

Роль нейрогормональных модуляторов в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда и в постинфарктном периоде

В. Г. Грачев, А. А. Липченко, Е. Г. Фокина
Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург

Согласно современным представлениям гибель части кардиомиоцитов в результате инфаркта миокарда (ИМ) является пусковым фактором ремоделирования сердца, которое, в свою очередь, играет ключевую роль в прогрессировании сердечной недостаточности. Под ремоделированием сердца при ИМ понимают процесс изменения структуры, формы и функции камер сердца, вызванный миокардиальным повреждением ишемического генеза [1].

Выделяют раннее и позднее ремоделирование сердца. Раннее ремоделирование касается как пораженного, так и непораженного миокарда и продолжается до нескольких недель. Позднее ремоделирование затрагивает непораженный миокард и продолжается годы. Основными составляющими ремоделирования при ИМ являются: экспансия (расширение) зоны инфаркта; изменение геометрии (формы) левого желудочка (ЛЖ); дилатация камер сердца; гипертрофия непораженного миокарда и интерстициальный фиброз [2, 3, 5]. Кроме того, ремоделирование ЛЖ играет важную роль в развитии митральной регургитации после ИМ [4].

Ремоделирование сердца является прогрессирующим процессом, который, однажды начавшись, продолжается многие годы даже без дополнительных эпизодов ишемии. Ключевую роль в ремоделировании сердца играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой (САС) систем, которые, по сути дела, являются медиаторами этого процесса. Помимо РААС и САС процесс ремоделирования активируют такие мощные вазоконстрикторы, как эндотелин, вазопрессин, цитокины. Причем степень ней-

рогуморальной активации определяется глубиной поражения миокарда и увеличивается при систолической дисфункции ЛЖ [1].

С другой стороны, имеются нейрогормональные системы, тормозящие процесс ремоделирования. К их числу относятся оксид азота, натрийуретические пептиды (мозговой, предсердный, сосудистый), брадикинин, простагландин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор [5].

При ИМ наблюдается дисбаланс нейрогормонов в сторону преобладания вазоконстрикторных, пролиферативных систем, что на начальных этапах носит компенсаторный характер и направлено на поддержание насосной функции сердца и адекватного кровоснабжения органов. Однако в последующем этот дисбаланс приобретает патологический характер и играет ключевую роль в ремоделировании сердца и развитии сердечной недостаточности. Именно с этим связана высокая эффективность так называемых нейрогормональных модуляторов, к числу которых относятся ингибиторы АПФ (иАПФ), бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II). Назначение этих препаратов патогенетически оправдано и, как показано в целом ряде рандомизированных контролируемых исследований, способствует улучшению прогноза и клинического течения заболевания как в раннем, так и отдаленном периодах ИМ.

Роль ингибиторов АПФ в лечении пациентов с острым ИМ и в постинфарктном периоде

Характеристики ряда крупных рандомизированных исследований, в которых назначали иАПФ осуществлялось в пределах 24 часов от начала ИМ, представлены в *табл. 1*. В самом крупномасштабном исследовании ISIS — 4 [6] было показано, что назначение каптоприла (в среднем через 8 часов от начала заболевания) в течение 5 недель способствовало достоверному по сравнению с плацебо снижению риска

Вадим Геннадьевич Грачев — к.м.н., старший ординатор кардиологического отделения,

Александр Анатольевич Липченко — к.м.н., руководитель кардиологической службы,

Елена Георгиевна Фокина — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, заслуженный врач РФ.

Таблица 1. иАПФ в ранние сроки ИМ

Название исследования	Характеристика больных	Начало терапии (часы)	Режим дозирования	Длительность наблюдения	Общая смертность, ОР %
CONSENSUS II n=6 090	Подъем сегмента ST, повышение биомаркеров или Q зубец ЭКГ	Менее 24 часов	Эналаприл: - в/в 1 мг - 5–20 мг/сут	6 месяцев	+ 9%
GISSI-3 (открытое) n=19 394	Типичные симптомы, ЭКГ или повышение биомаркеров	Менее 24 часов	Лизиноприл: - 5 мг - 10 мг/сут	42 дня	- 11%
ISIS-4 n=58 080	Предполагаемый или определенный ИМ	Менее 24 часов	Каптоприл: - 6,25 мг - 50 мг 2 раза в сутки	28 дней	- 7%
CCS-1 n=14 962	Предполагаемый или определенный ИМ	Менее 36 часов	Каптоприл: - 6,25 мг - 12,5 мг 3 раза в сутки	28 дней	- 5%
SMILE n=1 556	ИМ передней стенки ЛЖ	Менее 24 часов	Зофеноприл: - 7,5 мг - 30 мг 2 раза в сутки	6 недель	- 25%

смерти на 7%. При этом каптоприл оказался наиболее эффективным у пациентов с повторным ИМ (на 18 смертей меньше на 1 000 больных) или клиническими признаками сердечной недостаточности (на 14 смертей меньше на 1 000 больных), а также с передним ИМ.

Вместе с тем у пациентов с другой локализацией ИМ, депрессией ST или уровнем систолического АД меньше 100 мм рт. ст. каптоприл не продемонстрировал своих преимуществ. Частота развития повторных ИМ, постинфарктной стенокардии, кардиогенного шока и инсульта была сходной в группах каптоприла и плацебо.

Артериальная гипотония, требующая прекращения лечения, в два раза чаще встречалась в группе активного лечения (10,3% и 4,3% в группе плацебо).

В исследовании GISSI-3 [7] было выявлено достоверное по сравнению с плацебо снижение риска 6-недельной смертности на 11% при назначении иАПФ лизиноприла. Как и в исследовании ISIS-4, частота развития повторного ИМ, постинфарктной стенокардии, кардиогенного шока и инсульта не отличалась в группе лизиноприла и плацебо. Позже в специальном анализе было показано, что 6-недельная смертность значительно снижалась (на 32%) в группе пациентов с указаниями в анамнезе на наличие сахарного диабета.

В исследовании CCS-1 [8] только у 27% больных с ОИМ проводилась тромболитическая терапия, а начало лечения каптоприлом осуществлялось в первые 36 часов после начала заболевания. В исследовании не удалось

продемонстрировать достоверного снижения смертности.

В исследовании CONSENSUS II [9] был получен отрицательный результат (недостоверное увеличение относительного риска смерти в группе активного лечения на 9%). В этом исследовании лечение эналаприлом в первые 24 часа от начала заболевания осуществлялось в виде внутривенной инфузии препарата (эналаприлат) с последующим его назначением внутрь с постепенным увеличением дозы эналаприла до 20 мг в сутки. Сроки наблюдения за больными ИМ — от 41 до 180 дней, только 43% пациентов наблюдались на протяжении 6 месяцев. Уровень смертности не отличался достоверно между группами эналаприла и плацебо (через 1 месяц — 7,2% и 6,3%, соответственно; через 6 месяцев — 11,0% и 10,2%, соответственно). Исследование было досрочно приостановлено в связи с тем, что недостоверно увеличилась смертность в группе больных, получавших эналаприл на 9%, среди женщин — на 21%, а у пациентов старше 70 лет — на 18%. Частота выявления артериальной гипотонии за весь период наблюдения была выше в группе пациентов, получавших эналаприл, чем плацебо (соответственно, 25% и 10%; $p < 0,001$).

При последующем анализе было показано, что риск смерти был повышен у пациентов, у которых систолическое АД снижалось ниже 90 мм рт.ст. Было установлено, что эналаприл не оказывал существенного влияния на исходы ИМ без зубца Q, а наоборот, достоверно улучшал прогноз у пациентов, перенесших

Q-ИМ. Мета-анализ четырех исследований (CONSENSUS II, GISSI-3, ISIS-4, CCS-1), в которых оценивалась эффективность и безопасность раннего назначения иАПФ больным ИМ ($n = 98\,496$), позволил выделить группу больных, у которых отмечено наиболее благоприятное влияние препаратов на течение и исход заболевания: возраст 65–74 года, ИМ передней стенки ЛЖ, систолическое АД > 150 мм рт. ст., ЧСС > 100 уд/мин, сахарный диабет, артериальная гипертония и ИМ в анамнезе и очень высокий риск неблагоприятного исхода.

В исследование SMILE [10] было включено 1 556 больных с ОИМ передней стенки ЛЖ, которые по разным причинам не получали тромболитическую терапию. В первые 24 часа от начала заболевания назначался зофеноприл (начальная доза 7,5 мг каждые 12 часов в первые 2 дня, затем при отсутствии гипотонии доза увеличивалась до 30 мг 2 раза в день), либо плацебо. Первичную конечную точку составляли все случаи смерти или тяжелой сердечной недостаточности. За 6 недель лечения относительный риск достижения первичной конечной точки в группе зофеноприла снизился на 34 % ($p < 0,018$). При этом имела место отчетливая тенденция к снижению смертности (25%), а к концу 1-ого года наблюдения снижение смертности достигло степени достоверности (уменьшение относительного риска на 29%; $p = 0,011$) И это различие было обусловлено, главным образом, снижением частоты смертельных исходов, связанных с сердечной недостаточностью и внезапной смертью.

Возникает вопрос: можно ли объяснить профилактический эффект раннего назначения иАПФ их способностью предупреждать развитие патологического ремоделирования? По-видимому, нет, так как в исследованиях SMILE, GISSI-3, ISIS-4 снижение риска смерти уже в первые сутки составило, соответственно, 54%, 28% и 31%, тогда, как за все время наблюдения только 25%, 11% и 7%, то есть, основное снижение смертности наблюдалось в первые сутки. Можно предполагать, что существенная часть положительного эффекта от ингибирования АПФ в ранней фазе ИМ обусловлена не только влиянием на ремоделирование, но и другими механизмами. К потенциальным механизмам кардиопротекции иАПФ при раннем их назначении больным ИМ относятся: снижение пред- и постнагрузки на ЛЖ, раннее улучшение диастолической функции, снижение симпатической стимуляции, восстановление баланса между потребностью и доставкой кислорода в миокард, положительное воздействие на реперфузионное повреждение, уменьшение размеров ИМ, улучшение эндогенного фибринолиза [10].

Таким образом, результаты большинства из проведенных исследований достаточно убедительно демонстрируют безопасность и эффективность раннего применения иАПФ в остром периоде ИМ. Однако не следует пренебрегать результатами исследования CONSENSUS II. Необходимо постепенное увеличение доз иАПФ во избежание побочных эффектов, наиболее опасным из которых является гипотония. Самым важным является профиль безопасности, а не эффективность лечения, которая проявится лишь при правильном подборе дозы [11].

В рекомендациях по диагностике и лечению ИМ с элевацией сегмента ST Американской Ассоциации сердца и Американского кардиологического Колледжа (ACC/ANA) 2004 года [12] приводятся следующие показания для назначения иАПФ в ранние сроки ИМ: иАПФ должны быть назначены внутрь в течение первых 24 часов пациентам с элевацией сегмента ST при передней локализации ИМ, отеке легких или ФВ ЛЖ $< 40\%$; основным противопоказанием является гипотония (систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст. или снижение более чем на 30 мм рт. ст. от исходного уровня) (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). При непереносимости иАПФ пациентам ИМ с элевацией ST, который сопровождается клиническими или рентгенологическими признаками сердечной недостаточности, либо ФВ ЛЖ $< 40\%$, следует назначать антагонисты рецепторов к ангиотензину II; доказана эффективность валсартана и кандесартана (класс рекомендаций I, уровень доказанности C). Допускается также назначение иАПФ в первые 24 часа ИМ с элевацией ST и в отсутствие передней локализации ИМ, отека легких и снижения ФВ ЛЖ $< 40\%$, если у больного нет гипотонии (АД систолическое ≤ 100 мм рт. ст. или снижение более чем на 30 мм рт. ст. от исходного уровня) или других противопоказаний.

Ожидаемая польза лечения в этой группе несколько меньше (5 спасенных жизней на 1 000 пролеченных), чем у пациентов с дисфункцией ЛЖ (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C). Нецелесообразно вводить иАПФ внутривенно в течение первых 24 часов ИМ с элевацией сегмента ST в связи с риском развития гипотонии (возможное исключение — рефрактерная гипертония) (класс рекомендаций III, уровень доказанности C)

Назначение иАПФ в восстановительную фазу ИМ также способствует значительному улучшению прогноза у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, что было продемонстрировано в исследованиях SAVE, AIRE и TRACE. Так в исследовании SAVE [13] у паци-

ентов ($n = 2\,231$) с ФВ ЛЖ $< 40\%$ назначение каптоприла в среднем через 11 дней после ИМ способствовало снижению относительного риска смерти на 20% за 42 месяца наблюдения. В исследовании AIRE [14] пациенты ($n = 2\,006$), у которых в 1-ый день ИМ манифестировала клинически выраженная сердечная недостаточность, через 5 дней были рандомизированы к приему рамиприла или плацебо. В группе рамиприла через 15 месяцев наблюдения относительный риск смерти уменьшился на 27%. Подобные результаты получены в исследовании TRACE [15], в котором пациенты ($n = 1\,749$) с ФВ ЛЖ $< 35\%$ по данным ЭхоКГ были рандомизированы к приему трандолаприла или плацебо на 3–7 день ИМ. Продemonстрировано снижение относительного риска смерти через 5 лет лечения на 36%. Результаты мета-анализа этих трех исследований показали статистически значимое снижение риска госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (27%), реинфаркта (20%), всех случаев смерти (26%) и суммы случаев смерти, ИМ и госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (25%). Показано, что в анализируемых исследованиях высокая эффективность назначения иАПФ обусловлена их способностью тормозить процесс ремоделирования ЛЖ после ИМ.

В последние годы появились данные о целесообразности назначения иАПФ больным, перенесшим ИМ, с сохраненной систолической функцией ЛЖ. В исследовании HOPE [16], численность которого составила 9 297 пациентов высокого риска (в том числе 2 480 женщин) был оценен эффект длительной (4–6 лет) терапии иАПФ рамиприлом 10 мг в сутки. 52% пациентов ранее перенесли ИМ, при этом 10% — в течение последнего года. Отмечено достоверное снижение комбинированной конечной точки: ИМ, инсульта и всех случаев сердечно-сосудистой смерти (уменьшение абсолютного риска на 3,8%, относительного риска — на 22%, $p < 0,001$). Зарегистрирован регресс и каждого из компонентов первичной конечной точки: ИМ (снижение абсолютного риска на 2,4%, относительного риска — на 20%), инсульта (снижение абсолютного риска на 1,5%, относительного риска — на 32%), смерти от любых причин (снижение абсолютного риска на 1,8%, относительного риска — на 16%).

В исследовании EUROPA [17] были включены 13 655 пациентов и ИБС без клинических проявлений сердечной недостаточности, 64% ранее перенесли ИМ (более 3 месяцев до скрининга). После среднего периода наблюдения в 4,2 года лечение периндоприлом ассоциировалось с достоверным снижением комбинированной конечной точки: нефатальный ИМ, сердечно-сосудистая смертность и успешная

сердечно-легочная реанимация (снижение абсолютного риска на 2%, относительного риска — на 20%). Причем оказалось, что положительный эффект по влиянию на первичную конечную точку был достигнут только в группе пациентов, имевших ИМ в анамнезе. При детальном анализе результатов исследования оказалось, что конечный успех был достигнут прежде всего за счет уменьшения количества случаев повторных несмертельных ИМ, в то время как показатели сердечно-сосудистой смертности и остановки сердца изменились незначительно.

Таким образом, после исследований HOPE и EUROPA очевидным стал факт, что иАПФ могут быть назначены любому больному, перенесшему ИМ, независимо от клинического состояния и исходной функции сердца.

В рекомендациях по диагностике и лечению ИМ с элевацией сегмента ST Американской Ассоциацией сердца и Американского кардиологического Колледжа приводятся следующие показания для назначения иАПФ в восстановительный период ИМ. ИАПФ должны быть назначены перед выпиской всем пациентам после ИМ с элевацией сегмента ST, при отсутствии противопоказаний (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). Пациентам с непереносимостью иАПФ должны быть назначены антагонисты рецепторов к ангиотензину, если имеются клинические или рентгенологические признаки сердечной недостаточности или ФВ ЛЖ менее 40%; доказана эффективность валсартана и кандесартана (класс рекомендаций I, уровень доказанности B).

В табл. 2 приводятся начальные и целевые дозы иАПФ, рекомендованных для использования при ИМ.

Роль антагонистов рецепторов ангиотензина II в лечении пациентов с инфарктом миокарда и в постинфарктном периоде

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны) также блокируют активность ренин-ангиотензиновой системы, препятствуя воздействию ангиотензина II на рецепторы 1-го типа, с активацией которых ассоциируются неблагоприятные эффекты этого нейрогормона. Применение сартанов при ИМ не столь хорошо изучено, как применение ингибиторов АПФ. В связи с этим, в настоящее время они рекомендуются к применению при непереносимости ингибиторов АПФ у пациентов с клиническими или радиологическими признаками сердечной недостаточности или ФВ ЛЖ менее 40% (класс I, уровень C для применения в течение первых 24 часов ИМ, уровень B для применения при вторичной профилактике). Признается возможным применение АРА II, как

Таблица 2. Препараты, дозы и схемы титрации иАПФ, рекомендованных для назначения при ИМ

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Каптоприл	6,25 мг 3 раза в день	50 мг 3 раза в день
Эналаприл	2,5 мг 2 раза в день	10–20 мг 2 раза в день
Лизиноприл	2,5–5 мг 1 раз в день	20–40 мг 1 раз в день
Рамиприл	1,25–2,5 мг 1 раз в день	10 мг 1 раз в день
Трандалаприл	1 мг 1 раз в день	4 мг 1 раз в день
Зофеноприл	7,5 мг 2 раза в день	30 мг 2 раза в день

альтернативы ингибиторам АПФ и при переносимости последних (класс IIa, уровень B). Рекомендуются к применению валсартан и кандесартан [12].

Данные рекомендации основаны на результатах исследований VALIANT и CHARМ. В исследовании VALIANT [18] 14 703 пациента через 0,5–10 дней после перенесенного ИМ с проявлениями сердечной недостаточности и/или систолической дисфункцией ЛЖ были рандомизированы к приему каптоприла (150 мг в сутки), валсартана (160 мг в сутки) или их комбинации. Валсартан оказался столь же эффективным, как каптоприл при снижении смертности, комбинация АРА II и ингибитора АПФ не сопровождалась дальнейшим снижением смертности.

Программа CHARМ, включавшая 7 601 пациента с ХСН, состояла из 3 параллельных исследований: CHARМ-alternative, включавшего пациентов с переносимостью ингибиторов АПФ, CHARМ-added, включавшего пациентов, получавших кандесартан в дополнение к оптимальной дозе ингибитора АПФ, и CHARМ-preserved, в которое включались пациенты с ХСН и сохранной систолической функцией ЛЖ [19]. Применение кандесартана приводило к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с ХСН. Остается однако не вполне ясным, насколько результаты программы CHARМ могут быть применимы к ведению пациентов в остром периоде ИМ.

Длительная блокада ангиотензиновых рецепторов 1-го типа может приводить к избыточной стимуляции рецепторов 2-го типа, с которыми связывают обычно благоприятные эффекты ангиотензина II [20]. Однако показано также, что стимуляция рецепторов 2-го типа может способствовать активации апоптоза и торможению ангиогенеза [21]. Это послужило объяснением результатов мета-анализа Verma and Strauss [22], в котором было выявлено увеличение риска ИМ при применении АРА II в сравнении с ингибиторами АПФ. В то же время, мета-анализ P. Verdecchia и соавт. [23], проведенный методологически более тщательно, не

выявил подобного неблагоприятного эффекта АРА II. Таким образом, убедительных доказательств увеличения риска ИМ при применении сартанов в настоящее время не получено.

Роль антагонистов альдостерона

Другим способом блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является блокада альдостерона. Эффективность ее у пациентов с ХСН продемонстрирована в исследовании RALES, в котором спиронолактон в дозе 12,5–50 мг в сутки, назначаемый в дополнение к ингибиторам АПФ, приводил к снижению смертности [24]. В связи с тем, что побочные эффекты спиронолактона, в частности возможность развития гинекомастии, несколько ограничивают его применение, был создан селективный блокатор рецепторов альдостерона эплеренон. Эффективность этого препарата была специально изучена у пациентов, перенесших ИМ, с систолической сердечной недостаточностью или с систолической дисфункцией ЛЖ, сочетающейся с наличием сахарного диабета в исследовании EPHECUS [25]. Применение эплеренона приводило к снижению общей и внезапной смертности у таких пациентов.

Необходимо учитывать, что в исследовании антагонистов альдостерона не включались пациенты со значимым нарушением функции почек и гиперкалиемией.

На основании результатов EPHECUS и RALES длительная блокада альдостерона рекомендована пациентам после ИМ с ФВ ЛЖ 40% и менее, проявлениями сердечной недостаточности или диабета, которые уже получают терапевтические дозы ингибиторов АПФ, при отсутствии значимой почечной дисфункции (креатинин не более 2,5 мг/дл у мужчин и не более 2,0 мг/дл у женщин) или гиперкалиемии (калий не более 5 мэкв/л) (класс I, уровень A).

Роль бета-адреноблокаторов

Наряду с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в развитии постинфарктного ремоделирования и других ослож-

нений инфаркта миокарда значительную роль играет активация симпато-адреналовой системы, приводящая в остром периоде заболевания к увеличению ЧСС, сократимости миокарда и, как следствие, — к повышению потребности миокарда в кислороде, гибели кардиомиоцитов с расширением зоны некроза, гибернации миокарда, появлению нарушений ритма, в том числе жизнеугрожающих, а в дальнейшем — к снижению насосной функции ЛЖ. В связи с этим в лечении острого ИМ и при проведении вторичной профилактики после ИМ важное место отводится бета-адреноблокаторам.

Центральную роль в механизме действия бета-адреноблокаторов играет предупреждение кардиотоксических эффектов катехоламинов [26]. Благодаря уменьшению ЧСС, сократимости миокарда и систолического АД, увеличению продолжительности диастолы они оказывают антиишемическое действие, снижая потребность миокарда в кислороде способствуют «пробуждению» гибернирующих кардиомиоцитов и увеличению фракции выброса ЛЖ, оказывают антиаритмическое и антифибрилляторное действие.

В соответствии с современными рекомендациями по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST пероральная терапия бета-адреноблокаторами в остром периоде ИМ должна быть немедленно назначена всем пациентам, не имеющим противопоказаний, вне зависимости от проведения ТЛТ или первичного ЧКВ (класс рекомендаций I, уровень A). Признается обходным внутривенное применение препаратов у пациентов с ишемической болью, сохраняющейся, несмотря на применение опиатов, рецидивирующей ишемией, для контроля тахикардии и гипертензии (класс Па, уровень B) [12, 27]. Бета-адреноблокаторы ограничивают размер ИМ, устраняют жизнеугрожающие аритмии, болевой синдром и снижают смертность, включая внезапную сердечную смерть [28].

Эффективность раннего применения бета-адреноблокаторов была наиболее ярко продемонстрирована в крупных исследованиях, проведенных в «дореперфузионную» эру. В исследовании ISIS-1 [29] пациенты в течение 12 часов после появления симптомов получали атенолол внутривенно с последующим пероральным приемом в течение 7 дней или обычную терапию. Применение атенолола сопровождалось снижением смертности через 7 дней, эффект становился очевидным в течение первых суток и сохранялся в течение 1 месяца и 1 года наблюдения. В исследовании MIAMI [30] внутривенное применение метопролола с последующим титрованием перораль-

ной дозы до 100 мг 2 раза в день и применением ее в течение 15 дней не приводило к достоверному снижению смертности. Однако, у пациентов высокого риска (возраст старше 60 лет, изменения на ЭКГ, ИМ в анамнезе, наличие АГ, ХСН, сахарного диабета), составивших 23% от популяции MIAMI, было отмечено снижение смертности на 39%. Мета-анализ «ранних» исследований внутривенного применения бета-блокаторов продемонстрировал умеренно выраженное преимущество этой терапии (7 спасенных жизней на 1 000 леченных) [31].

В исследованиях, проведенных после начала широкого применения реперфузионной терапии, результаты раннего внутривенного применения бета-блокаторов были еще более скромными, польза от терапии ограничивалась уменьшением частоты реинфарктов и устранением симптомов ишемии [32, 33]. В то же время, с учетом возможности увеличения частоты реинфарктов при применении ТЛТ [34], этот эффект бета-блокаторов представляется значимым.

Особенностью всех цитируемых выше исследований было исключение из них пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности. С другой стороны, демонстрация эффективности медленно титруемых доз бета-блокаторов у пациентов с ХСН привела к тому, что наличие сердечной недостаточности перестало рассматриваться, как противопоказание к их назначению в довольно высокой дозе, начиная с внутривенного введения, в остром периоде ИМ. Негативные стороны подобного подхода были отчетливо показаны в исследовании COMMIT/CCS-2 [35]. В этом первом крупном исследовании раннего применения бета-блокаторов при ИМ, в котором около половины пациентов получали ТЛТ, метопролол в начальной дозе 15 мг внутривенно в течение 15 мин. с последующим пероральным приемом в дозе 200 мг в сутки не оказал влияния на госпитальную смертность, хотя и привнес к достоверному снижению риска реинфарктов и фибрилляции желудочков. Было отмечено достоверное увеличение частоты развития кардиогенного шока, особенно в первые 2 суток наблюдения и у пациентов с ОСН III Killip, которые, несмотря на наличие этого осложнения, получали полную дозу бета-блокатора. Соответственно, в этой группе значительно возростала смертность. Благоприятное влияние метопролола на выживаемость пациентов с более легким течением ИМ было довольно скромным. Таким образом, результаты исследования COMMIT должны рассматриваться как очередное подтверждение необходимости взвешенного подхода к назначению любого препарата у пациентов в остром периоде ИМ с уче-

том соотношения пользы и риска и с разумной оценкой противопоказаний.

По нашему мнению, применение бета-блокаторов в остром периоде ИМ у гемодинамически стабильных пациентов должно быть как можно более широким. Целесообразно начинать лечение с использования короткодействующих препаратов для перорального приема (пропранолол) или, при наличии неконтролируемой на фоне введения нитратов гипертензии или не связанной с ОСН тахикардии — короткодействующего бета-блокатора для внутривенного применения эсмолола. В то же время, при наличии клинических проявлений сердечной недостаточности следует избегать внутривенного введения бета-блокаторов, а начало их перорального приема должно быть отложено до стабилизации гемодинамики. В этом случае прием препаратов следует начинать с малых доз с последующим их титрованием.

Согласно существующим рекомендациям, длительное (непрерывное) применение бета-блокаторов с целью вторичной профилактики ИМ показано всем пациентам, не имеющим противопоказаний. Пациенты, принимавшие бета-блокаторы в течение первых 24 часов ИМ должны продолжить их прием, не принимавшие ранее — начать их применение (класс I, уровень А). Пациенты с ранними противопоказаниями к применению препаратов в течение первых 24 часов должны быть повторно оценены, как кандидаты на терапию бета-блокаторами (класс I, уровень С).

Рекомендации по длительному применению бета-блокаторов с целью вторичной профилактики ИМ имеют более надежную доказательную базу. В ряде крупных исследований, включавших более 35 000 пациентов после ИМ, было показано, что прием бета-блокаторов сопровождается улучшением выживаемости на 20–25% со снижением сердечно-сосудистой смертности, риска внезапной смерти и частоты реинфарктов [28]. Благоприятный эффект был продемонстрирован в исследовании ВНАТ [36] с пропранололом, Норвежском исследовании [37] с тимололом, исследовании APSI [38] с ацебутололом, исследовании Hjalmarson et al. [39] с метопрололом. Следует отметить, что эти исследования были проведены в «дореперфузионную» эру, что послужило причиной для появления сомнений в эффективности длительной терапии бета-блокаторами у пациентов, которым проводится реперфузия. Однако в крупном мета-анализе [33] снижение смертности и заболеваемости на фоне длительного приема бета-блокаторов было продемонстрировано независимо от применения аспирина, ТЛТ и ингибиторов АПФ.

Таблица 3. Суточные дозы некоторых бета-адреноблокаторов

Препарат	Суточная доза
Пропранолол	40–180 мг
Метопролол	6,25–200 мг
Атенолол	25–100 мг
Бисопролол	1,25–10 мг
Карведилол	6,25–50 мг

Подтверждение эффективности и безопасности бета-блокаторов при вторичной профилактике ИМ, осложненного систолической дисфункцией ЛЖ, в условиях широкого применения реперфузионной терапии было получено в исследовании CAPRICORN [40]. Терапия карведилолом (или плацебо) начиналась на 5–21 сутки после ИМ с дозы 6,25 мг 2 раза в день с последующим постепенным ее наращиванием до 25 мг 2 раза в день. 98% пациентов принимали ингибиторы АПФ, у половины в остром периоде были проведены ТЛТ или первичное ЧКВ. Общая смертность в группе карведилола была ниже на 23% ($p = 0,03$).

Преимущество длительного применения бета-блокаторов после ИМ наиболее выражено у пациентов высокого риска, при наличии обширного или переднего ИМ, дисфункции ЛЖ, резидуальной ишемии или желудочковой аритмии [28]. Необходимость такой терапии у пациентов низкого риска периодически подвергается сомнению. Не вполне ясно также, насколько необходимо длительное применение бета-блокаторов у пациентов, которым проведена реваскуляризация. При ретроспективном анализе результатов 4 исследований первичного ЧКВ при ИМ прием бета-блокаторов ассоциировался со снижением смертности и частоты основных коронарных событий в течение 6 месяцев, в то же время, этот эффект не был продемонстрирован у пациентов с нормальной ФВ ЛЖ и у пациентов с исходным однососудистым поражением [41]. Однако, в отсутствие данных специально спланированных исследований, при ведении таких пациентов в настоящее время следует придерживаться существующих рекомендаций.

В табл. 3 указаны дозировки наиболее часто используемых бета-блокаторов. Дозирование бета-блокаторов варьирует в зависимости от характеристик пациента, считается, что необходимо стремиться к назначению максимальной переносимой дозы препарата. Начальная доза, особенно у пациентов с осложненным течением ИМ или с относительными противопоказаниями к применению бета-блокаторов должна быть невысокой, в последующем проводится ее постепенное наращивание.

Невозможность достижения дозы препарата, соответствующей таковой в многоцентровых исследованиях, не должна быть основанием для отказа от назначения бета-блокатора, поскольку низкие дозы (менее 50% от целевой) могут быть по крайней мере столь же эффективными, как более высокие дозы препаратов [42].

Абсолютные противопоказания к применению бета-блокаторов включают [43]:

- симптомную брадикардию,
- артериальную гипотонию с САД менее 80 мм рт. ст.,
- признаки периферической гипоперфузии или кардиогенного шока,
- АВ блокаду II-III степени при отсутствии ЭКС,
- тяжелый реактивный бронхообструктивный синдром.

Преимущества бета-блокаторов в отношении снижения смертности и частоты реинфарктов могут перевешивать риск у пациентов с инсулинзависимым диабетом, ХОБЛ, тяжелым поражением артерий нижних конечностей, ин-

тервалом PQ до 0,24 с [28]. Применение бета-блокаторов в этих случаях требует тщательно наблюдения для предупреждения побочных эффектов.

Заключение

В 1991 г. в разделе «Вторичная профилактика инфаркта миокарда» руководства по сердечно-сосудистой медицине «Heart Disease» под редакцией Е. Braunwald в качестве профилактических средств рекомендовалось назначение бета-адреноблокаторов, не прямых антикоагулянтов или аспирина по усмотрению врача. Сегодня арсенал эффективных методов медикаментозного лечения больных с обострением ИБС значительно расширился, позволяя значительно снизить риск развития повторного ИМ и неблагоприятного исхода заболевания. Вышеперечисленный арсенал нейрогормональных модуляторов способствует достижению этой цели. У врача появилась реальная возможность более эффективного лечения контингента больных с острым ИМ и в постинфарктном периоде.

Литература

1. Weismann H.F., Bush D.E., Mannisi J.A., Bulkley B.H. Global cardiac remodeling after acute myocardial infarction: a Study in the rat model. *J Am. Coll. Cardiol.* 1985, 5:1355-1362;
2. Grossman W., Lorell B.H. Hemodynamic aspects of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87:7:VII — 28 — VII — 30;
3. Eaton L.W., Weiss J.L., Bulkley B.H. et al. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction: recognition by two-dimensional echocardiography. *N. Engl. J. Med* 1979; 300: 57-62;
4. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implication. *Circulation* 1990; 81: 1161-1172;
5. В.Г. Флоря. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 1997 №5: с. 63-70;
6. ISIS-4: Fourth International Study on Infarct Survival. ISIS-4 collaborative group. *Lancet* 1995; 345: 669-85
7. GISSI-3: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio. GISSI-3 Study group *Lancet* 1994; 343; 1115-22
8. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995. 345: 8954: 686-687.
9. 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;
10. C. Borghi, E. Ambrosioni. SMILE // Efficacy of myocardial infarction therapy. Ed. by I.S. Nash & V. Fuster, Marcel Dekker Inc. — NY- Basel, 1999: 237-250;
11. В.Ю. Мареев. Разгрузочная терапия у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Consilium Medicum* 2002, том 4 №11, стр. 477-484.
12. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary. *Circulation* 2004;110:588-636.
13. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM, on behalf of the SAVE Investigators. 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.
14. The 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.
15. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC, Aliot E, Persson S, Camm A, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. 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.
16. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
17. Fox KM; 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;362:782-8.
18. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.

19. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
20. Wong J, Patel A, Kowey PR, et al. The clinical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47:116-130.
21. Levy BI. Can angiotensin II type receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implications for therapeutic blockade of the rennin-angiotensin system. *Circulation* 2004;109:8-13.
22. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blocker and myocardial infarction. *BMJ* 2004;329:1248-1249.
23. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005;26:2381-2386.
24. Zannad F, Remme WJ, Cody R, et al. The effect of sironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
25. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
26. Bousamondo A, Hulot JS, Sanchez P, et al. Beta-blocker treatment in heart failure. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15:95-109.
27. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force of the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
28. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blocker. *Eur Heart J* 2004;25:1341-1362.
29. ISIS-1 collaborative group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;II:57-66.
30. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J* 1985;6:199-226.
31. Yusuf S, Lessem J, Pet J, et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes. An update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens* 1993;11(Suppl. 4):S61-S73.
32. Roberts R, Rogers WJ, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction (TIMI) IIB study. *Circulation* 1991;83:422-37.
33. Freemantle N, Cleland J, Yong P et al. Beta blockade myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999:1730-7.
34. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987;2:871-874.
35. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
36. The beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack study trial. *JAMA* 1981;246:2073-4.
37. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients, surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801-7.
38. Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, et al. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low dose acebutolol. *Am J Cardiol* 1990;66:251-60.
39. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomized trial. *Lancet* 1981;2:823-7.
40. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
41. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1773-9.
42. Barron HV, Viskin S, Lundstrom RJ, et al. β -blocker dosages and mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1998;158:449-453.
43. Fonarow GC, Abraham WT, Cannon CP, et al. Role of beta-blocker therapy in the post-myocardial infarction patient with and without left ventricular dysfunction. The Post-Myocardial Infarction Guideline Committee. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (suppl 3):S54-S59.