонкие мелко- и средне-пузырчатые хрипы в нижнезадних отделах легких) и/или рентгенологические признаки левожелудочковой недостаточности.

Всем больным при отсутствии противопоказаний проводилась терапия, рекомендуемая Европейским Обществом Кардиологов для лечения инфаркта миокарда (тромболитики, дезагреганты, антикоагулянты,  $\beta$ -блокаторы,). Для купирования болевого синдрома назначались наркотические анальгетики. Системная тромболитическая терапия 1,5 млн. ЕД стрептокиназы проводилась 56 больным (68,3 %). При необходимости назначались нитраты, мочегонные, антиаритмические препараты (IВ и III классов), сердечные гликозиды и оксигенотерапия.

Все больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний и тяжести течения ИМ (табл. 1 и 2). Распределение больных на группы было случайным.

До начала лечения и через месяц оценивали клиническое состояние больных, включающее в себя летальность, частоту ранней постинфарктной стенокардии, рецидив ИМ, длительность госпитализации, тяжесть застойной сердечной недостаточности. Также в динамике исследовали объем левого желудочка в систолу и диастолу, фракцию выброса.

Первую группу составили 42 пациента, которым, начиная с 6–12 часов от момента развития ИМ в

Таблица 1

## Характеристика групп исследования

| Показатели                    | 1-я группа | 2-я группа | Всего     |
|-------------------------------|------------|------------|-----------|
| Количество пациентов:         | 42         | 40         | 82        |
| - мужчин                      | 31         | 32         | 63        |
| - женщин                      | 11         | 8          | 19        |
| Возраст, лет                  | 58,3±1,78  | 59,9±1,5   | 59,1±1,64 |
| Локализация ИМ:               |            |            |           |
| - передний                    | 22 (52 %)  | 20 (50 %)  | 42 (51 %) |
| - нижний                      | 19 (45 %)  | 18 (45 %)  | 37 (45 %) |
| - ниже-боковой                | 1 (3 %)    | 2 (5 %)    | 3 (4 %)   |
| Анамнез ИБС:                  |            |            |           |
| - стенокардия                 | 16 (40 %)  | 16 (44 %)  | 32 (42 %) |
| - ХСН                         | 2 (5 %)    | 3 (8 %)    | 5 (7 %)   |
| - перенесенный ИМ             | 5 (13 %)   | 3 (8 %)    | 8 (11 %)  |
| Сопутствующие заболевания:    |            |            |           |
| - артериальная гипертензия    | 30 (71 %)  | 24 (60 %)  | 54 (66 %) |
| - ожирение                    | 10 (25 %)  | 7 (18 %)   | 17 (21 %) |
| - заболевания ЖКТ             | 5 (13 %)   | 8 (20 %)   | 13 (16 %) |
| - заболевания почек           | 7 (17 %)   | 5 (13 %)   | 12 (15 %) |
| - заболевания органов дыхания | 7 (17 %)   | 4 (10 %)   | 11 (13 %) |
| - сахарный диабет             | 7 (17 %)   | 5 (13 %)   | 15 (9 %)  |
| Тромболитическая терапия      | 30 (71 %)  | 26 (65 %)  | 56 (68 %) |

сочетании с традиционной терапией назначался ингибитор ангиотензинпревращающего фермента рамиприл 1,25 мг два раза в сутки, с последующим титрованием до 10 мг в сутки или максимально переносимой дозы под контролем АД. Больным второй группы, которая состояла из 40 человек, в дополнение к традиционной терапии ИМ, рамиприл назначался через 24–48 часов от начала заболевания в той же дозировке с последующим титрованием суточной дозы.

## Результаты и обсуждение

На фоне терапии рамиприлом в течение месяца в первой группе умерло 4 из 42-х больных (9,5 %), во второй – 5 из 40 (12,5 %). Рецидив ИМ зарегистрирован у 3-х больных первой группы (7,1 %). Два ИМ закончились летально. Во второй группе рецидив ИМ имел место у 4-х больных (10 %), двое из которых умерли. Постинфарктная стенокардия развилась на третьи – седьмые сутки заболевания у 5 из 42-х больных (11,9 %) первой группы, что в трех случаях привело к формированию рецидива ИМ. Во второй груп-

пе появление постинфарктной стенокардии на третьи – десятые сутки заболевания отмечено у 5 из 40 больных (12,5 %), что также в 3-х случаях сочеталось с развитием рецидива ИМ.

Клинические признаки сердечной недостаточности II-III ФК по NYHA (в среднем по группе – 2,1 ± 0,15) наблюдались к концу периода лечения у 12 из 38 больных (31,5 %) первой группы. Во второй группе сердечная недостаточность II-III ФК по NYHA (в среднем по группе – 2,6 ± 0,14) отмечена у 14 из 35 больных (40 %). Таким образом, раннее применение рамиприла сопровождалось уменьшением частоты и тяжести клинических признаков сердечной недостаточности через месяц после развития инфаркта миокарда. Подобные результаты были получены при применении зофеноприла в первые сутки инфаркта миокарда, что выражалось в уменьшении ФК хронической сердечной недостаточности через 6 недель от начала заболевания [10]. Средние сроки госпитализации больных в первой группе составили 21,2 ± 0,92 в сутки, во второй – 23,3 ± 0,99 в сутки, но различие было недостоверно.

Таблица 2

## Ранние осложнения ИМ (до включения в исследование)

| Осложнения                                       | Количество больных |          |       |
|--------------------------------------------------|--------------------|----------|-------|
|                                                  | 1 группа           | 2 группа | Всего |
| Фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия | 4                  | 3        | 7     |
| Сердечная недостаточность (II-III ФК по Killip)  | 22                 | 21       | 43    |
| Преходящая АВ-блокада                            | 1                  | 1        | 2     |
| Мерцательная аритмия                             | 4                  | 3        | 7     |
| Желудочковая экстрасистолия                      | 28                 | 24       | 52    |

Таблица 3

Изменение параметров внутрисердечной гемодинамики у больных инфарктом миокарда на фоне терапии рамиприлом

| Показатели |                  | 1 группа  | 2 группа   |
|------------|------------------|-----------|------------|
| ФВ, %      | В начале лечения | 44,5±1,8  | 46,1±1,9   |
|            | Через 1 мес.     | 47,4±1,9  | 46,4±1,7   |
| КДО, мл    | В начале лечения | 154,9±8,6 | 165,2±10,1 |
|            | Через 1 мес.     | 143,2±7,4 | 151,6±9,8  |
| КСО, мл    | В начале лечения | 82,3±4,7  | 88,3±6,1   |
|            | Через 1 мес.     | 76,4±4,4  | 80,5±6,3   |

По данным ультразвукового исследования сердца нами не выявлено значимых изменений объемов и фракции изгнания левого желудочка (табл. 3).

На фоне проведенного лечения у больных обеих групп отмечено недостоверное уменьшение конечных объемов левого желудочка в систолу и диастолу. Показатель глобальной сократимости миокарда ЛЖ, который оценивали по изменению фракции выброса, имел тенденцию к увеличению у больных, получавших рамиприл, с первых суток инфаркта миокарда и практически не изменился у больных второй группы.

В исследовании HEART, где больным с ИМ с первого дня назначали рамиприл в дозе 0,625–1,25 мг/сут также выявили тенденцию к улучшению функции левого желудочка по сравнению с больными, получавшими плацебо [15]. В работе В.А.Рябинина и соавт. (1997) рамиприл в суточной дозе 5 мг назначали через 12 часов от начала ИМ и отмечали уменьшение числа случаев развития сердечной недостаточности и увеличение фракции выброса [6].

Средняя доза рамиприла к окончанию стационарного периода лечения составила в первой группе 7,8

± 0,44 мг/сутки, во второй группе – 8,1 ± 0,51 мг/сутки. Целевой дозы – 10 мг/сутки – удалось достигнуть у 26 пациентов первой группы и у 27 – второй группы. Артериальной гипотензии на прием первой дозы рамиприла отмечено не было. Снижение систолического артериального давления менее 90 мм рт. ст., потребовавшее уменьшения дозы рамиприла, наблюдалось у 12 больных первой группы и у 11 – второй группы при дозе препарата 10 мг/сутки.

Побочные эффекты отмечались в первой группе у 4-х больных (10 %): в виде сухого кашля – у трех и тошноты – у одного. Во второй группе сухой кашель беспокоил 3-х больных (7,5 %). Отмены препарата не потребовалось.

Таким образом, применение в острейшей фазе инфаркта миокарда рамиприла, как препарата, препятствующего патологическому ремоделированию левого желудочка сердца, безопасно и способствует уменьшению частоты развития и тяжести клинических проявлений хронической сердечной недостаточности и сохранению нормальной систолической функции миокарда левого желудочка.

### Литература

1. Кокорин В.А., Волов Н.А. Влияние терапии блокатором ангиотензиновых рецепторов ирбесартаном и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента эналаприлом на клиническое течение и исход инфаркта миокарда// Российский кардиологический журнал. 2002.-№ 6.-С.44–49.
2. Мареев В.Ю. Разгрузочная терапия у больных, перенесших острый инфаркт миокарда// Consilium Medicum. 2001; т.2, № 11, с.477–484.
3. Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Ингибиторы АПФ у больных, перенесших инфаркт миокарда// Сердце.- 2002.-Т.1.-№ 1.-С.38–40.
4. Морозова Т.Е., Варганова О.А. Антиагреганты в лечении ишемической болезни сердца// Русский медицинский журнал. 2007.-Т.15.-№ 28.-С.2130–2137.
5. Панченко Е.П. Возможности применения гепаринов с низкой молекулярной массой в кардиологии // Сердечная недостаточность. 2000.-т.1.-С.144–147.
6. Рябинин В.А., Голиков А.П., Руднев Д.В. и др. Влияние рамиприла на течение острого инфаркта миокарда // Кардиология. – 1997. – № 5. – С. 48 – 51.
7. Шпектор А.В., Васильева В.Ю. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ// Креативная кардиология. 2007.-№ 1–2.-С.277–313.
8. Шубик Ю.В., Михайлова И.Е. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприл в лечении желудочковых аритмий // Кардиология.- 1999.- т.39.- № 7.- стр. 77–80.
9. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST// Кардиология.- 2004.-№ 4.-С.4–13.
10. Ambroseoni E., Borghi C., Magnani B. et al. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction// N.Engl. J. Med.- 1995.-V. 332.- P80–85.
11. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group (BHAT). A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction// JAMA.- 1982;247.-P.1707–1710.
12. Braunvald E., Ziper D.P., Libby P., Bonow R. /Heart disease. 7th Edition. 2005.-2181S.
13. Budaj A., Cybulski J., Cedro K. et al. Effects of captopril on ventricular arrhythmias in the early and late stages of suspected acute myocardial infarction// Eur. Heart J.- 1996;17.-P.1506–1510
14. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients// BMJ. 2002;324: P.71–86.
15. Pfeffer V.A., Greaves S.C., Arnold M.O. et al. The Healing and Early Afterload Reducing Therapy (HEART) Trial Investigators// Circulation.- 1997.-V.95.-P.2643–2651.
16. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity or survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure// Lancet.- 1993.-V.342.- 821–28.
17. This side set was adapted from the ACA/AHA 2007 Focused Update of the 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction// Circulation.- 2008.-V.117.- P.296–329.

Поступила 02/09-2008

© Коллектив авторов, 2008.

111539, г.Москва, ул. Вешняковская., 23. ГКБ № 15. 2-е кардиологическое отделение. Люсову В.А.