

УДК 616.132.2-008.64+616.12-008.46]-085.224:616.127-005.8-06

А.А. Гарганеева, А. Т. Тепляков, В.Л. Нилогов

ВЛИЯНИЕ ФОЗИНОПРИЛА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОРОНАРНОЙ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН

Ключевые слова: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, стенокардия, фозиноприл.

Сердечная недостаточность является наиболее распространенным осложнением большинства сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС), в значительной степени ограничивая активность пациентов [7]. За последние десятилетия отмечается неуклонный рост числа больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Во многом это определяется увеличением продолжительности жизни, а также улучшением диагностики заболеваний, приводящих к развитию сердечной декомпенсации [3]. Вместе с тем методы лечения ХСН не всегда достаточно эффективны, зачастую невысока приверженность пациентов и врачей современным принципам лечения данной патологии [1, 2, 10, 11]. Подходы к лечению ХСН, обусловленной в том числе и постинфарктной дисфункцией левого желудочка, существенным образом изменились с появлением группы препаратов — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ингибиторы АПФ — это препараты, занимающие сегодня лидирующие позиции в кардиологической практике и являющиеся золотым стандартом терапии больных ХСН [5]. Успехи, связанные с применением препаратов этого класса для лечения различных заболеваний, в том числе и ХСН, позволили озаглавить последнюю четверть XX века в кардиологии «эрой ингибиторов АПФ».

Как свидетельствуют данные литературы и результаты ряда крупномасштабных клинических исследований, ингибиторы АПФ положительно влияют на клиническое течение ИБС, способствуя снижению риска смертности, нефатального инфаркта миокарда (EUROPA), частоты сердечно-сосудистых осложнений при наличии одного или нескольких факторов риска атеросклероза даже при отсутствии проявлений ХСН. В связи с этим в 2002 г. в обновленном варианте руководства по лечению пациентов со стабильной стенокардией Американской ассоциации кардиологов в перечне мероприятий по предупреждению инфаркта миокарда, наряду с другими группами лекарственных средств, такими как (3-адреноблокаторы, антиагреганты, антикоагулянты, липидоснижающие препараты, впервые были представлены ингибиторы АПФ. Вместе с тем, по результатам недавно опубли-

кованных данных исследования PEACE, у больных со стабильной коронарной болезнью сердца и сохраненной или умеренно сниженной функцией левого желудочка, получавших «современный стандарт» терапии, при низкой вероятности сердечно-сосудистых осложнений отсутствовали убедительные свидетельства того, что добавление ингибиторов АПФ обуславливает дополнительные преимущества в отношении предотвращения риска смерти от сердечно-сосудистых причин [12]. Таким образом, вопрос о целесообразности использования ингибиторов АПФ у больных стенокардией без признаков ХСН или с незначительными проявлениями левожелудочковой дисфункции, в том числе для улучшения прогноза заболевания, продолжает дискутироваться.

В результате проведенных крупномасштабных многоцентровых клинических испытаний доказано положительное влияние ингибиторов АПФ на продолжительность жизни, на уменьшение потребности в госпитализации в связи с декомпенсацией заболевания и качество жизни пациентов с ХСН [8, 9]. Вместе с тем у больных ИБС, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда, сердечная недостаточность довольно часто сочетается с клиническими проявлениями коронарной недостаточности в виде стабильной стенокардии напряжения. В таких случаях подбор оптимальной терапии представляется непростой задачей. Использование антиангинальных препаратов, в частности нитратов, относящихся к вспомогательным средствам для лечения ХСН, может вызывать нежелательные явления, такие как гипотоническая реакция, что не позволяет, в свою очередь, использовать ингибиторы АПФ в адекватной терапевтической дозе, снижая их потенциальную возможность положительно влиять на прогноз у данной категории пациентов. Кроме того, нитраты нередко дают побочные эффекты в виде головной боли, а в ряде случаев при регулярном применении происходит постепенное ослабление их действия [4].

В ранее опубликованных исследованиях приведены факты, свидетельствующие об усилении антиангинального эффекта при дополнительном назначении ингибиторов АПФ к традиционным антиангинальным препаратам у больных стенокардией напряжения, ассоциированной с ХСН. Однако антиангинальная эффективность ингибиторов АПФ в виде монотерапии окончательно не доказана.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния ингибитора АПФ фозиноприла (моноприл, Bristol-Myers Squibb, Италия) на клинические проявления коронарной недостаточности в виде стабильной стенокардии, ассоциированной с постинфарктной дисфункцией левого желудочка и ХСН, а также на качество жизни данной категории пациентов.

Обследовано 58 мужчин, больных ИБС, со стенокардией напряжения II—III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов (NУНА) и наличием ХСН (средний

возраст — $56,4 \pm 1,1$ лет) через 6 месяцев и более после перенесенного крупноочагового (Q-образующего) инфаркта миокарда. Повторный инфаркт миокарда в анамнезе диагностирован в 15 случаях (25,9%). Хроническая сердечная недостаточность I ФК диагностирована у 2 (3,4%), II ФК — у 21 (36,2%), III ФК — у 31 (53,4%) и IV ФК — у 4 (6,9%) пациентов. В 34 (58,6%) случаях ИБС ассоциировалась с артериальной гипертонией.

Наиболее частыми жалобами пациентов являлись: одышка, ангинозные боли, слабость, быстрая утомляемость, сердцебиение и периферические отеки. Ангинозные приступы отмечали 57 больных (98,3%), при этом среднее количество приступов стенокардии в течение суток составило $2,95 \pm 0,06$, а суточная потребность в нитроглицерине как наиболее часто используемом антиангинальном средстве — $2,71 \pm 0,37$ таблетки. В 53 случаях (91,4%) ведущим провоцирующим фактором стенокардии являлась неадекватная физическая нагрузка, реже — психоэмоциональное напряжение (6,9%) и повышение артериального давления (5,2%). У 11 пациентов (18,9%) купирование приступов стенокардии достигалось снижением интенсивности физической нагрузки.

Общеклиническое обследование проводилось с использованием специальных функциональных, ангиологических и радионуклидных методов исследования: электрокардиографии, селективной коронарографии и левой вентрикулографии, эхокардиографии, нагрузочных велоэргометрических и лабораторных тестов. Эхокардиографические исследования выполнялись на аппарате Ultramark 9 (США). Во всех случаях имела место систолическая постинфарктная дисфункция левого желудочка, характеризовавшаяся снижением фракции выброса, составившей по своим средним значениям $35,5 \pm 1,0\%$. Конечные диастолический и систолический объемы левого же-

лудочка оказались явно увеличенными — $180,5 \pm 7,4$ и $116,8 \pm 5,7$ мл соответственно. Ультразвуковые признаки аневризмы сердца регистрировались у 36 пациентов (62,1%).

Для оценки уровня физической толерантности использовалась велоэргометрическая проба и 6-минутный тест ходьбы. Качество жизни пациентов анализировалось по Миннесотскому опроснику. В 42 случаях (72,4%) диагноз был верифицирован посредством селективной коронарографии и левой вентрикулографии на ангиографическом комплексе Cardioscop-V (Siemens). В подавляющем большинстве наблюдений был выявлен многососудистый стенозирующий коронарный атеросклероз. Суммарное поражение коронарных артерий составило $46,5 \pm 3,9\%$.

В группу сравнения вошли 12 мужчин сравнимого возраста ($60,7 \pm 2,0$ лет), имевшие противопоказания к назначению ингибиторов АПФ или рандомизированных на начальном этапе к их приему, но в дальнейшем не принимавшие препараты данной группы по той или иной причине. Длительность проспективного наблюдения в группе сравнения составила 10 недель. По основным клинико-демографическим показателям группы существенно не различались между собой. Сравнительный анализ с использованием метода Крускала-Уоллиса продемонстрировал полную сопоставимость групп наблюдения по основным параметрам (табл. 1).

Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows. Количественные данные представлены как среднее значение и стандартная ошибка ($M \pm m$). Различия величин считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

В исходном состоянии пациенты основной группы в течение 6 минут преодолевали расстояние в среднем до $369,6 \pm 7,6$ метра. По данным велоэргометрии регистрировалось выраженное снижение физической

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Критерий	Основная группа	Группа сравнения
Перенесенный крупноочаговый (Q-образующий) инфаркт миокарда, абс. (%)	58(100)	12(100)
Постинфарктная аневризма левого желудочка, абс. (%)	39 (67,2)	8(66,7)
Среднее значение ФКХСН, $M \pm m$	$2,64 \pm 0,09$	$3,08 \pm 0,67$
Среднее значение ФК стенокардии напряжения, $M \pm m$	$2,95 \pm 0,06$	$2,83 \pm 1,03$
Артериальная гипертония в анамнезе, абс. (%)	34 (58,6)	8(66,7)
Ожирение I—III ст., абс. (%)	13(22,4)	4(33,3)
Сахарный диабет II типа легкой и средней степени тяжести, абс. (%)	7(12,1)	2(16,7)
Общий холестерин (ммоль/л), $M \pm m$	$5,62 \pm 0,27$	$5,29 \pm 0,28$
Желудочковая экстрасистолия 2—3 градаций, абс. (%)	21 (36,2)	5(41,7)
Конечное диастолическое давление в левом желудочке (мм рт. ст.), $M \pm m$	$24,70 \pm 2,16$	$29,00 \pm 5,45$
Суммарное поражение коронарных артерий (%), $M \pm m$	$46,50 \pm 3,92$	$53,34 \pm 9,03$
Толерантность к физической нагрузке (Вт), $M \pm m$	$33,8 \pm 3,2$	$31,7 \pm 11,7$
Дистанция 6-минутной ходьбы (м), $M \pm m$	$369,6 \pm 7,63$	$352,2 \pm 29,7$
Суточная потребность в нитроглицерине (таблеток), $M \pm m$	$2,71 \pm 0,37$	$2,50 \pm 0,54$
Качество жизни (баллы), $M \pm m$	$44,5 \pm 1,78$	$50,0 \pm 6,8$

Таблица 2

Влияние фозиноприла на физическую толерантность и качество жизни пациентов с постинфарктной дисфункцией левого желудочка сердца ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
Стенокардия, приступов в сутки	2,95±0,06	2,48±0,051	2,50±0,50	1,92±0,50
Нитроглицерин, табл. в сутки	2,71±0,37	2,25±0,10 ¹	2,50±0,50	2,00±0,50
Толерантность к физической нагрузке, Вт	33,8±3,2	48,8±4,61	31,7±11,8	36,3±13,3
Дистанция 6-мин. ходьбы, м	369,6±7,63	411,1±11,79 ¹	352,2±29,7	377,1±34,6
Качество жизни, баллы	44,5±1,78	53,4±2,1 ¹	50,0±6,8	42,2±8,5

¹ Различия статистически достоверны по сравнению с исходными данными.

толерантности. Наиболее частыми причинами, лимитировавшими физическую толерантность в условиях тестирования, являлись одышка (27,6%), ангинозная боль (15,5%), неадекватная реакция артериального давления (13,5%), частая экстрасистолия (6,6%), безболевые изменения на электрокардиограмме по ишемическому типу (5,2%), боли в ногах (6,6%), головокружение (3,4%), общая слабость (1,7%), смешанные причины (17,2%). В одном случае причиной прекращения велоэргометрии явилось достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений.

В соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [6] на фоне терапии мочегонными препаратами, сердечными гликозидами пациентам основной группы был назначен фозиноприл: начальная доза — 5 мг в сутки. В дальнейшем она титровалась до максимально эффективной с учетом уровня артериального давления. В случае возникновения артериальной гипотензии на прием первой дозы препарата она снижалась вдвое. После завершения периода титрования средняя доза фозиноприла составила 12,0±0,9 мг в сутки. В результате проводимой терапии отмечено уменьшение клинических проявлений сердечной недостаточности. При этом доза мочегонных препаратов (фуросемид, гипотиазид), подобранная в контрольный период, в дальнейшем не возрастала. Произошло достоверное увеличение ФК ХСН по группе в целом на 9,7%: 17 пациентов (28,3%) перешли из более «тяжелого» ФК ХСН в более «легкий» (13 пациентов — из III ФК во II ФК, а 4 пациента — из IV ФК в III ФК). В среднем по группе уже через 10 недель отмечен достоверный прирост физической толерантности на 44,7%. Убедительным свидетельством положительного влияния терапии фозиноприла на клиническое течение ХСН явилось также улучшение качества жизни пациентов на 20%. Интересным представляется факт выраженной антиангинальной эффективности 10-недельной терапии этим препаратом, о чем свидетельствовало достоверное уменьшение количества приступов стенокардии и суточной потребности в нитроглицерине (табл. 2).

В процессе лечения отмечена хорошая переносимость фозиноприла: за 10 недель только один пациент выбыл из исследования в связи с развившимся у

него побочным эффектом в виде сухого надсадного кашля. Сравнительный анализ факторов лимитирования физической нагрузки до и после 10-недельной терапии свидетельствовал об определенном снижении роли коронарной недостаточности в качестве одного из ведущих факторов ограничения физической активности больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка. При этом на фоне прироста физической толерантности возросла роль нарушений периферического кровообращения (обусловленная атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) как причины прекращения физической нагрузки.

Наиболее частыми факторами, ограничивавшими физическую нагрузку в условиях велоэргометрического теста, по-прежнему были одышка (32,2%), неадекватная реакция артериального давления (10,3%), общая усталость (11,9%), боль в ногах (16,9%). Ишемические изменения на электрокардиограмме, различного рода нарушения ритма ни в одном случае не являлись критерием прекращения физической нагрузки, свидетельствуя об антиишемическом эффекте препарата. Стенокардия как фактор лимитирования физической нагрузки регистрировалась на треть реже по сравнению с исходным периодом (табл. 3).

Таблица 3

Влияние терапии фозиноприлом на факторы, лимитирующие физическую нагрузку

Критерий прекращения нагрузки	Частота встречаемости критерия	
	исходно	после лечения
Стенокардия	9	0
Одышка	16	19
Усталость	1	7
Неадекватная реакция артериального давления	8	6
Желудочковая экстрасистолия	4	0
Ишемические изменения на электрокардиограмме	3	0
Головокружение	2	6
Боль в ногах	4	10
Достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений	1	0
Смешанные причины	12	5

Таблица 4

Влияние 10-недельной терапии фозиноприлом на клинико-функциональное состояние миокарда у больных ХСН ($M \pm m$)

Показатель ¹	Основная группа		Группа сравнения	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
КДР, мм	63,4 $\pm$ 0,9	62,1 $\pm$ 2,8	65,3 $\pm$ 1,9	67,9 $\pm$ 2,8
КСР, мм	50,7 $\pm$ 1,1	50,7 $\pm$ 2,5	53,4 $\pm$ 1,9	58,1 $\pm$ 3,5
ФВ (М), %	39,7 $\pm$ 1,3	41,6 $\pm$ 2,6	36,4 $\pm$ 2,2	32,7 $\pm$ 4,5
КДО, мл	180,5 $\pm$ 7,4	173,6 $\pm$ 16,4	178,0 $\pm$ 12,6	195,5 $\pm$ 15,5
КСО, мл	116,8 $\pm$ 5,7	110,0 $\pm$ 13,7	123,9 $\pm$ 9,8	132,7 $\pm$ 19,3
ФВ(В), %	35,5 $\pm$ 1,0	37,1 $\pm$ 2,9	29,4 $\pm$ 2,2	31,9 $\pm$ 3,9
МЖП, мм	10,4 $\pm$ 0,2	10,0 $\pm$ 0,6	10,9 $\pm$ 0,6	10,7 $\pm$ 0,4
ЗСЛЖ, мм	10,3 $\pm$ 0,1	9,9 $\pm$ 0,3	10,2 $\pm$ 0,3	10,4 $\pm$ 0,2
ММЛЖ, г	344,8 $\pm$ 11,1	329,2 $\pm$ 33,6 ²	372,6 $\pm$ 23,2	403,4 $\pm$ 29,4
ИММЛЖ, г/м ²	181,8 $\pm$ 5,6	161,84 $\pm$ 14,8 ²	191,2 $\pm$ 12,1	206,1 $\pm$ 16,5

¹ КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; ФВ — фракция выброса; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

² Различия статистически достоверны по сравнению с исходными данными.

По данным эхокардиографии в результате 10-недельной терапии фозиноприлом отмечена тенденция к уменьшению размеров левого желудочка и толщины его стенок, что привело к достоверному снижению массы миокарда и индекса массы миокарда левого желудочка на 6,1 и 12,6%, соответственно. В группе сравнения толерантность к физической нагрузке увеличилась недостоверно. Прирост дистанции 6-минутной ходьбы составил 7,1% ($p=0,2$). Улучшение качества жизни пациентов по результатам Миннесотского опросника возросло на 15,7% ($p=0,43$). Отсутствие адекватной патогенетической терапии в группе сравнения на протяжении 2,5 месяца привело к дальнейшему прогрессированию патологического ремоделирования миокарда левого желудочка (табл. 4).

Таким образом, проведенная терапия фозиноприлом даже при короткой продолжительности обеспечила антиангинальную, антиишемическую и гемодинамическую эффективность, позитивно влияя на клиническое течение коронарной и сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка, ассоциированной с ХСН, при использовании препарата в средней дозе 12,0 $\pm$ 0,9 мг в сутки. Отмена фозиноприла потребовалась всего в одном случае (1,7%), что сравнимо с плацебо. Возникающие гипотензивные реакции на прием первой дозы препарата (3 случая — 5%) поддавались хорошему контролю посредством коррекции дозы.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. // Тер. архив. — 2003. — № 8. — С. 5-11.
2. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз. — Томск : STT, 1998.
3. Мареев В.Ю. // Сердечная недостаточность. — 2000. — № 1. — С. 8-17.
4. Марцевич С.Ю. // Сердце. — 2003. — Т. 3, № 2. — С. 88-90.

5. Место современных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Заседание круглого стола // Кардиология. — 2000. — № 10. — С. 92-104.
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. — 2003. — Т. 4, № 6. — С. 276-297.
7. Чазов Е.И. Болезни органов кровообращения. — М. : Медицина, 1997.
8. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVD Investigators // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325. — P. 293-302.
9. Garg R., Yusuf S. // J. Am. Med. Assoc. — 1995. — Vol. 273. — P. 1450-1451.
10. Kalon K., Ho L., Pinsky J.L. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1993. — Vol. 22, Suppl. A. — P. 6A-13A.
11. Khand A. U., Gemmell I., Rankin A.C., Cleland J.G. // Eur. Heart. J. — 2001. — Vol. 22. — P. 153-164.
12. Wong T.Y., Rosamond W., Chang P.P. et al. // JAMA. — 2005. — Vol. 293. — P. 63-69.

Поступила в редакцию 28.09.05.

INFLUENCE OF FOSINOPRIL ON CLINICAL FEATURES OF CORONARY AND HEART INSUFFICIENCY AT PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER THE MYOCARDIAL INFARCTION

A.A. Garganeeva, A. T. Teplyakov, V.L. Nilogov
Scientific Research Institute of Cardiology of the Tomsk Centre of Science of the Siberian Branch of the RAMS

58 patients with ischemic heart disease with a stenocardia of II-III functional class on NYHA and chronic heart insufficiency after massive myocardial infarction are examined. It is shown, that Fosinopril prescription for the 10-week period in an average daily dose 12.0 $\pm$ 0.9 mg has resulted in the regression of clinical signs of heart insufficiency and also provides obvious clinical improvement in ischemic heart disease, reducing the amount of ischemic attacks and needs for nitroglycerine, thus, promoting improvement of quality of a life of patients. Fosinopril is shown to be well-tolerated.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 1, p. 53—56.