

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ АКТИВНОСТИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

В.А. Кокорин, Н.А. Волов

Кафедра госпитальной терапии № 1 ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

В обзоре обсуждаются современные медикаментозные методы коррекции активности нейрогуморальных систем как в ранние, так и в отдаленные сроки инфаркта миокарда. Подчеркивается, что назначение рекомендованного в настоящее время лечения не всегда позволяет предотвращать развитие постинфарктного ремоделирования сердца. Рассматриваются возможности применения с этой целью новых групп препаратов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, нейрогуморальные системы, ремоделирование левого желудочка, сердечная недостаточность

This article is dedicated to modern methods of pharmacological correction of neurohumoral systems' activity in various stages of myocardial infarction. It is emphasized that following of current guidelines is not always effective in prophylaxis of the left ventricle remodeling. Possibilities of new drug groups' usage for this aim are discussing.

Key words: myocardial infarction, neurohumoral systems, left ventricle remodeling, heart failure

Ежегодно в мире отмечается более 15 млн новых случаев инфаркта миокарда (ИМ). Отдаленные последствия ИМ сказываются спустя многие месяцы и годы. По данным Американской ассоциации сердца (2004), в течение 6 лет после ИМ, несмотря на оптимальное лечение, 18 % мужчин и 35 % женщин переносят повторный ИМ, 7 % мужчин и 6 % женщин внезапно умирают, 22 % мужчин и 46 % женщин становятся инвалидами из-за развития тяжелой сердечной недостаточности, а у 30–40 % больных появляется дисфункция левого желудочка (ЛЖ).

Активация циркулирующих и локальных (миокардиальных) нейрогуморальных систем играет важную роль в патогенезе ИМ и его осложнений. В ранние сроки ИМ повышенный выброс нейрогуморальных вазоконстрикторов (прежде всего катехоламинов, ангиотензина II [АII] и эндотелина) способствует развитию коронар-спазма, приводя к расширению зоны инфаркта, возникновению острой сердечной недостаточности (ОСН) и жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Нейрогуморальная активация при ИМ первоначально носит компенсаторный характер для поддержания адекватной насосной функции сердца в ответ на гемодинамическую перегрузку и уменьшение массы функционирующего миокарда, однако в последующем может приобретать дезадаптивный

характер. Сохраняющаяся длительное время повышенная активность нейрогуморальных систем приводит к развитию ремоделирования ЛЖ, проявляющегося аномальной ригидностью миокарда, снижением коронарного резерва, нарушением диастолической и систолической функций ЛЖ, дилатацией его полости и появлением симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН). Большинство нейрогуморальных сдвигов опосредуется в виде вазоконстрикторных и вазодилататорных реакций. Первые реализуются через симпато-адреналовую (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновую системы (РААС), вазопрессин, антидиуретический гормон (АДГ), серотонин, эндотелин, тромбоксан А₂; вторые — через калликреин-кининовую систему, систему натрийуретических пептидов (НУП), простагландины I₂ и E₂, эндотелий-зависимый расслабляющий фактор, адреномедуллин и др.

Коррекция активности нейрогуморальных систем у больных в ранние и отдаленные сроки ИМ является одним из основных направлений лечения заболевания и профилактики его осложнений. В настоящее время с этой целью применяются блокаторы β-адренергических и ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты альдостерона. На разных стадиях клинических испытаний также находится несколько новых групп пре-

паратов (ингибиторы ренина, блокаторы вазопептидаз, НУП, антагонисты вазопрессинных и эндотелиновых рецепторов).

Бета-адреноблокаторы (БАБ)

БАБ снижают потребность миокарда в кислороде, улучшают коронарный кровоток, способствуя уменьшению ишемии и ограничению размеров зоны некроза. По результатам мета-анализа 22 рандомизированных исследований, включивших более 25 тыс. пациентов (Н. Dargie, 2001), выявлено, что длительный прием БАБ приводил к снижению общей смертности на 23 %, внезапной смерти на 26 %, количества повторных ИМ на 41 %, случаев фибрилляции/трепетания предсердий на 59 % и тяжелых желудочковых нарушений ритма сердца на 70 %.

В ранние сроки ИМ более детально изучены атенолол и метопролол, при длительном применении — карведилол, метопролол и пропранолол. Предпочтение отдается селективным БАБ, однако есть основания считать, что благоприятное действие при ИМ свойственно всем препаратам этого класса, кроме обладающих внутренней симпатомиметической активностью [1].

Учитывая результаты исследования COMMIT/CCS-2, Американская коллегия кардиологов не рекомендует внутривенное введение БАБ больным ИМ, кроме случаев, когда требует-

ся контроль артериального давления (АД) [2]. Европейские (ESC) и российские эксперты предлагают более широкое применение внутривенных БАБ у больных с тахикардией, артериальной гипертензией (АГ) и в случаях рецидивирования болевого синдрома [1, 3]. Специалисты сходятся во мнении, что пероральный прием БАБ в отсутствие противопоказаний необходимо начинать всем пациентам с первых суток ИМ и продолжать неопределенно долго, прекращая лечение лишь при возникновении серьезных побочных эффектов.

Наибольший эффект от приема β -блокаторов отмечается у больных со сниженной сократительной функцией ЛЖ, а также при наличии электрической нестабильности миокарда. Назначение β -блокаторов противопоказано при развитии кардиогенного шока, тяжелой обструктивной болезни легких в стадии обострения, аллергических реакциях. При наличии относительных противопоказаний, таких, например, как сахарный диабет, и обструктивных заболеваний легких вне обострения, а также у больных с выраженным нарушением сократимости ЛЖ лечение β -блокаторами следует проводить очень осторожно, начиная с минимальных доз.

Ингибиторы АПФ

ИАПФ тормозят превращение ангиотензина I в мощный вазоконстриктор АП, уменьшают выброс норадреналина из окончаний нейронов и секрецию АДГ, а также альдостерона; увеличивают образование брадикинина и уровень циркулирующих НУП, оказывают разнообразные гемодинамические эффекты: уменьшают сосудистое сопротивление и нормализуют диастолическое наполнение ЛЖ за счет регресса его гипертрофии. ИАПФ уменьшают агрегацию тромбоцитов, положительно влияют на реологические свойства крови и дисфункцию эндотелия, обладают противовоспалительным, антиаритмическим, антиишемическим и антиангинальным эффектами.

Большое практическое значение ИАПФ имеют в терапии ОСН, а также как средство профилактики ХСН у больных, перенесших ИМ. Раннему

назначению ИАПФ (с первых суток ИМ) были посвящены исследования CONSENSUS II, CATS, SMILE, GISSI-3, ISIS-4, PRACTICAL, CCS-I и FAMIS.

Исследование CONSENSUS II, в котором изучалось применение эналаприла внутривенно, а затем и перорально с первых суток ИМ, было досрочно остановлено из-за недостоверного увеличения смертности на 9 % в основной группе за счет более частого развития артериальной гипотонии. Однако у больных крупноочаговым ИМ эналаприл уменьшал процессы ремоделирования ЛЖ, улучшал прогноз жизни и достоверно снижал частоту осложнений [4].

В исследовании ISIS-4 через 5 недель лечения в группе каптоприла отмечено достоверное снижение смертности на 7 % — преимущественно у пациентов с передней локализацией ИМ и старше 70 лет [5].

В исследовании SMILE у пациентов с передним ИМ без предшествующей тромболитической терапии (ТЛТ), получавших зофеноприл, через 6 недель лечения отмечено недостоверное снижение общей смертности на 25 %, смертности от СН на 31 %, внезапной смерти — на 63 %. Риск развития тяжелой ХСН достоверно снижался на 46 %. Через год наблюдения достоверное снижение общей смертности составило 29 %. Наибольшая эффективность лечения отмечена при повторных ИМ, а также у больных АГ и сахарным диабетом [6].

В исследовании GISSI-3 смертность в группе больных ИМ, получавших лизиноприл, через 6 недель была достоверно ниже на 11 % [7]. Эффективность раннего назначения лизиноприла подтверждена и у больных ИМ после ТЛТ [8].

Раннее добавление фозиноприла к терапии больным с передним ИМ, прошедшим ТЛТ, приводило к достоверному снижению смертности и частоты развития тяжелой СН на 36 %, причем улучшение прогноза не зависело от влияния на ремоделирование ЛЖ [9].

Позднее назначение ИАПФ (с третьих суток ИМ) изучалось в исследованиях SAVE, TRACE, AIRE и PREAMI. В исследовании SAVE больным с бес-

симптомной дисфункцией ЛЖ назначался каптоприл в возрастающей дозировке. Выявлено достоверное снижение смертности на 21 %, риска развития тяжелой ХСН на 37, повторного ИМ на 25 % [10].

При назначении рамиприла, начиная с 3–10-х суток заболевания, у больных с признаками СН в остром периоде ИМ выявлено достоверное снижение смертности на 27 %, при этом больший эффект отмечен у больных старше 65 лет и с сопутствующей АГ [11]. В аналогичной работе отечественных авторов также выявлено положительное влияние терапии рамиприлом на показатели гемодинамики и сократительной функции ЛЖ у больных ИМ, осложненным СН [12].

В исследовании PREAMI была продемонстрирована эффективность периндоприла в уменьшении процессов ремоделирования ЛЖ и снижении частоты развития ХСН у пожилых больных, перенесших ИМ [13].

Ряд исследований был посвящен сравнению эффективности ИАПФ между собой у больных ИМ. В исследовании PRACTICAL отмечена большая эффективность эналаприла по сравнению с каптоприлом по влиянию на смертность и показатели глобальной сократимости миокарда ЛЖ через 3 месяца лечения [14]. В работе Н.Б. Сидоренковой и соавт. (1999) выявлена более выраженная по сравнению с эналаприлом антиангинальная и антиаритмическая активность фозиноприла при раннем назначении больным передним ИМ [15].

Мета-анализ крупных исследований показал, что назначение ИАПФ приводит к снижению риска смерти после инфаркта на 26 %, повторного ИМ на 20 %, госпитализаций по поводу ХСН на 27 %.

В настоящее время необходимость применения ИАПФ начиная с первых суток у больных ИМ не подвергается сомнению. Тем не менее нет единого мнения: назначать ли ИАПФ всем больным или только высокого риска? Так, Американская ассоциация сердца рекомендует назначение ИАПФ всем пациентам в отсутствие гипотонии с последующим определением через 6 недель необходимости продолже-

ния терапии. По рекомендациям ESC (2008) ИАПФ необходимо назначать только больным с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 40 % или признаками СН, а их длительный прием не является обязательным для больных, перенесших ИМ без АГ, признаков СН и с сохранной систолической функцией ЛЖ. Эксперты ВНОК подчеркивают, что ИАПФ особенно эффективны у больных с обширным некрозом миокарда, сниженной ФВ ЛЖ (< 40 %), симптомами СН, сахарным диабетом. Вместе с тем они улучшают прогноз и у больных без клинически значимого снижения ФВ. Лечение ИАПФ следует начинать как можно раньше, при стабилизации гемодинамики и в отсутствие противопоказаний продолжать неопределенно долго.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР)

Несмотря на высокую эффективность ИАПФ у больных ИМ, эти препараты могут вызывать такие побочные явления, как сухой кашель, ангионевротический отек, головная боль, что делает невозможным их прием 10–20 % больных, а также артериальную гипотензию, способствующую дальнейшему ухудшению коронарной перфузии. ИАПФ нарушают деградацию брадикинина, стимулируют синтез простагландинов и оксида азота, но их влияние на РААС весьма нестабильно. Они нарушают действие АП на все типы ангиотензиновых рецепторов: и те, которые определяют негативные реакции (АТ₁), и те, которые опосредуют потенциально выгодные органопротективные эффекты (АТ₂). Еще одним фактором, лимитирующим действие ИАПФ, является существование локальных “неАПФ-зависимых” путей образования АП. В связи с этим применение препаратов, блокирующих РААС на рецепторном уровне, представляется более оправданным. БАР обладают меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с ИАПФ (в частности, не обладают эффектом “первой дозы”), вызывают менее выраженную гиперренинэмию, снижают уровень альдостерона в крови и способны вызывать регресс гипертрофии ЛЖ. Они повышают фибри-

нолитическую активность крови, благоприятно влияют на дисфункцию эндотелия [16] и замедляют процессы ремоделирования ЛЖ [17].

Сравнительные исследования ИАПФ и БАР при ХСН дали противоречивые результаты. В исследовании ELITE было выявлено достоверное снижение риска смерти (особенно внезапной) у больных ХСН, принимавших лозартан, по сравнению с каптоприлом [18]. Однако исследование ELITE II, в котором сравнивались те же препараты, не подтвердило преимуществ БАР перед ИАПФ по влиянию на прогноз больных ХСН [19]. Целесообразность комбинированной терапии ИАПФ и БАР у больных ХСН изучена в ряде исследований. Одновременное начало лечения этими препаратами значительно увеличивало число побочных эффектов без дополнительного влияния на заболеваемость и смертность, однако добавление БАР (кандесартана или валсартана) к терапии у больных, уже принимавших ИАПФ, приводило к достоверному снижению смертности и частоты госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН на 13–15 % [20, 21].

Первые данные о применении БАР у больных ИМ подтвердили гипотезу об их позитивном влиянии на клинико-гемодинамические показатели, сопоставимом с эффектами ИАПФ, при меньшем количестве побочных явлений [22, 23]. А.Н. Пархоменко и соавт. (2000) выявили безопасность совместного применения ирбесартана и каптоприла начиная с первых суток ИМ, при этом отмечены более выраженный, чем при самостоятельном применении каптоприла, гемодинамический эффект и сопоставимое влияние на размер некроза, а также процессы раннего ремоделирования сердца [24]. Аналогичные результаты были получены при совместном назначении эналарила и лозартана [35].

Первым крупным исследованием, в котором изучались эффективность и безопасность применения БАР (лозартана) в сравнении с ИАПФ (каптоприлом) у больных ИМ с клиническими проявлениями ОСН, стало исследование OPTIMAAL (n = 5477, средний срок наблюдения – 2,7 года). Уровень

общей смертности в группе лозартана был незначительно выше (18 против 16 %), но сердечно-сосудистая смертность отмечалась достоверно чаще. Не было выявлено значимых различий в способности препаратов предотвращать внезапную смерть и ухудшение течения СН. Количество побочных эффектов и частота отмены препаратов были меньше в группе лозартана [26]. Возможно, полученные результаты были следствием недостаточной дозы лозартана (50 мг/сут) или неадекватной схемы титрования препарата.

В исследовании VALIANT (n = 14703) оценивалась эффективность валсартана по сравнению с каптоприлом и их комбинацией у больных ИМ, осложненным ОСН и/или систолической дисфункцией ЛЖ. После 36 месяцев наблюдения не было отмечено значимых различий смертности во всех трех группах, не было различий и в сердечно-сосудистой смертности, риске повторного ИМ или появления ХСН. Побочные эффекты встречались реже при приеме валсартана, чем каптоприла, но при комбинации препаратов частота побочных эффектов была существенно выше. Результаты исследования доказали, что валсартан может быть альтернативой ИАПФ у больных ИМ, но гипотеза преимущества более полной блокады РААС при сочетании ИАПФ и БАР не подтвердилась [27].

Согласно европейским и российским рекомендациям, ИАПФ и БАР могут применяться у больных, перенесших ИМ на альтернативной основе, в зависимости от переносимости и некоторых других соображений, включая экономические. Опыт длительного применения БАР после ИМ значительно меньше, поэтому к назначению БАР следует прибегать в случаях непереносимости ИАПФ при ФВ ≤ 40 % и/или СН и наличии АГ.

Антагонисты альдостерона

Положительное влияние антагонистов альдостерона на течение отдаленного периода ИМ было выявлено в исследовании EPHEsus, в котором участвовали 6632 больных ИМ, осложненным развитием ОСН или дисфункции ЛЖ [28]. Пациентам основной группы дополнительно к стандартной

терапии назначали селективный блокатор альдостерона эплеренон. Через 16 месяцев отмечено достоверное снижение общей смертности (14,4 % по сравнению с 16,7 % в контрольной группе) и частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам. Снижение смертности было обусловлено уменьшением частоты внезапной смерти. Наибольший эффект от терапии эплереноном отмечен при его раннем назначении (на 3–7-е сутки ИМ [29]).

D. Frascarollo и соавт. (2005) в эксперименте выявили преимущество совместного назначения эплеренона и БАР ирбесартана по влиянию на процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ [30].

Применение неселективного антагониста альдостерона спиронолактона при ИМ изучалось только в небольших работах. По данным M. Hayashi и соавт. (2003), раннее назначение спиронолактона больным с первичным передним ИМ позволяет предотвращать ремоделирование ЛЖ за счет подавления активности синтеза миокардиального

коллагена [31]. Длительная комбинированная терапия спиронолактоном и БАР (лозартаном) у больных ИМ после успешной ТЛТ замедляла прогрессирование ХСН и снижала летальность по сравнению с монотерапией лозартаном [32].

По рекомендациям ВНОК и ESC назначение антагонистов альдостерона показано больным, перенесшим ИМ, с ФВ < 40 % в сочетании с симптомами СН или страдающим сахарным диабетом. Обязательным условием для начала лечения являются уровень креатинина в крови: у мужчин – < 220 мкмоль/л, у женщин – < 177 мкмоль/л, а также концентрация калия не более 5 ммоль/л.

Прямые ингибиторы ренина

Первые ингибиторы ренина (эналкирен, ремикирен, занкирен) были синтезированы еще в середине 1970-х гг., однако их клиническое применение лимитировалось низкой биодоступностью в желудочно-кишечном тракте, коротким периодом полужизни и низкой стабильностью компонентов в

таблетированной форме [33]. Первый успех к киренам пришел после синтеза алискирена – непептидного низкомолекулярного ингибитора ренина. В 2007 г. алискирен был рекомендован для лечения АГ в США и Европе, а год спустя появились сведения об эффективности его применения у больных ХСН [34].

В 2010 г. были представлены результаты двух исследований, посвященных применению алискирена у больных ОКС. В исследовании ASPIRE были включены 820 пациентов, перенесших ИМ в предшествующие 2–6 недель, с признаками дисфункции ЛЖ (ФВ < 45 % и зона акинезии > 20 %). Больные были распределены в две группы: в одной из них пациенты получали алискирен, в другой – плацебо на фоне оптимальной стандартной терапии, включившей статины, БАБ, дезагреганты и ИАПФ. Достоверных изменений показателей, отражающих структуру и функцию ЛЖ, в группе алискирена по сравнению с плацебо через 36 недель лечения не отмечено [35]. В исследовании AVANT GARDE-TIMI

ЛИТЭН® Н

таблетки 20 мг + 12,5 мг
таблетки 10 мг + 12,5 мг

лизиноприл и гидрохлортиазид

- Идеальное сочетание ингибитора АПФ и диуретика
- Увеличение антигипертензивной эффективности с уменьшением побочных эффектов
- Высокоэффективная терапия гипертензии в случае, когда монотерапией регуляция кровяного давления не достигается
- Все преимущества в одной оригинальной таблетке
- Только одна таблетка в день
- ЛИТЭН Н показан при гипертензии различной этиологии, требующей комбинированной терапии с диуретиком
- Терапию начинают с суточной дозы 10 мг. При необходимости можно увеличить дозу до 20 мг в сутки. При почечной недостаточности рекомендуется начальная доза 5-10 мг
- Действие и переносимость идентичны у пациентов всех возрастов. Прием пищи не влияет значительно на абсорбцию лизиноприла

Представительство АО "Босналек" в России: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 85, оф. 3
Тел.: +7 (495) 771 76 32; Факс: +7 (499) 134 80 34
www.bosnalijek-rf.ru

Компания "Босналек" сертифицирована по SN EN ISO 9001:2008 Сертификат № 201303

Компания "Босналек" сертифицирована по SN EN ISO 14001:1 Сертификат № 203240

Проект ЗОЛОТАЯ КОРОНА КАЧЕСТВА Лондон 2002

Реклама

43 (n = 1101) изучалась необходимость раннего блокирования РААС для снижения гемодинамической нагрузки у больных ОКС с сохраненной функцией ЛЖ. Больным в дополнение к стандартной терапии назначались валсартан, алискирен, их комбинация или плацебо. Преимущество блокирования РААС по снижению уровня мозгового НУП валсартаном, алискиреном или их комбинацией по сравнению с плацебо выявлено не было [36]. Таким образом, результаты исследований ASPIRE и AVANT GARDE-TIMI 43 ставят под сомнение перспективы применения прямых ингибиторов ренина у больных после ИМ.

Ингибиторы вазопептидаз

Блокада нейтральной эндопептидазы (НЭП) способствует увеличению продолжительности жизни НУП за счет уменьшения их деградации. Ингибирование вазопептидаз является привлекательным подходом к лечению СН. На стадии клинических исследований находится несколько препаратов, одновременно блокирующих НЭП и АПФ. Одновременное ингибирование АПФ и НЭП усиливает натрийуретическое и вазодилатирующее действия НУП, подавляет образование АП и увеличивает период полураспада других сосудорасширяющих пептидов, включая брадикинин и адреномедуллин. Доклинические и первые клинические исследования препаратов показали их высокую эффективность для лечения ХСН: уменьшалось ремоделирование сосудов и гипертрофия миокарда, развивалось натрийуретическое, диуретическое и антипролиферативное действия [37].

Наиболее изученным ИАПФ/НЭП является омапатрилат. Результаты ранних клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность препарата у пациентов с ХСН и АГ, однако позднее проведенные исследования показали, что омапатрилат не имеет преимуществ перед ИАПФ эналаприлом при лечении пациентов как с ХСН, так и АГ [38].

При этом частота развития ангионевротического отека при лечении омапатрилатом была значительно выше, что является серьезным препятствием для

его внедрения в широкую медицинскую практику. На экспериментальных моделях ИМ омапатрилат превосходил ИАПФ, однако применение ингибиторов вазопептидаз в клинических условиях у больных ИМ изучено недостаточно.

Антагонисты эндотелиновых рецепторов

Блокада эндотелиновых рецепторов может быть одним из новых путей лечения СН, в т. ч. у больных, перенесших ИМ. Выделяют неселективные антагонисты ETA- и ETB-рецепторов (босентан, энрасентан и тезосентан натрий) и селективные антагонисты ETA-рецепторов (амбрисентан, атрасентан, дарусентан и ситаксентан). Наиболее обнадеживающими являются результаты применения препаратов этой группы для лечения легочной гипертензии.

Применение антагонистов эндотелиновых рецепторов при ИМ изучено только в экспериментальных работах. Предпосылкой к их использованию у больных ИМ может послужить исследование G. Niccoli и соавт. (2006), обнаруживших, что высокий уровень эндотелина-1 связан с возникновением феномена no-reflow при чрескожной реваскуляризации миокарда у пациентов с первичным ИМ. Эти данные позволяют предположить, что применение антагонистов эндотелина-1 может оказаться эффективным в лечении и предупреждении феномена no-reflow при экстренных и отсроченных эндovasкулярных вмешательствах [39].

Натрийуретические пептиды

Препарат неситритид структурно идентичен эндогенному мозговому НУП человека, продуцируется *E. coli* при использовании рекомбинантной ДНК-технологии. В 2001 г. неситритид был одобрен FDA для лечения ОСН и рекомендован в качестве терапии первой линии у больных с остродекомпенсированной СН. В 2005 г. мета-анализ нескольких крупных исследований по применению неситритида при декомпенсации ХСН, проведенный Sackner-Bernstein и соавт., показал, что препарат может увеличивать краткосрочный риск смерти и

ухудшать функцию почек, однако эти данные в последующем не подтвердились. Тем не менее роль неситритида в лечении СН по-прежнему нуждается в уточнении.

Не меньший практический интерес представляет применение НУП у больных ИМ. По данным Н.Н. Chen и соавт. (2009), инфузия низких доз неситритида в течение 72 часов у пациентов с передним ИМ подавляет секрецию альдостерона, предохраняет структуру и функцию ЛЖ с увеличением его ФВ и уменьшением конечно-диастолического объема (КДО) через месяц [40].

R.J. Hillock и соавт. (2008) показали, что назначение пациентам с ИМ неситритида индуцирует повышение уровней и благоприятное ремоделирование ЛЖ. У пациентов, получивших неситритид, КДО не повысилось и наблюдалось снижение конечно-систолического объема ЛЖ по данным ЭхоКГ, кроме того, отмечено повышение уровня НУП и циклического ГМФ [41].

M. Kitakaze и соавт. (2007) выявили, что добавление к реперфузионной терапии при ИМ человеческого предсердного НУП (72-часовая инфузия ПНУП после чрескожного коронарного вмешательства) привело к уменьшению зоны инфаркта на 14,7 % и достоверному повышению ФВ ЛЖ через 6–12 месяцев по сравнению с группой плацебо, но при этом значительно чаще развивалась артериальная гипотония [42].

Предварительные данные показывают эффективность применения НУП у больных ИМ, однако только проведение более масштабных исследований позволит определить их место в лечении ИМ и его осложнений.

Антагонисты рецепторов вазо-прессина

Антагонисты вазопрессиновых рецепторов уменьшают вазоконстрикцию и способствуют акварезу, не оказывая негативного влияния на электролитный баланс. Выделяют неселективные антагонисты V_{1A}/V₂-рецепторов (кониваптан) и селективные антагонисты V_{1A}- (релковаптан), V_{1B}- (неливаптан) и V₂-рецепторов (толваптан,

сатаваптан, мозаваптан и ликсиваптан). Применение кониваптана и толваптана одобрено в США и Европе для коррекции гипонатриемии, в т. ч. у больных ХСН. Добавление толваптана к стандартной терапии больным с остродекомпенсированной СН улучшает клинические проявления забо-

левания, но не влияет на смертность и основные сердечно-сосудистые осложнения [43]. Опыт применения препаратов данной группы при ИМ ограничен экспериментальными данными.

Таким образом, к настоящему времени разработано несколько мето-

дов фармакологической коррекции активности нейрогуморальных систем у больных ИМ. Наиболее перспективными из исследуемых новых препаратов представляются натрийуретические пептиды, возможности клинического применения которых требуют изучения в крупных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007. № 6(8).
2. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. ACC/AHA 2007 Focused Update of the 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2008;V.117:296–329.
3. Management of Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation ESC Clinical Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2008;29:2909–45.
4. Swedberg K, Held P, Kjeksus 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). *N Engl J Med* 1992;327(10):678–84.
5. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, et al. For the Survival of Myocardial infarction Long-Term Evaluation Study Investigators (SMILE Study). The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80–5.
6. Gruppo Italiano per lo studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343(8906):1115–22.
7. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., Лясникова Е.А. Применение лизиноприла с первых суток инфаркта миокарда у больных, получивших системную тромболитическую терапию // Гедеон Рихтер в СНГ 2001. № 4. С. 17–9.
8. Borghi C, Marino P, Zardini P, et al. Post acute myocardial infarction: the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). *Am J Hypertens* 1997;10(10Pt2):247–54.
9. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group): A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;345(8951):669–85.
10. Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial (SAVE). *N Engl J Med* 1992;327(10):669–77.
11. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence heart failure. *Lancet* 1993;342(8875):821–27.
12. Астахова З.Т., Кайтова З.Э., Мрикуев В.К., Салбиева Г.У. Клиническая эффективность ингибитора АПФ рамиприла при левожелудочковой недостаточности на фоне инфаркта миокарда // Российский Кардиологический Журнал 1999. № 4. С. 9.
13. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* 2006;166(6):659–66.
14. Foy SG, et al. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the "PRACTICAL" study). *Am J Cardiol* 1994;73(16):1180–86.
15. Сидоренкова Н.Б., Пляшешников М.А. Сравнительная эффективность эналаприла и фосиноприла при остром инфаркте миокарда // Российский Кардиологический Журнал 1999. № 4 (приложение). С. 150.
16. Sun YP, Zhu BQ, Browne AE, et al. Comparative effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor blocker on atherosclerosis and vascular function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:175–81.
17. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2388–442.
18. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747–52.
19. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, et al. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Losartan Heart Failure Survival Study – ELITE II. *J Card Fail* 1999;5:146–54.
20. McMurray J, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362(9386):767–71.
21. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Национальные рекомендации (третий пересмотр) // Журнал Сердечная недостаточность-2010. № 1(57). Т. 1.
22. Чукаева И.И., Ощепкова М.В., Богова О.Т. и др. Влияние терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II лозартаном и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента эналаприлом на постинфарктное ремоделирование левого желудочка // Российский кардиологический журнал 2001. № 5. С. 41–45.
23. Коц Я.И., Лебедев Л.В., Сайфутдинов Р.И., Бобылев В.В. Использование блокаторов рецепторов ангиотензина II для лечения левожелудочковой недостаточности в остром периоде инфаркта миокарда // Кардиология 2001. № 1. С. 30–33.
24. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Брыль Ж.В. и др. Опыт применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента

- капотена и блокатора рецепторов ангиотензина ирбесартана в ранние сроки острого инфаркта миокарда // Украинский кардиологический журнал 2000. № 3. С. 5–8.
25. Амосова Е.Н., Запорожец О.Б., Казаков В.Е. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и блокатора рецепторов ангиотензина лозартана на раннее ремоделирование левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда и его клиническое течение // Укр. мед. часопис 1999. № 4. С. 91–96.
26. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360(9335):752–60.
27. Pfeffer MA, McMurray J, et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Eng J Med* 2003;349:1893–906.
28. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEBUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction: Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:79–87.
29. Adamopoulos C, Ahmed Ali, Fay R, et al. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEBUS. *Eur J Heart Fail* 2009;11(11):1099–105.
30. Fraccarollo D, Galuppo P, Schmidt I, et al. Additive amelioration of left ventricular remodeling and molecular alterations by combined aldosterone and angiotensin receptor blockade after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2005;67(1):97–105.
31. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107(20):2559–65.
32. Арутюнов Г.П., Розанов А.В., Вершинин А.А. Влияние полной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы антагонистом ангиотензина II и антагонистом альдостерона на течение сердечной недостаточности у больных с острым инфарктом миокарда после успешного системного тромболиза // Журнал Сердечная недостаточность 2000. № 1(1).
33. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006;368(9545):1449–56.
34. McMurray J, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:17–24.
35. Solomon S, et al. Effect of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren on Left Ventricular Remodelling Following Myocardial Infarction with Left Ventricular Dysfunction: ASPIRE. Late Breaker presentation at American College of Cardiology 59th Annual Scientific Sessions 2010.
36. Scirica BM, Morrow DA, Bode C, et al. Patients with acute coronary syndromes and elevated levels of natriuretic peptides: the results of the AVANT GARDE-TIMI 43 Trial. *Eur Heart J* 2010;31(16):1993–2005.
37. Rossi GP. Dual ACE and NEP inhibitors: a review of the pharmacological properties of MDL 100, 240. *Cardiovasc Drug Review* 2003;21:51–66.
38. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure. The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920–26.
39. Niccoli G, Lanza GA, Shaw S, et al. Endothelin-1 and acute myocardial infarction: a no-reflow mediator after successful percutaneous mediator after successful percutaneous myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2006;27(15):1793–98.
40. Chen HH, Martin FL, Gibbons RJ, et al. Low-dose nesiritide in human anterior myocardial infarction suppresses aldosterone and preserves ventricular function and structure: a proof of concept study. *Heart* 2009;95:1315–19.
41. Hillock RJ, Frampton CM, Richards AM et al. B-type natriuretic peptide infusions in acute myocardial infarction. *Heart* 2008; 94:617–22.
42. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007;370:1483–93.
43. Konstam MA, et al. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure: The EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319–31.

Информация об авторах:

Кокорин Валентин Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, ученый секретарь РНМОТ.
E-mail: valentinkokorin@yahoo.com;

Волов Николай Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.
E-mail: drvolov@yandex.ru