

# TRACE – по-дълъг живот за пациентите след миокарден инфаркт

МЯСТОТО НА АСЕ-ИНХИБИТОРИТЕ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАЦИЕНТИ СЛЕД МИОКАРДЕН ИНФАРКТ

Д-р Борислав Георгиев

Национален център по сърдечно-съдови заболявания

Проучването TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) убедително доказва, че прилагането на Трандолаприл, еднократно дневно при пациенти след миокарден инфаркт с увредена левокамерна функция, значително подобрява преживяемостта. То подпомогна също така изграждането на селективна стратегия за подбора и употребата на АСЕ-инхибитори при всички пациенти с левокамерна дисфункция след миокарден инфаркт.

## Структурни и функционални промени след миокарден инфаркт

Прогнозата при пациенти, прекарвали миокарден инфаркт зависи от големината на инфарктната зона, респективно от степента на засягане на левокамерната функция. При много от пациентите протичат процеси на ремоделиране на лявата камера. Нейната дилатация води до влошаване на функцията ѝ и създава потенциален риск от развитието на сърдечна недостатъчност.

## Прогноза при пациенти след миокарден инфаркт с левокамерна дисфункция

Доказано е, че както краткосрочната, така и дългосрочната прогноза след миокарден инфаркт са свързани със състоянието на левокамерната функция - пациентите с най-лоша левокамерна функция имат най-висока смъртност. Фракцията на изтласкване (ФИ) между 35% и 40% се използва широко като граница за разделяне на нискорисковите от високорисковите пациенти.

Главните причини за смърт при пациенти след миокарден инфаркт с левокамерна дисфункция са кардиогенния шок, прогресиращата левокамерна дисфункция с клинични белези на сърдечна недостатъчност, реинфаркт и внезапната сърдечна смърт.

## Ползите от приложението на АСЕ-инхибитори

Подчертана е ползата от приложението на АСЕ-инхибитори при пациенти след миокарден инфаркт с левокамерна дисфункция. Те имат доказана ефективност при лечение на сърдечна недостатъчност, както и благоприятно действие по отношение на ремоделирането. Активирането на ренин-ангиотензиновата система, като част от неврохуморалната активация след мио-

карден инфаркт е свързано с процесите на ремоделиране, както и със симпатикусовия тонус и хемодинамичните параметри.

АСЕ-инхибиторите показва голяма ефективност при лечението на застойната сърдечна недостатъчност, като подобряват както симптоматиката, така и преживяемостта. Пациенти след миокарден инфаркт с левокамерна дисфункция са с висок риск от развитие на сърдечна недостатъчност. Нещо повече - рискът от развитие на сърдечна недостатъчност се повишава с годините след миокардния инфаркт. Това логично налага ранното включване на АСЕ-инхибитор в терапията след миокарден инфаркт, с цел понижаване на заболяемостта и смъртността.

## Трандолаприл – протекция повече от 24 часа

Най-важното качество, което отличава Трандолаприл от останалите АСЕ-инхибитори, е неговото продължително действие повече от 24 часа. Това продължително действие осигурява еднократен прием. Факторите, които определят силно пролонгираното действие на Трандолаприл, са:

- Високият му афинитет към ангиотензин-конвертиращия ензим; Трандолаприл има значително по-висок афинитет към ензима в сравнение с каптоприл, еналаприл и лизиноприл. Благодарение на това, ензимът бива ефективно инхибиран при много по-ниска концентрация на Трандолаприл.
- Високата му липофилност, която осигурява добра тъканна пенетрация.
- Дълго време на елиминиране.

Високата ефективност на Трандолаприл при лечение на артериалната хипертония (АХ) е също свързана с неговото дълго действие. Трандолаприл, приеман еднократно дневно в доза 2 mg, контролира артериалното налягане (АН) при пациенти с лека до умерена хипертония за повече от 24 часа, като при пропуснат прием действа до 48ия час.

## Как дългият ефект на Трандолаприл се превръща в полза за пациентите, прекарвали миокарден инфаркт?

Сърдечно-съдовите инциденти, включващи епи-

зоди на миокардна исхемия, миокарден инфаркт и внезапна сърдечна смърт са с най-голяма честота в ранните сутрешни часове. Редица физиологични показатели, като например артериално налягане и активност на симпатиковата и ренин-ангиотензиновата системи, които могат да отключат сърдечно-съдов инцидент, са повишени рано сутрин. Затова и тяхното ефективно повлияване в сутрешните часове е от изключително значение. Както миокардният инфаркт, така и хроничната сърдечна недостатъчност са свързани с повишена невроендокринна активност и с повишени нива на ренин, ангиотензин II и катехоламини. Доказано е, че инхибирането на ангиотензин-конвертиращия ензим при пациенти със сърдечна недостатъчност намалява риска от аритмия и понижава катехоламините нива. Персистиращата висока плазмена концентрация на Ангиотензин II след миокарден инфаркт влошава както краткосрочната, така и дългосрочната прогноза при тези болни. Високото ниво на Ангиотензин II има неблагоприятен ефект върху структурата и функцията на миокарда, водещ до реинфаркт, внезапна сърдечна смърт и развитие или влошаване на сърдечната недостатъчност.

## Проучването TRACE

TRACE е мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, имащо за цел да оцени дали Трандолаприл, дозиран еднократно дневно, намалява смъртността при типични болни с левокамерна дисфункция, преживяли миокарден инфаркт. То бе проведено в 27 клинични центъра в Дания. В него бяха включени всички пациенти, преживели миокарден инфаркт, включително и тези с исхемия и сърдечна недостатъчност. В сравнение с предишни селективни проучвания, пациентите в TRACE бяха по-възрастни и с по-висока смъртност. Те бяха наблюдавани между 2 и 4 години. Проучването бе продължено с 6 годишно проследяване на пациентите и оценка на тяхната преживяемост.

### ДИЗАЙН НА TRACE

На 2–6 ден след ензимно потвърждение на миокарден инфаркт пациентите бяха скринирани ехокардиографски като в проучването бяха включени тези с ФИ < 35%. На 3-7 ден бе започната терапия с 1–4 mg Трандолаприл еднократно дневно. Целта бе достигане на максималната поносима доза при всеки пациент. В TRACE бяха включени типичните пациенти след миокарден инфаркт, с множество сърдечно-съдови рискови фактори като тютюнопушене, артериална хипертония, захарен диабет и предшестващи сърдечно-съдови заболявания.

### ПРОФИЛ НА ПАЦИЕНТИТЕ В TRACE:

- Всички пациенти бяха с левокамерна дисфункция (ФИ<35%);
- 59% имаха симптоми на сърдечна недостатъчност;

- Средна възраст – 68 години.

Главна цел бе оценката на общата смъртност. Вторичните цели включваха сърдечно-съдова смъртност, внезапна сърдечна смърт, прогресия към тежка/резистентна сърдечна недостатъчност и реинфаркти.

### РЕЗУЛТАТИ

#### Най-важните резултати от проучването TRACE:

- Трандолаприл, даван еднократно дневно, спасява живот.
- TRACE доказва, че от лечението с Трандолаприл най-много печелят най-тежко болните пациенти.
- TRACE подкрепи селективната употреба на ACE-инхибитори след миокарден инфаркт.
- TRACE включи 2/3 от всички потенциални пациенти, което прави неговите резултати напълно приложими в ежедневната клинична практика.

Общата едногодишна смъртност на пациентите в TRACE бе 24%. Тя е сравнима със средната смъртност на пациентите след миокарден инфаркт със левокамерна дисфункция въобще, което потвърждава, че в TRACE са включени типичните за ежедневната практика болни.

Трандолаприл сигнификантно намали общата смъртност с 22% ( $p=0.001$ ). Релативният риск в тази група в сравнение с плацебо бе 0.78. Както се очакваше, общата смъртност в TRACE бе намалена главно поради намаляване на сърдечно-съдовата смърт. В групата, лекувана с Трандолаприл имаше 226 смъртни случая срещу 288 под плацебо, което отговаря на 25% редукция.

Трандолаприл е първият ACE-инхибитор, който доказва намаляване на внезапната сърдечна смърт след миокарден инфаркт (смърт, настъпила в рамките на 1 час от поява на симптомите). В TRACE бе отчетена редукция на внезапната сърдечна смърт с 24% ( $p=0.03$ ). Установено бе и значително намаление на риска от развитие на тежка/резистентна сърдечна недостатъчност с 29% ( $p=0.004$ ), както и тенденция към намаляване на реинфарктите – 14% редукция.

Интерес представлява анализа на подгрупата на диабетно болните пациенти в TRACE. При тях бе отчетена 36% редукция на смъртността за 26 месеца - намаление, което се запазило още 2 години след завършване на проучването. В рамките на 6 годишното проследяване диабетно болните пациенти на Трандолаприл са имали намаляване на сърдечно-съдовата смъртност с 44%, на внезапната сърдечна смърт с 54%, а на прогресията на сърдечната недостатъчност с 62%.

Сравнението на резултатите от TRACE с други подобни проучвания показва, че Трандолаприл, прилаган еднократно дневно при пациенти след миокарден инфаркт с левокамерна дисфункция спасява най-много човешки живот. За 2 годишния

период на наблюдение един човешки живот е бил спасяван на всеки 12 лекувани с Трандолаприл пациенти от общата група и един на всеки 6 пациента от диабетно болните.

#### ШЕСТ ГОДИШНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ

Ефектът на Трандолаприл върху продължителността на живота на пациентите бе оценен в шест годишно проследяване, последвало TRACE. Понятието "средна продължителност на живота" бе дефинирано като времето от започване на проучването, за което е отчетена 50% смъртност във всяка група. TRACE е проучването при пациенти след миокарден инфаркт с най-бързо проследяване и е единственото проучване с еднократно дневно дозиране и с позитивен резултат.

Дългосрочното лечение с Трандолаприл за поне 2 години е свързано с намаляване на общата смъртност във всички субгрупи (възраст, пол, вид и големина на миокардния инфаркт, остатъчна ангина, ФИ, съпътстващи заболявания и терапия) и удължаване на живота на пациентите с повече от 1 година - средно с 15.3 месеца или 27%. Средната продължителност на живота при пациентите на Трандолаприл бе 70.5 месеца срещу 55.2

месеца в плацебо групата.

Субгруповият анализ показва, че Трандолаприл удължава средната продължителност на живота при пациентите с миокарден инфаркт и хипертония с повече от три години, при пациентите с миокарден инфаркт и остатъчна ангина с 28 месеца, а при тези с миокарден инфаркт и захарен диабет удвои средната продължителност на живота, увеличавайки я с две години.

#### Заклучение

Проучването TRACE показва, че прилаган еднократно дневно Трандолаприл намалява смъртността и увеличава с повече от 1 година продължителността на живота при пациенти с левокамерна дисфункция, преживяли миокарден инфаркт. То потвърди необходимостта от селективна употреба на ACE-инхибитори след миокарден инфаркт. TRACE доказва, че Трандолаприл намалява и риска от внезапна сърдечна смърт, както и от развитие на тежка сърдечна недостатъчност. TRACE включи 2/3 от всички потенциални пациенти, което прави неговите резултати напълно приложими в ежедневната клинична практика.

## ПИСМА

Уважаеми д-р Георгиев

Имам удоволствието да прегледам първия брой на списанието и останах очарован от изцяло поднесените актуални теми. Трябва, наистина, да е налице висок интелект, за да се съчетае прагматизмът с висок и същевременно разбираем стил! Гордея се, че това списание е българско!

Редовете, които пиша може би изглеждат емоционални, но те са искрени. Моята специалност е кардиология и ще Ви бъда благодарен, ако имам възможност да получавам списанието, включително и първия брой.

Желяя успех в полезното начинание!

07 юни 2000 г.

ЗАМ. ДИРЕКТОР на РБ - Русе: .....

д-р Хр. Босев/

Уважаеми колеги,

Искрено Ви благодаря за многото писма с оценки и препоръки към издателите на списание "Наука кардиология". Наща цел е да представяме новостите в сърдечно-съдовата патология и до всеки от вас да достигнат съвременните подходи в диагностиката и лечението, основаващи се на международния опит. Радостен е факта, че в подготовката на тези материали се включват най-известните български кардиолози, някои от които са членове на международни организации, изграждащи световните принципи на поведение в кардиологията.

Бих желал да благодаря на г-р Хр. Босев, зам. директор на РБ – гр. Русе. Неговото писмо бе едно от първите, които ни окуражиха да продължим започнатото дело, да разберем, че стореното от нас се оценява от лекарите в страната и да се стремим да поддържаме ниво на научно и информационно списание с европейски качества.

Д-р Б. Георгиев  
Главен редактор