

ПЕРИНДОПРИЛ И β_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ У БОЛЬНЫХ ПРИ НЕ-Q-ИМ С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Р. Бакаев, кандидат медицинских наук, **А. Струтинский**, доктор медицинских наук, профессор, **А. Каллаева**, кандидат медицинских наук, **А. Глазунов**, кандидат медицинских наук, **Е. Банзелюк**, **М. Воронина**, кандидат медицинских наук, **Д. Пехтерева**, **Е. Горбачева**, **Н. Мошкова**, кандидат медицинских наук, РГМУ
E-mail: strutin@mail.ru

Длительное амбулаторное лечение периндоприлом (Престариумом®) и селективными β_1 -адреноблокаторами больных, перенесших не-Q-образующий инфаркт миокарда (ИМ), с сохраненной систолической функцией левого желудочка существенно замедляет процесс постинфарктного ремоделирования сердца, уменьшает число внеплановых госпитализаций и повторных ИМ, позволяет почти на 20% снизить летальность.

Ключевые слова: Престариум, не-Q-образующий ИМ, постинфарктное ремоделирование, хроническая сердечная недостаточность.

Среди медикаментозных способов лечения больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), особое место отводится терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторами (БАБ), которые оказывают отчетливое действие на процесс постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), положительно влияют на состояние коронарного кровотока, потребность миокарда в кислороде и на функцию ЛЖ [1, 2, 4].

Применение ИАПФ у больных, перенесших трансмуральный Q-ИМ, хорошо изучено, и необходимость их применения, особенно в случаях, осложненных систолической дисфункцией ЛЖ, в настоящее время ни у кого не вызывает сомнений [4, 6, 10]. В то же время в литературе отсутствуют работы, в которых рассматривалась бы эффективность длительного (более 2 лет) лечения ИАПФ пациентов, перенесших не-Q-образующий ИМ (не-Q-ИМ) [2, 6], в том числе с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

В ряде многоцентровых исследований – PROGRESS [9], EUROPA [8], PER-SHF [7] – продемонстрирована высокая эффективность периндоприла (Престариум®, Servier, Франция), получившего широкое распространение в России. Препарат выгодно отличается от других ИАПФ. Вследствие низкой липофильности периндоприла его трансформация в активный метаболит происходит медленно, что обеспечивает, наряду с высоким сродством к АПФ, его плавный и длительный эффект.

Благоприятное воздействие Престариума® на органы-мишени доказано как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. В частности, продемонстрирована его способность предупреждать сердечно-сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), обеспечивать регресс ги-

пертрофии ЛЖ, нормализовывать толщину меди артериол и увеличивать их просвет, повышая эластичность крупных артерий [1]. Важно подчеркнуть, что способность Престариума® достоверно уменьшать количество госпитализаций было доказано в группе пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сохраненной систолической функцией ЛЖ [7].

Целью нашего исследования было изучить эффективность длительного амбулаторного лечения ИАПФ периндоприлом (Престариумом®) и БАБ больных, перенесших не-Q-ИМ с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

В основу работы положены результаты динамического (на протяжении 2 лет) наблюдения за 206 больными ИБС, перенесшими не-Q-ИМ. Диагноз во всех случаях подтверждался документированными анамнестическими и клиническими данными, а также результатами инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, в части случаев – скintiграфией миокарда). Диагноз ХСН ставили в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК, 2006 г. [4].

Критерии включения:

- больные ИБС с клиническими признаками ХСН I–IV функционального класса (ФК) по NYHA с фракцией выброса левого желудочка ($ФВ_{лж}$) >45%;
- перенесенный за 1–2,5 мес до включения в исследование первичный ИМ;
- возраст от 45 до 75 лет;
- наличие информированного согласия на продолжение исследования.

Все больные были разделены на 2 группы. В контрольную группу ретроспективно включены 110 пациентов (средний возраст – 66,4±4,2 года), удовлетворявших приведенным выше критериям включения, но не выполнявших в достаточной мере все рекомендации исследователей. Больные лишь эпизодически принимали рекомендованные лекарственные средства, в том числе ИАПФ и БАБ, или вообще отказывались от их приема, ориентируясь на привычные для них препараты (аспирин, нитраты, нифедипин, мочегонные, сердечные гликозиды и др.). Многие пациенты контрольной группы (34 – 30,9%) долгое время после ИМ вообще не обращались к врачу и лечились самостоятельно.

В основную группу были включены 96 пациентов с ХСН (средний возраст – 65,2±3,6 года), которые перенесли не-Q-ИМ и на протяжении 2 последующих лет в составе систематической комбинированной терапии получали периндоприл (Престариум®) в дозе 4 мг/сут в сочетании с селективными БАБ (бисопрололом, метопрололом сукцинатом, атенололом).

В работе использовалась стандартная методика ЭхоКГ-исследования на аппаратах Acuson-128 XP (США) и Sonoage 4800 (Южная Корея) с определением общепринятых показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функции ЛЖ [3, 5]. Тяжесть клинических проявлений оценивали по 4 конечным точкам: летальность, частота повторных ИМ, балльная оценка симптомов ХСН с помощью Шкалы оценки клинического статуса (ШОКС) по В.Ю. Марееву [4] и частота достижения комбинированной конечной точки (летальный исход и/или случаи внеплановой госпитализации в связи с усугублением признаков ХСН или возникновением повторных ИМ). Толерантность к физической нагрузке оп-

ределяли по результатам теста 6-минутной ходьбы. Инструментальное исследование проводили после выписки больных из стационара (на 25–40-й день болезни), а также через 6, 12 и 24 мес после ИМ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Определяли общепринятые показатели вариационного анализа ($M \pm m$). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Анализ тяжести течения постинфарктного периода у пациентов 2 групп показал, что общая 2-годичная смертность больных в основной группе (14,6%) была на 19,8% меньше, чем в контрольной (18,2%). Повторные ИМ на фоне лечения Престариумом® (12,5%) развивались на 18,8% реже, чем в группе контроля (15,4%).

На протяжении 2 лет наблюдения количество больных с признаками ХСН III–IV ФК в контрольной группе увеличилось на 44,7%, а в основной – уменьшилось на 28,8% ($p < 0,05$). В целом значительное усугубление клинических признаков сердечной недостаточности, сопровождавшееся повторной внеплановой госпитализацией, на протяжении 2 лет наблюдения произошло у 26 (23,6%) больных контрольной и 17 (17,7%) – основной группы (меньше на 25%; $p < 0,05$). В результате частота достижения комбинированной конечной точки у больных контрольной группы составила 41,8%, основной – 30,2% (меньше на 27,7%; $p < 0,05$).

Эти данные подтверждены при анализе оценки по ШОКС у выживших в течение 2 лет после ИМ больных ХСН (табл. 1). Так, если у пациентов контрольной группы на протяжении 2 лет наблюдения отмечалось заметное усугубление клинических признаков сердечной недостаточности и увеличение средних значений ШОКС на 10,9%, то у больных основной группы средние значения шкалы уменьшились на 5,7% ($p < 0,05$). Такие же изменения претерпевали средние значения ФК ХСН ($p < 0,01$). У пациентов, получавших систематическую терапию Престариумом® и β_1 -адреноблокаторами, дистанция 6-минутной ходьбы достоверно увеличилась на 11,6% (в контрольной группе – уменьшилась на 13,6%; $p < 0,05$).

Таким образом, комбинированное лечение больных ХСН, перенесших ИМ, с использованием ИАПФ в сочетании с БАБ способствовало замедлению процесса прогрессирования клинических проявлений сердечной недостаточности.

Эти данные в целом подтверждались при анализе 2-годичной динамики основных ЭхоКГ-показателей у обследованных (табл. 2). Так, у большинства пациентов контрольной группы за время наблюдения сравнительно быстро увеличивались ММЛЖ (на 25,1% по сравнению с исходным), систолический и диастолический размеры ЛЖ (на 21,8 и 16,0%) и левого предсердия – ЛП (на 19,6%), систолическое МС (на 12,4%) и индекс сферичности – ИС (на 21,0%; $p < 0,05$), недостоверно возрастало среднее давление в легочной артерии – ДЛА_{ср} (на 11,8%) и уменьшалась ФВ_{лж} (на 5,6%; $p > 0,05$). Наблюдалось также быстрое прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ, преимущественно I-го типа.

Динамика ЭхоКГ-показателей у больных основной группы, получавших систематическую терапию Престариумом® и БАБ, существенно отличалась от таковой в контрольной группе. Так, к концу исследования средние зна-

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН

1 раз в день



Престариум А - гарантия доказанной эффективности

на правах рекламы

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.
Per. номер: ЛСР-000257/08 от 29.01.2008



чения ММЛЖ у больных основной группы достоверно отличались от показателя в контрольной группе ($p < 0,01$).

Вместо увеличения систолического МС (как в контроле) произошло его снижение на 10,1%, а показатель ИС увеличился только на 8,7% ($p < 0,05$). Таким образом, у больных основной группы на фоне лечения ИАПФ в сочетании с БАБ удалось замедлить процесс постинфарктной сферизации ЛЖ.

У больных контрольной группы через 2 года наблюдения показатели КДО и КСО увеличились соответственно на 16 и 22%, тогда как у пациентов основной группы – всего на 4,9 и 4,4%. В основной группе наблюдалось медленное увеличение ФВ на 12,8%, что достоверно отличалось от показателя в контрольной группе ($p < 0,05$).

Интересные данные получены при анализе динамики диастолической функции ЛЖ в сравниваемых группах. Уже через полгода от начала лечения в основной группе отмечены достоверное увеличение отношения Е/А, снижение максимальной скорости позднего диастолического наполнения желудочка (Peak А) и длительности IVRT и DT ($p < 0,05$), что свидетельствовало об уменьшении диастоли-

ческой дисфункции ЛЖ 1 типа. Через 2 года от начала лечения эта тенденция становилась еще более выраженной: происходило увеличение Е/А на 12,6% в основной ($p < 0,01$) и уменьшение на 12,6% – в контрольной группе ($p < 0,001$). Таким образом, в целом под влиянием длительного лечения Престариумом® и БАБ отмечалось заметное улучшение диастолической функции ЛЖ, что становилось дополнительным фактором, обеспечивающим клиническое улучшение и замедление прогрессирования ХСН у большинства больных основной группы.

Одним из следствий положительного влияния применявшихся лекарственных средств на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ у больных основной группы явилась динамика уровня ДЛА_{ср}, которое недостоверно ($p > 0,05$) снизилось к концу 2-го года лечения на 5,9% (в контрольной группе – возросло на 11,8%). Таким образом, под действием длительной терапии Престариумом® и БАБ происходило улучшение легочного кровообращения и снижение ДЛА_{ср}, что было связано, видимо, не только с замедлением процесса постинфарктного ремоделирования и улучшением функции ЛЖ, но и с непосредственным вазодилатирующим действием этих препаратов на сосуды малого круга кровообращения [1].

Таким образом, длительное лечение больных ХСН, перенесших ИМ, Престариумом® и БАБ оказывало заметное положительное влияние на процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ, замедляя и приостанавливая дальнейшее увеличение ММЛЖ, изменение геометрии ЛЖ, расширение полостей и снижение систолической и диастолической функции желудочка.

Положительные эффекты длительной терапии Престариумом® связаны прежде всего с уникальными свойствами препарата, способного устранять чрезмерную активацию тканевых РААС, вызывая обратное развитие гипертрофии миокарда, замедляя формирование интерстициального фиброза и снижение диастолической функции сердечной мышцы [1, 4] Обращает на себя внимание способность Престариума® замедлять прогрессирование процесса ремоделирования ЛЖ даже у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ, что было продемонстрировано нами у пациентов основной группы, у которых ФВ_{лж} исходно превышала 45%. Эти данные соответствуют результатам, полученным другими исследователями, также установившими уменьшение количества госпитализаций в группе пожилых больных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ под влиянием терапии периндоприлом [4, 7].

Таким образом, доказана целесообразность назначения Престариума® (в сочетании с БАБ) больным ИБС, перенесшим не только крупноочаговый, но и мелкоочаговый не-Q-ИМ, не сопровождавшийся в большинстве случаев снижением систолической функции ЛЖ.

Следует заметить, что все описанные положительные эффекты Престариума® полностью относятся к новой форме этого препарата – аргининовой соли Престариума, получившей название Престариум А®, которая содержит 5 и 10 мг периндоприла аргинина. Аргининовая соль Престариума имеет оптимальное соотношение между стабильностью и гигроскопичностью, что позволяет эффективно использовать ее в различных климатогеографических зонах.

Отсутствие систематической и адекватной терапии у больных контрольной группы, перенесших не-Q-ИМ, сопровождается относительно высокой частотой летальных

Таблица 1
Динамика результатов оценки шкалы ШОКС, ФК ХСН по NYHA и дистанции теста 6-минутной ходьбы (M±m)

Период исследования	ШОКС, баллы		ФК ХСН по NYHA		Дистанция 6-минутной ходьбы, м	
	контроль	основная группа	контроль	основная группа	контроль	основная группа
Исходно	5,14±0,2	5,22±0,3	2,05±0,3	2,05±0,2	359,5±16	345±14
Через 2 года	5,70±0,2	4,92±0,3	2,38±0,2	1,90±0,2	310±15	385±15**
Прирост, %	+10,9	-5,7*	+16,1	-7,3**	-13,6	+11,6*

* $p < 0,05$ между группами.

Таблица 2
Динамика ЭхоКГ-показателей (M±m)

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	исходно	через 2 года	исходно	через 2 года
ММЛЖ, г	179,0±4,0	224,0±4,8*	189,0±4,6	205,0±3,6**
КДО, мл	137,0±3,0	159,0±3,5*	143,0±4,0	150,0±2,8**
КСО, мл	69,1±3,2	84,2±3,5*	77,1±3,4	80,5±2,2
ФВ, %	49,8±1,3	47,0±1,3	46,7±2,3	52,7±1,7*
ТЗСЛЖ, мм	9,4±0,5	9,9±0,2	10,5±0,5	10,7±0,3
ТМЖП, мм	10,0±0,4	10,5±0,1	10,2±0,6	10,4±0,6
ЛП, мм	37,2±3,4	44,5±3,4	38,0±3,4	40,2±3,2
ИС	0,76±0,02	0,92±0,02*	0,80±0,01	0,87±0,02**
2H/D	0,35±0,01	0,31±0,01*	0,36±0,01	0,39±0,01*
МС, г/см ²	185,0±4,2	208,0±4,6*	198,0±3,3	178,0±3,6*
MV DT, мс	235,0±5,5	237,0±5,2*	232,0±4,6	216,0±4,2**
MV IVRT, мс	105,0±2,0	110,0±3,0*	114,0±2,1	93,0±2,7*
ДЛА _{ср} , мм рт. ст.	21,2±1,4	23,7±1,5	20,4±1,2	19,2±1,5

Примечание. ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ; КДО – конечный диастолический, КСО – систолический объем; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; МС – миокардиальный стресс; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

исходов (18,2% за 2 года наблюдения), повторных ИМ, прогрессированием ХСН, ухудшением результатов теста 6-минутной ходьбы и показателей ЭхоКГ, что свидетельствует об относительно быстром увеличении ММЛЖ, дилатации камер сердца, снижении коронарного резерва и формировании умеренной систолической и выраженной диастолической дисфункции ЛЖ.

Длительная систематическая терапия ИАПФ Престариумом® в сочетании с β_1 -адреноблокаторами у больных, перенесших не-Q-ИМ, и с сохраненной систолической функцией ЛЖ, позволяет замедлить процесс морфофункционального постинфарктного ремоделирования сердца, уменьшить число повторных ИМ и внеплановых госпитализаций в связи с усугублением ХСН, существенно повысить толерантность к физической нагрузке и почти на 20% снизить летальность.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
2. Белов Ю.В., Вараксин В.А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка. – М., ДеНово, 2002. – 186 с.
3. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Сердечная недостаточность. – 2003; 2 (18): 107–110.
4. Национальные клинические рекомендации ВНОК / Под ред. Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 392 с.
5. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. – М.: Видар, 2008. – 458 с.
6. Тамберелла М.Р., Уорнер Дж. Дж. Инфаркт миокарда без зубца Q. Распознавание и лечение этой уникальной и многоликкой разновидности заболевания // Межд. мед. журнал. – 2000; 5: 35–43.
7. Cleland J., Tendera M., Adamus J. et al. PEP-CHF Investigators The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP—CHF) study // Eur. Heart. J. – 2006; 27 (19): 2338–2345.
8. Fox K. 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 (9386): 782–788.
9. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril – based blood – pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack // Lancet. – 2001; 358 (9287): 1033–1041.
10. Shekelle P., Rich M., Morton S. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and betablockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003; 41 (9): 1529–1538.

PERINDOPRIL AND β_1 -ADRENBLOCKERS IN PATIENTS WITH NON-Q-WAVE MYOCARDIAL INFARCTION WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION

R. Bakayev, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Strutynsky**, MD; **A. Kallayeva**, Candidate of Medical Sciences; **A. Glazunov**, Candidate of Medical Sciences; **E. Banzelyuk**; **M. Voronina**, Candidate of Medical Sciences; **D. Pekhtereva**, **E. Gorbacheva**, **N. Moshkova**, Candidate of Medical Sciences

Russian State Medical University

Long-term outpatient treatment with perindopril (Prestarium®) and selective β_1 -adrenoblockers in patients with non-Q-wave myocardial infarction (MI) with preserved left ventricular systolic function substantially slows postinfarction cardiac remodeling, decreases the number of unscheduled hospitalizations and recurrent MI, and reduces mortality rates by almost 20%.

Key words: Prestarium, non-Q-wave myocardial infarction, postinfarction cardiac remodeling, chronic heart failure.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Н. Михлина, И. Меньшикова, кандидат медицинских наук,
В. Сулимов, доктор медицинских наук, профессор,
ММА им. И.М. Сеченова
E-mail: mik-nina@yandex.ru

Комбинированная терапия пероральным хондропротектором и препаратами гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленного сустава способствует ослаблению болевого синдрома и улучшению функциональной активности. Положительный симптоматический эффект комбинированной терапии сохраняется в течение полугода, хотя и уменьшается со временем. Целесообразно повторение курса локальной терапии через 6 мес.

Ключевые слова: остеоартроз, коленный сустав, гиалуроновая кислота, внутрисуставное введение.

Медленнодействующие или симптоммодифицирующие пероральные препараты (хондроитин сульфат – ХС и глюкозамин гидрохлорид – ГГ) применяются для лечения остеоартроза (ОА) в течение ряда лет [2, 4, 5]. Они представляют собой естественные компоненты протеогликанов. Эффективность этой терапии доказана в нескольких крупных двойных слепых исследованиях [9, 11], препараты включены в схему терапии ОА по рекомендациям EULAR (2003) [7, 10]. Однако при пероральном приеме препаратов они, во-первых, полностью преодолевают кишечный барьер и, во-вторых, распределяются в организме с крайне низким коэффициентом целевого действия, т.е. очень небольшая часть препарата достигает клинически значимого сустава.

Альтернативу пероральным хондропротекторам составляют препараты гиалуроновой кислоты (ГЛК) для внутрисуставного введения, при котором достигается необходимая концентрация препарата именно в целевом суставе. В настоящее время в лечении ОА коленного сустава все чаще применяется именно этот метод, что патогенетически обосновано: при ОА снижена концентрация ГЛК в синовиальной жидкости, что приводит к ухудшению ее вязкоэластических свойств, введение же экзогенной ГЛК в сустав их восстанавливает.

Препараты ГЛК классифицируют не как собственно лекарственные, а как имплантаты (протезы) синовиальной жидкости. В основном они различаются между собой по молекулярной массе и периоду полувыведения.

В большинстве работ, подтверждающих эффективность препаратов ГЛК в лечении ОА, отмечается их достоверный положительный эффект в сравнении с плацебо по основным изучаемым показателям: интенсивность боли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс Лекена, потребление анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), частота эпизодов синовита [1, 3, 6, 8].

Стандартный рекомендуемый режим дозирования препаратов ГЛК: 2 мл еженедельно в пораженный сустав в течение 3 нед.