

Лизиноприл — единственный иАПФ, спасающий пациента в первые часы при остром инфаркте миокарда

М.Н. Селюк, Н.Н. Козачок

Украинская военно-медицинская академия, Киев

Резюме. В статье представлены отличительные фармакологические характеристики ингибитора ангиотензин-превращающего фермента лизиноприла, а также основные результаты клинических испытаний в пользу применения препарата в ранние сроки после инфаркта миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, лизиноприл, ВИТОПРИЛ.

На сегодня ключевая роль в патогенезе основных заболеваний сердечно-сосудистой системы отводится дисбалансу нейрогуморальных систем. Этот дисбаланс выражается в преобладании вазоконстрикторных, антидиуретических, пролиферативных систем, из которых важнейшую роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), и ослаблением противостоящих систем — оксида азота, брадикинина, простаглицина, натрийуретических пептидов. Успехи, достигнутые в течение последних десятилетий в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в значительной мере обусловлены внедрением в широкую клиническую практику препаратов, снижающих активность РААС. С 1975 г., когда D. Cushman и M. Ondetti синтезировали первый препарат группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), медицина получила возможность воздействовать на РААС. За эти десятилетия произошло становление и расцвет эпохи доказательной медицины и иАПФ заняли прочные позиции в перечне основных средств лечения артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), бессимптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и ишемической болезни сердца (The SOLVD Investigators, 1991; Преображенский Д.В. и соавт., 2000; Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., 2005).

Право на широкое применение при различных клинических ситуациях иАПФ доказали в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях с участием нескольких сотен тысяч пациентов. Клиническая эффективность препаратов этой группы подтверждена практически на всем протяжении сердечно-сосудистого континуума. Важнейшим достоинством этих препаратов является способность не только улучшать качество жизни, но и, что самое главное, увеличивать ее продолжительность.

Основным фармакологическим свойством иАПФ является способность блокировать превращение ангиотензина I в ангиотензин II путем снижения активности циркулирующего и тканевого АПФ. Также иАПФ уменьшают секрецию альдостерона и ва-

зопрессина и снижают активность симпатической нервной системы. Помимо этого, они повышают уровень брадикинина в крови, что, в свою очередь, приводит к выделению NO и вазоактивных простаглицлинов (простаглицлина и простаглицлина E₂) (Преображенский Д.В. и соавт., 2000).

Все иАПФ можно разделить на две группы: активные лекарственные формы и пролекарства. Только четыре иАПФ (каптоприл, либезаприл, лизиноприл и церонаприл) непосредственно обладают биологической активностью. Все другие иАПФ — это пролекарства. Лишь после всасывания в желудочно-кишечном тракте они превращаются в активные метаболиты.

Существует еще ряд классификаций иАПФ. Наиболее популярна химическая классификация иАПФ, согласно которой препараты подразделяются на четыре основные группы в зависимости от того, какая химическая группа в их молекуле связывается с ионом цинка в активных центрах:

- препараты, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, алацеприл, зофеноприл и др.);
- препараты, содержащие карбоксиалкильную группу (эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл и др.);
- препараты, содержащие фосфинильную группу (фозиноприл и церонаприл);
- препараты, содержащие гидроксамовую группу (идраприл).

Учитывая данные физико-химических свойств и фармакокинетических особенностей иАПФ, в 1994 г. L. Orie предложил разделить эту группу препаратов на три класса. I класс — липофильные иАПФ типа каптоприла, которые сами по себе обладают фармакологической активностью, но в печени подвергаются дальнейшим превращениям. В результате биотрансформации этих активных иАПФ образуются активные и неактивные метаболиты, которые выводятся путем почечной экскреции. ИАПФ II класса включают пролекарства, которые становятся активными лишь после метаболической трансформации (гидролиза) в печени и других органах и тканях. Пролекарства, активные метаболиты которых выводятся не только через почки,

но и с калом, L. Orie выделил в особый подкласс — IIA (например спираприл, трандолаприл и фозиноприл). ИАПФ III класса, по L. Orie, — это гидрофильные препараты типа лизиноприла, которые не метаболизируются в организме, циркулируют в крови вне связи с белками плазмы крови и выделяются почками в неизменном виде. Таким образом, согласно фармакокинетической классификации L. Orie иАПФ разделяются на три класса:

- I класс — липофильные препараты, прототипом которых является каптоприл;
- II класс — липофильные пролекарства, прототипом которых может служить эналаприл;
- III класс — гидрофильные лекарства типа лизиноприла (Преображенский Д.В. и соавт., 2000; Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., 2005).

Особое место среди иАПФ занимает лизиноприл.

Этот препарат имеет ряд преимуществ. Прежде всего, он поступает в организм в активной форме и не биотрансформируется в печени, поэтому возможно применение у пациентов с нарушениями функции печени, отсутствует взаимодействие на уровне печени с лекарственными веществами и алкоголем. Препарат не имеет сульфгидрильной группировки, что снижает риск формирования нейтропении и протеинурии, повышая безопасность лекарственного средства. Длительная терапия лизиноприлом эффективна и хорошо переносится больными. Этот препарат является предпочтительным для комбинированной терапии с сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками и рядом других, поскольку не связывается с белками плазмы крови и таким образом не меняет фармакокинетику других препаратов. Именно благодаря этим отличительным свойствам лизиноприл имеет самую большую доказательную базу во всех разделах кардиоваскулярной патологии.

Наиболее крупные исследования в отношении эффективности действия лизиноприла и воздействия на конечные точки у пациентов с АГ проведены в рамках STOP Hypertension-2 (Hansson L. et al.,

1999), TROPHY (Reisin E. et al., 1997). Исследования BRILLIANT и EUCLID доказали нефропротекторный эффект лизиноприла у больных с АГ и сахарным диабетом (СД). Кроме того, в исследовании EUCLID также установлено, что лизиноприл значительно снижает риск прогрессирования ретинопатии у обследуемых пациентов (The EUCLID Study Group, 1997; Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., 2005).

Полученные результаты исследований лизиноприла дают основание с уверенностью утверждать, что длительная терапия данным иАПФ эффективно влияет на выживаемость и заболеваемость пациентов на всех этапах развития сердечной недостаточности, причем эффект препарата прослеживается во всех группах пациентов, вне зависимости от пола, возраста, наличия исходного поражения сердечно-сосудистой системы (Hansson L. et al., 1999; Сиренко Ю., 2000).

Несмотря на то что на сегодня имеется огромная доказательная база эффективности безопасности применения иАПФ у пациентов с гипертонической болезнью (включая больных с СД), ХСН, по-прежнему идет дискуссия о роли иАПФ в лечении больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) (Ambrosioni E. et al., 1995; Ball S. и соавт., 1995; Latini R. et al., 1995; Goa K.L. et al., 1996; Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., 1997).

Предпосылками для назначения иАПФ при ОИМ явилось доказательство того, что в первые 72 ч от начала заболевания происходит активация РААС. Причем, в отличие от активации симпатико-адреналовой системы, активация РААС отмечается практически у всех больных. Активируются оба звена данной системы: циркулирующее и локальное. И если активность ангиотензина II, ренина и альдостерона в плазме периферической крови к моменту выписки больного из стационара, как правило, приходит к норме, то активность тканевых компонентов РААС, напротив, повышается, особенно при обширном поражении миокарда (Преображенский Д.В. и соавт., 2000).

Способность иАПФ ограничить зону инфаркта и предотвращать развитие процессов патологического ремоделирования ЛЖ явилось основанием для применения данных препаратов и при ОИМ. иАПФ могут уменьшать зону инфаркта за счет повышения уровня брадикинина, который является эндогенной кардиопротекторной субстанцией в острой фазе ишемии. Путем блокады образования ангиотензина II иАПФ также уменьшают образование альдостерона, следствием чего является снижение коллагенообразования и таким образом уменьшение развития и прогрессирования фиброза. Влияя на тонус артериол и венул, иАПФ снижают нагрузку на сердце за счет снижения давления его наполнения, тем самым уменьшая напряжение стенки миокарда ЛЖ.

И все же применение иАПФ при ОИМ вызывало наибольшие споры экспертов. Основными вопросами дискуссии являлись целесообразность, безопасность и время начала терапии данными препаратами.

На сегодня проведено достаточное количество рандомизированных многоцентровых клинических исследований, по результатам которых можно говорить о применении иАПФ при ОИМ. Эти исследования можно разделить на две группы: первая включает пациентов с ОИМ, имеющих маркеры высокой летальности, такие как снижение фракции выброса (ФВ) <40%, симптомы ХСН — исследования SAVE, AIRE, TRACE (The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators, 1993; Rutherford J.D. et al., 1994; Køber L., Torp-Pedersen C., 1995). В этих исследованиях терапию иАПФ начиналась на 3–16-й день с момента развития инфаркта миокарда (ИМ) и длилась от 1 года до 4 лет. Вторая группа — это исследования, в которых иАПФ применяли в ранние или очень ранние сроки после ИМ (до 36 ч) — CONSENSUS II, CCS-1, GISSI-3, ISIS-4, SMILE (Swedberg K. et al., 1992; GISSI-3 Investigators, 1994; Ambrosioni E. et al., 1995; CCS-1 Collaborative Group, 1995; ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, 1995).

В ряде исследований, в которых изучалось раннее применение иАПФ после ИМ, получены отрицательные результаты, а именно — отсутствие положительного эффекта, а порой и нежелательные реакции при их применении. Как свидетельствуют результаты исследования CONSENSUS II, стратегия назначения эналаприла с первых часов заболевания всем больным с ИМ не имела успеха (смертность в группе плацебо составила 10,2%, а в группе эналаприла — 11%;), и исследование прекращено досрочно. Более того, частота развития стойкой гипотонии, связанной с применением эналаприла, составила 12%, что и привело к недостоверному повышению смертности (в среднем на 9%) (Swedberg K. et al., 1992).

Результаты этого исследования явились основанием к запрещению использования внутривенных форм иАПФ в первые 24 ч ИМ с элевацией сегмента ST, за исключением случаев неуправляемой гипертонии.

Также отрицательный результат получен и в исследовании CATS (Captopril and Thrombolysis Study), в котором раннее применение каптоприла приводило к недостоверному возрастанию смертности (Kingma J.H. et al., 1994).

Наилучшие результаты получены в исследованиях с отсроченным (не ранее 3 дней от начала ИМ) назначением иАПФ у пациентов с явной или бессимптомной дисфункцией ЛЖ (SAVE, TRACE и AIRE). По сводным данным этих исследований, применение иАПФ в период ОИМ и последующий их прием в течение нескольких лет позволяет снизить общую смертность в среднем на 23–25%, риск развития повторного ИМ — на 16% и госпитализацию в связи с ХСН — на 27%. Таким образом, назначение иАПФ спустя 48 ч от начала ОИМ более безопасно, чем в ранние сроки, и изучено в крупных исследованиях.

Так, применение каптоприла на 3–16-й день у пациентов с ОИМ и дисфункцией ЛЖ (ФВ до 40%) в исследовании SAVE сопро-

вождалось снижением общей смертности на 19% через 42 мес лечения ($p=0,019$). Тем не менее, эффект терапии проявлялся лишь спустя 1 год от начала лечения.

В исследовании AIRE изучали эффективность рамиприла, применяемого дополнительно к традиционной терапии ОИМ. Основной конечной точкой исследования являлась смертность от всех причин. Период наблюдения в среднем составил 15 мес. Лечение начинали на 3–10-й день (в среднем — на 6-й день) от момента развития ОИМ. Основным результатом исследования AIRE явилось снижение (на 27%) риска летального исхода среди пациентов, получавших рамиприл. Другим моментом было расхождение кривых выживаемости больных через 30 дней на 29%.

Но следует учитывать тот факт, что лучшие результаты от применения рамиприла получены у пациентов в возрасте старше 65 лет, а также в группе больных, получавших исходно сопутствующую терапию блокаторами бета-адренорецепторов и антагонистами кальция.

Исследование TRACE отличалось от других упрощением критериев отбора. Больных включали в исследование после ферментативного подтверждения диагноза ИМ только на основании данных двухмерного эхокардиографического обследования: ФВ ЛЖ должна была составлять не более 35%. Трандолаприл или плацебо назначали на 3–7-й день заболевания, минимальная длительность лечения составляла 2 года. И только спустя 26,5 мес достигнуто достоверное снижение уровня смертности в группе трандолаприла в сравнении с плацебо (на 22%).

Таким образом, результаты исследований AIRE, TRACE и SAVE послужили убедительным доказательством необходимости дифференцированного подхода при назначении иАПФ больным после ИМ.

В то же время теоретически более привлекательная (с точки зрения воздействия на начальные этапы ремоделирования миокарда) тактика назначения иАПФ в первые сутки ИМ. В острый период ИМ миокарда активируются провоспалительные цитокины, которые, в свою очередь, активируют матриксные металлопротеиназы, приводящие к дезагрегации коллагена. В результате этого происходит дилатация и ремоделирование ЛЖ. В последние десятилетия широко обсуждается роль металлопротеиназы-9 (ММП-9) как фактора неблагоприятного течения ОИМ. Доказано, что повышение уровня ММП-9 при ОИМ служит прогностическим маркером развития осложнений и, в первую очередь, такого грозного, как ремоделирование ЛЖ. Также повышение уровня ММП-9 приводит к формированию аневризмы, дополнительным разрывам атеросклеротических бляшек и развитию гиперплазии интимы. Все это отягощает течение основного заболевания, повышая смертность пациентов с ОИМ.

В эксперименте на хомяках изучалось влияние лизиноприла и кандесартана на уровень ММП-9 после ОИМ (Takai S.

et al., 2007). Показано, что иАПФ лизиноприл, назначенный в первые часы острой ишемии миокарда, значительно снижает уровень ММП-9. В группе кандесартана такой эффект не наблюдался. Таким образом, в эксперименте еще раз подтверждено свойство лизиноприла эффективно влиять на течение ОИМ уже с первых часов развития заболевания и высокоэффективно предупреждать развитие тяжелых осложнений.

Все эти свойства подтверждены и в крупных клинических исследованиях. Один из немногих иАПФ — лизиноприл — оказался безопасным и высокоэффективным при применении в самые ранние сроки ОИМ. Лизиноприл стал одним из первых иАПФ, для которого доказана способность улучшать прогноз жизни у больных с ОИМ именно в первые сутки, когда происходят необратимые изменения в миокарде и формируются самые грозные осложнения. И на сегодня существует убедительная доказательная база применения лизиноприла в первые часы ОИМ.

Исследование GISSI-3 (GISSI-3 Investigators, 1994) оценивало эффективность применения лизиноприла в острый период ИМ в начальной суточной дозе 5 мг с последующим ее повышением до 10 мг. Период наблюдения составил 6 нед. В исследовании были включены 19 394 больных. Терапия нитратами или лизиноприлом начиналась не позднее 24 ч от момента появления симптомов ИМ. Оказалось, что только в группе больных, получавших лизиноприл, к 6-й неделе терапии отмечалось достоверное снижение смертности — на 7,7% и первичной комбинированной конечной точки (смерть + систолическая дисфункция ЛЖ) — на 11%. Различия в риске развития неблагоприятных исходов сохранились и через 6 мес после ИМ. Помимо того, что в группе лизиноприла снижался риск развития тяжелой дисфункции ЛЖ, уменьшалось его ремоделирование.

Влияние лизиноприла на прогноз при ИМ особенно значимо среди больных СД (Zuanetti G. et al., 1997). Улучшение показателей выживаемости и заболеваемости сохранялось и через 6 мес после прекращения 6-недельного курса лечения.

GISSI-3 стало одним из исследований, послуживших основой для утверждения общепринятого сейчас мнения о необходимости применения иАПФ при остром коронарном синдроме.

В исследовании GISSI-3 также доказана высокая экономическая эффективность раннего применения лизиноприла при ОИМ (Franzosi M.G. et al., 1998).

В 2008 г. опубликованы данные дополнительного анализа исследования GISSI-3 (Pedrazzini G. et al., 2008), представившие еще одну важную информацию о благоприятном влиянии лизиноприла на прогноз при ОИМ. В этом анализе, посвященном детальному изучению причин смерти больных из GISSI-3, показано, что лизиноприл за 6 нед лечения на 12% снижал внутригоспитальную сердечно-сосу-

дистую смертность, в том числе на 39% — частоту смертей от разрывов миокарда. Препарат также значительно снижал частоту смертей от электромеханической диссоциации и от насосной недостаточности ЛЖ (rump failure). Наиболее существенное снижение риска этих осложнений наблюдалось в первые 4 дня от начала ИМ, что, по мнению ученых, отчетливо свидетельствует в пользу как можно более раннего применения лизиноприла у этих больных. Отметим, что достигнутые на начальных этапах лечения позитивные эффекты лизиноприла на прогноз сохранялись в течение длительного времени и даже нарастали. Так, снижение общей смертности, наблюдавшееся к 6-й неделе лечения (на 8 смертей меньше на 1000 пролеченных больных), сохранялось к 5-му году наблюдения (на 10 смертей меньше на 1000 пролеченных больных).

Вторым препаратом, доказавшим эффективность при раннем применении у пациентов с ОИМ, стал зофеноприл. Специально спланированное исследование SMILE (Survival of Myocardial Infarction)-1 эффективности раннего назначения зофеноприла у пациентов с передним ИМ доказало целесообразность селективного подхода, основанного на учете сердечно-сосудистого риска, продемонстрировав возможность спасения 15–41 жизни на 1000 пролеченных. В исследовании SMILE-2 проводили прямое сравнение эффективности двух иАПФ при ОИМ — зофеноприла в дозе 30–60 мг и лизиноприла в дозе 5–10 мг в сутки. Оба препарата назначали больным, получившим тромболитическую терапию. Лечение иАПФ начиналось не позднее 12 ч после завершения тромболитизиса и продолжалось 42 дня. Всего в исследовании были включены 1024 больных. Достоверных различий относительно риска развития сердечно-сосудистых осложнений в обеих группах лечения не установлено.

Установлено, что одной из наиболее частых причин развития ХСН является состояние после перенесенного ОИМ. Высокая доказательная база применения лизиноприла при ХСН является еще одним

неоспоримым преимуществом данного препарата.

Как известно, иАПФ являются препаратами номер один в терапии пациентов с ХСН благодаря положительному влиянию на прогноз и свойство воздействовать на все «уровни» ХСН: повышать толерантность к нагрузкам, замедлять прогрессирование декомпенсации сердечной деятельности, воздействовать на качество жизни и улучшать клиническую симптоматику. Кроме того, иАПФ являются одним из самых безопасных средств терапии больных с недостаточностью кровообращения и хорошо переносятся большинством пациентов. И все же для повышения качества лечения ХСН необходимо определение оптимальных доз используемых препаратов. Именно поэтому как в зарубежных, так и отечественных рекомендациях по лечению пациентов с ХСН четко определены дозы препаратов, которые могут безопасно и эффективно применяться у пациентов данной категории. Учитывая тяжесть таких пациентов, очень важно правильно определить как стартовую, так и титровочные дозы. Только в этом случае гарантировано высокоэффективное и безопасное лечение. Дозы препаратов, рекомендованные к применению, тщательно определялись в крупных многоцентровых исследованиях. Только назначив препарат, имеющий высокую доказательную базу, врач может быть уверен в успехе ведения пациентов с ХСН. Необходимо помнить, что назначив препараты, не имеющие столь высокой доказательной базы в рамках одной из самых тяжелых клинических ситуаций, врач просто теряет драгоценное время, упустив возможность помочь больному.

Одним из часто применяемых препаратов при ХСН является периндоприл, не рекомендованный Европейским обществом кардиологов. Причина этому вовсе не отрицательное отношение к данному препарату, а лишь отсутствие доказательной базы и определение четкой дозы препарата при ХСН. Следовательно, выбрав периндоприл, врач в определенной мере уверен в безопасности своих назначений,

Таблица Количественная характеристика всех завершённых испытаний по иАПФ (Корзун А.И., Кириллова М.В., 2003а, б)

иАПФ	Количество испытаний	Количество участников	Количество испытаний с «твердыми» конечными точками (смерть, ИМ, инсульт и т.д.)	Количество участников	Количество испытаний с доказанной эффективностью в отношении общей смертности	Количество участников
Каптоприл	10	89 185	9	88 427	5	63 514
Эналаприл	14	30 340	10	27 961	7	12 791
Рамиприл	13	34 215	8	22 109	2	11 547
Лизиноприл	7	53 435	5	53 030	1	3164
Трандолаприл	1	1749	1	1749	1	1749
Зофеноприл	1	1556	1	1556	1	1556
Спирарприл	2	843	1	248	1	248
Периндоприл	3	18 800	2	18 320	-	-
Делаприл	1	1936	1	1936	-	-
Цилазаприл	2	2129	1	1436	-	-
Фозиноприл	4	1731	1	285	-	-
Хинаприл	3	5621	1	129	-	-
Беназеприл	1	583	-	-	-	-
Моэксиприл	1	93	-	-	-	-

но ни в коем случае не в прогнозе. В этом случае уместно вспомнить, что и ряд проведенных с периндоприлом испытаний вопреки ожиданиям не оказался столь триумфальным. Лишь в комбинации с хлорталидоном периндоприл был очень успешен, а монотерапия оставила ряд вопросов. Так в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) с участием 6105 пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (средний период наблюдения — 3,9 года) проводилось сравнение периндоприла, его сочетания с индапамидом и плацебо. Достоверное снижение риска развития повторного инсульта на 28% отмечалось в группе комбинации периндоприла с индапамидом. Установлено, что монотерапия периндоприлом не снижает риск повторного инсульта (PROGRESS Collaborative Group, 2001). Также в следующем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании EUROPA с участием 12215 пациентов с ишемической болезнью сердца (средняя длительность наблюдения — 3 года) не получено достоверных отличий по отдельно взятым общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, инсультам и реваскуляризации в группах периндоприла и плацебо (Корзун А.И., Кириллова М.В., 2003а, б). При проведении исследования влияния периндоприла по сравнению с плацебо на смертность и частоту развития осложнений при сердечной недостаточности у больных с диастолической дисфункцией ЛЖ также не получено ожидаемых результатов влияния периндоприла на конечные точки (Cleland J.G. et al., 2006).

В то же время одним из иАПФ, имеющих огромную доказательную базу с четко определенными дозами для пациентов с ХСН, является лизиноприл. Залогом успеха лизиноприла являются результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого испытания ATLAS¹ (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival trial), согласно которым лизиноприл улучшает прогноз у больных ХСН. Прием лизиноприла сопровождался снижением риска смерти или госпитализаций по любым причинам на 12% ($p=0,002$), число госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН уменьшилось на 24% (Rydén L. et al., 2000).

Полученные в ходе исследования ATLAS результаты дают основание с уверенностью утверждать, что длительная терапия лизиноприлом (при соблюдении режима дозирования) высокоэффективна, безопасна и влияет на прогноз пациентов всех групп. Важно подчеркнуть, что тера-

певтическое действие лизиноприла у больных ХСН проявлялось вне зависимости от наличия или отсутствия у них клинических признаков, не зависит от пола, возраста, наличия исходного поражения сердечно-сосудистой системы (Rydén L. et al., 2000).

Таким образом, иАПФ лизиноприл отличается хорошими фармакокинетическими показателями. В ряде исследований убедительно доказан положительный эффект лизиноприла на всем протяжении сердечно-сосудистого континуума.

На отечественном рынке уже не первый год успешно применяется препарат ВИТОПРИЛ (лизиноприл) фармацевтической фирмы «STADA», доказавший свою высокую эффективность и безопасность в многочисленных исследованиях, в том числе совсем недавних (Дзяк Г.В. и соавт., 2009; Радченко Г.Д., Сиренко Ю.М., 2009; Бобров В.А. и соавт., 2010). Способность лизиноприла предупреждать развитие осложнений и снижать смертность при ОИМ вместе с возможностью удовлетворительно контролировать артериальное давление позволяют более эффективно бороться с риском сердечно-сосудистых заболеваний и улучшать клинический прогноз данных пациентов. Таким образом, отечественные врачи имеют в своем арсенале высокоэффективный, безопасный препарат ВИТОПРИЛ (лизиноприл) с максимальной доказательной базой в лечении большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы, который обладает значительными преимуществами в уменьшении риска сердечно-сосудистых заболеваний и единственный, доказавший эффективность и безопасность при назначении в первый час ОИМ. Назначение ВИТОПРИЛ, врач будет уверен в том, что пациент получит полноценное лечение, предупреждающее огромное число осложнений.

Помимо важнейших свойств — способности улучшать симптоматику, повышать качество жизни, предотвращать сердечно-сосудистые осложнения и улучшать прогноз больных с сердечной недостаточностью, у ВИТОПРИЛА наилучшее соотношение цена/эффективность.

Литература

- Бобров В.А., Давыдова И.В., Медведенко О.И.** (2010) Актуальные вопросы лекарственных взаимодействий в клинической практике. Как выбрать оптимальный ингибитор АПФ для больного, принимающего НПВС? Укр. мед. часопис, 1(75): 43–48 (<http://www.umj.com.ua/article/2947>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/75/pdf/1563_rus.pdf).
- Дзяк Г.В., Ханюков А.А., Писаревская О.В., Люлька Ю.П.** (2009) Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, комбинированные препараты. Укр. мед. часопис, 1(69): 17–25 (<http://www.umj.com.ua/article/2649>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/69/pdf/1374_rus.pdf).
- Корзун А.И., Кириллова М.В.** (2003а) Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ. ВМедА, Санкт-Петербург, 24 с.
- Корзун А.И., Кириллова М.В.** (2003б) Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ. Экология человека, 2: 16–22.

Майчук Е.Ю., Воеводина И.В. (2005) Современные представления об использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения артериальной гипертензии. Русский медицинский журнал (PMJ), 13(19): 1287–1293 (http://www.rmj.ru/articles_3909.htm).

Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. (1997) Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении острого инфаркта миокарда. Кардиология, 37(3): 100–104.

Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е., Шатунова И.М. (2000) Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов. Consilium Medicum, 2(3): <http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/n03/099.shtml>.

Радченко Г.Д., Сиренко Ю.М. (2009) Досвід застосування ВИТОПРИЛУ у пацієнтів з м'якою та помірно артеріальною гіпертензією (результати двомісячного спостереження) Укр. мед. часопис, 2(70): 31–36 (<http://www.umj.com.ua/article/2717>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/70/pdf/1414_ukr.pdf).

Сиренко Ю. (2000) Клінічні аспекти застосування лизиноприлу. Ліки України, 9: 51–54.

Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. (1995) The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. N. Engl. J. Med., 332(2): 80–85.

Ball S., Hall A., Murray G. (1995) Angiotensin-converting enzyme inhibitors after myocardial infarction: indications and timing. J. Am. Coll. Cardiol., 25(7 Suppl.): S42–S46.

Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. (2006) The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur. Heart J., 27(19): 2338–2345.

CCS-1 Collaborative Group (1995) Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). 345(8951): 686–687.

Franzosi M.G., Maggioni A.P., Santoro E. et al. (1998) Cost-effectiveness analysis of early lisinopril use in patients with acute myocardial infarction. Results from GISSI-3 trial. Pharmacoeconomics, 13(3): 337–346.

GISSI-3 Investigators (1994) GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet, 343(8906): 1115–1122.

Goa K.L., Balfour J.A., Zuanetti G. (1996) Lisinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in the early management of acute myocardial infarction. Drugs, 52(4): 564–588.

Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. (1999) Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet, 354(9192): 1751–1756.

ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1995) ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet, 345(8951): 669–685.

Kingma J.H., van Gilst W.H., Peels C.H. et al. (1994) Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). Eur. Heart J., 15(7): 898–907.

Køber L., Torp-Pedersen C. (1995) Clinical characteristics and mortality of patients screened for entry into the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study. Am. J. Cardiol., 76(1): 1–5.

Latini R., Maggioni A.P., Flather M. et al. (1995) ACE inhibitor use in patients with myocardial

¹С полным названием клинических испытаний, их основными результатами и библиографией публикаций можно ознакомиться на сайте акронимов кардиоваскулярных клинических испытаний, основанном на дополненной версии 8-го издания путеводителя «What's What. A guide to acronyms for cardiovascular trails» (http://www.incirculation.net/whatswhat/0_0.aspx).

Infarction. Summary of evidence from clinical trials. *Circulation*, 92(10): 3132–3137.

Pedrazzini G., Santoro E., Latini R. et al.; GISSI-3 Investigators (2008) Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto (GISSI)-3 trial. *Ann. Heart J.*, 155(2): 388–394.

PROGRESS Collaborative Group (2001) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 8105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet*, 358(9287): 1033–1041.

Reisin E., Weir M.R., Falkner B. et al. (1997) Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Treatment In Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension*, 30(1 Pt 1): 140–145.

Rutherford J.D., Pfeffer M.A., Moyé L.A. et al.; SAVE Investigators (1994) Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *Circulation*, 90(4): 1731–1738.

Rydén L., Armstrong P.W., Cleland J.G. et al. (2000) Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur. Heart J.*, 21, 1967–1978.

Swedberg K., Held P., Kjeldsrud J. et al. (1992) 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.*, 327(10): 678–684.

Takai S., Yamamoto D., Jin D. et al. (2007) Inhibition of matrix metalloproteinase-9 activity by lisinopril after myocardial infarction in hamsters. *Eur. J. Pharmacol.*, 568(1–3): 231–233.

The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators (1993) Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, 342(8875): 821–828.

The EUCLID Study Group (1997) Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*, 349(9068): 1787–1792.

The SOLVD Investigators (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 325(5): 293–302.

Zuanetti G., Latini R., Maggioni A.P. et al. (1997) Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation*, 96(12): 4239–4245.

Лізиноприл — єдиний ІАПФ, який рятує пацієнта у перші години при гострому інфаркті міокарда

М.М. Селюк, М.М. Козачок

Резюме. У статті наведено відмінні фармакологічні характеристики інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту

лізиноприлу, а також основні результати клінічних випробувань на користь застосування препарату в ранній термін після інфаркту міокарда.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, лізиноприл, ВІТОПРИЛ.

Lisinopril — the only one ACEI, that save a patient in the first hours after acute myocardial infarction

M.N. Seljuk, N.N. Kozachok

Summary. Article represents distinguishing pharmacological characteristics of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril as well as main data from clinical trials in favor of its early application after acute myocardial infarction.

Key words: acute myocardial infarction, angiotensin-converting enzyme inhibitors, lisinopril, VITOPRIL.

Адрес для переписки:

Селюк Марьяна Николаевна
03049, Киев, ул. Курская, 13А
Украинская военно-медицинская академия, кафедра терапии

Реферативна інформація

Два простых компьютерных теста предскажут риск суицида

По материалам news.harvard.edu;
www.sciencedaily.com



Два новых компьютерных теста, разработанных учеными из Гарвардского университета (Harvard University; Кембридж, Массачусетс), могут с большой долей вероятности предсказать риск попытки суицида среди тестируемых с их помощью пациентов. Это может помочь клиническим психологам и психиатрам узнавать о реальных намерениях пациентов, склонных к суициду, которые желают их скрыть, — сообщило 28 июля университетское издание «Harvard Gazette». Работа финансировалась Национальным институтом психического здоровья (National Institute of Mental Health) и Фондом Норлин (Norlien Foundation).

Тестирование на компьютере всего за несколько минут позволяет узнать, думают ли пациенты о самоубийстве и могут ли предпринимать попытки самоубийства в ближайшем будущем.

«Эксперты долгое время находились в поисках четкого поведенческого маркера риска самоубийства, — отмечает Мэтью Нок (Matthew K. Nock), ученый из Гарвардского университета, руководитель разработки этих двух тестов. — Используемый в настоящее время подход основывается на самоотчетах пациентов, предсказательная ценность которых сомнительна, так как склонные к суициду пациенты чаще всего

стараятся скрыть или исказить свое психическое состояние. Мы стремились разработать более сложные, объективные индикаторы...»

Доктор М. Нок и его коллеги опубликовали результаты своей работы в двух изданиях — «Journal of Abnormal Psychology» и «Psychological Science». В отличие от многих других работ, в которых исследователи сосредотачивались на биологических маркерах суицидального поведения, их работа была сфокусирована на том, чтобы идентифицировать 2 поведенческих маркера: внимание, которое субъект уделяет суицидассоциированным стимулам, и степень, с которой он связывает себя с желанием смерти или самоубийства.

В первом из исследований, в котором участвовало 124 пациента из отделения неотложной психиатрической помощи, использовался тест Струпа; при его прохождении пациенты, склонные к суициду, уделяли больше внимания появившимся на экране компьютера словам, связанным с самоубийством, нежели к словам с нейтральным значением. Во втором исследовании с помощью адаптированного Теста неявных ассоциаций (Implicit Association Test) оценивали бессознательное отношение пациента к суициду; в данном случае устанавливали силу ассоциаций между словами, определяющими самого пациента, и словами, определяющими жизнь или смерть/самоубийство. Как установили доктор М. Нок и его коллеги, такие пациенты с наимого большей вероятностью (в 6 раз) предпринимали попытки самоубийства в течение последующих 6 мес по сравнению с теми, кто демонстрировал более устойчивые ассоциации между словами, определяющими пациента и жизнь.

По словам доктора М. Нока, эти результаты дают основания предполагать, что изучение неявных ассоциаций пациентов может помочь понять, какое поведение он или она выберут для того, чтобы справиться с последствиями дистресса.