

## Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента зофеноприл в лечении больных инфарктом миокарда: обзор исследований проекта SMILE

Ю.М. Лопатин

Волгоградский государственный медицинский университет; Волгоградский областной кардиологический центр. Волгоград, Россия

### ACE inhibitor zofenopril in treatment of myocardial infarction patients: review of SMILE Project trials.

Yu. M. Lopatin

Volgograd State Medical University; Volgograd Regional Cardiology Center. Volgograd, Russia.

Проанализированы результаты рандомизированных, клинических испытаний, которые составляют проект SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation). Показано, что назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла больным острым инфарктом миокарда на протяжении шести недель ведет к 29% снижению смертности на протяжении одного года наблюдения. Отмечено, что зофеноприл безопасен и хорошо переносится больными острым инфарктом миокарда. Рассмотрены продолжающиеся исследования с этим препаратом.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, зофеноприл.

The results of randomized clinical trials comprising SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation) Project were analyzed. Six-week therapy with an ACE inhibitor zofenopril in acute myocardial infarction (AMI) patients resulted in one-year mortality reduction by 29%. Zofenopril was safe and well-tolerated in AMI patients. Ongoing zofenopril trials are also reviewed.

**Key words:** Acute myocardial infarction, ACE inhibitors, zofenopril.

Традиционно рандомизированные, клинические испытания (РКИ), в которых были получены доказательства эффективности и безопасности назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) пациентам с острым инфарктом миокарда (ОИМ) разделяются на селективные и неселективные исследования. Первые из них [1-4] характеризуют использование препаратов у больных с такими критериями, как сниженная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), клинические признаки и симптомы сердечной недостаточности (СН), передняя локализация ИМ или патологические изменения индекса нарушений локальной сократимости ЛЖ. Помимо выбора пациентов с ОИМ, относящихся к группе высокого риска, в селективных исследованиях терапия ИАПФ начиналась после 48 часов от момента развития заболевания (в большинстве РКИ) и отличалась достаточной продолжительностью (месяцы и годы), а также доказательствами отчетливого преимущества препаратов в отношении снижения риска смерти у данной кате-

гории больных. В свою очередь в неселективные исследования [5-7] включали всех пациентов с ОИМ, причем ИАПФ назначали в пределах 24-36 часов от начала заболевания с длительностью приема препаратов 4-6 недель.

Характеристики основных селективных и неселективных РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности применения ИАПФ при ОИМ, приведены в таблицах 1 и 2. Легко заметить, что в одном из этих РКИ, а именно исследовании SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation), можно найти признаки как селективных – при назначении ИАПФ зофеноприла (Зокардис®; Берлин ХемиАГ, Германия) больным ОИМ передней локализации и не получавшим тромболитической терапии (ТЛТ), так и неселективных – назначение препарата в первые 24 часа от начала заболевания, исследований. Исследование SMILE представляет собой часть большой исследовательской программы, именуемой проектом SMILE и включающим ряд рандомизированных, клинических испытаний, направленных на

изучение эффективности и безопасности ИАПФ зофеноприла в лечении больных ОИМ (таблица 3).

Остановимся более подробно на РКИ, составляющих проект SMILE. Первым из них явилось пилотное исследование SMILE [8], в котором 204 больным ОИМ различной локализации в период 24 часов от начала заболевания назначали зофеноприл: целевая доза препарата 30 мг два раза в сутки, длительность лечения составила 12 месяцев. Первичная конечная точка (ПКТ) объединила случаи смертельных исходов, несмертельные сердечно-сосудистые (СС) события, а также частоту серьезных побочных эффектов (ПЭ). Вторичными КТ (ВКТ) явились такие нефатальные СС события как стенокардия, хроническая СН (ХСН) и желудочковые нарушения ритма сердца. Результаты пилотного исследования SMILE представлены на рисунке 1; следует подчеркнуть достоверное снижение первичной КТ > 40% ( $p < 0,001$ ).

Положительные результаты пилотного исследования SMILE во многом предопределили проведение крупного РКИ, направленного на изучение эффективности и безопасности ИАПФ зофеноприла у больных ОИМ [9].

Таковым стало рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) [4], целью которого явилась проверка гипотезы о том, что прием *per os* ИАПФ зофеноприла улучшает прогноз у больных ОИМ путем снижения частоты основных СС событий. При этом особый интерес вызвал вопрос о том, способен ли кратковременный прием препарата обеспечить сохранение положительного терапевтического эффекта на протяжении последующего года наблюдения. В исследование были включены 1556 больных ОИМ передней стенки ЛЖ, не получавшие по разным причинам ТЛТ – например, позднее поступление в палату

интенсивной терапии, ИМ без зубца Q (неQ-ИМ). В первые 24 часа от начала заболевания назначали ИАПФ зофеноприл в начальной дозе 7,5 мг каждые 12 часов первые двое суток, затем при отсутствии артериальной гипотонии – дозу увеличивали до 30 мг дважды в сутки, либо плацебо. Пациенты, не способные переносить дозу зофеноприла в 7,5 мг/сут. исключались из исследования. По завершению 6-недельного приема препарата, больные ОИМ двойным слепым методом продолжили терапию в среднем  $48 \pm 4$  недель. ПКТ в исследовании SMILE стало сочетание смертельных исходов и развитие тяжелой ХСН. Сердечная смерть обозначалась в случае гибели пациентов от прогрессирующей СН, внезапной сердечной смерти (ВСС), повторного ИМ или разрыва миокарда. Смертельными исходами по несердечной причине считали гибель больных от цереброваскулярных событий, тромбоэмболии легочной артерии и других несосудистых причин. ВКТ явились частота развития мягкой и умеренной СН, нефатальные повторные ИМ, рецидив стенокардии, а также 1-годичная смертность.

За 6-недельный период лечения смертельные исходы и развитие тяжелой ХСН были отмечены у 83 больных ОИМ в группе плацебо (10,6%) и только у 55 пациентов, принимавших зофеноприл (7,1%); снижение риска составило 34% (95% доверительный интервал 8-54%,  $p = 0,018$ ) (рисунок 2). Следует отметить достоверное снижение риска развития тяжелой ХСН на 46% (95% доверительный интервал 11-71  $p = 0,018$ ) и тенденцию к уменьшению частоты смертельных исходов на 25% (95 доверительный интервал 11-60%  $p = 0,19$ ).

Была выявлена отчетливая тенденция к снижению смертности по всем причинам: 65 смертей в группе плацебо (8,3%) vs 50 смертей в группе зофеноприла (6,5%). Снижение риска составило 22%

Таблица 1

Селективные, рандомизированные, клинические испытания ИАПФ при ОИМ

	SAVE	AIRE	TRACE	SMILE
ИАПФ, стартовая доза	Каптоприл 6,25 мг	Рамиприл 2,5 мг	Трандолаприл 0,5 мг	Зофеноприл 7,5 мг
Целевая доза ИАПФ	50 мг 3 раза в день	5 мг 2 раза в день	4 мг 1 раз в день	30 мг 2 раза в день
Начало терапии ИАПФ	На 3-16 день от начала заболевания	На 3-10 день от начала заболевания	На 3-7 день от начала заболевания	< 24 часов от начала заболевания
Длительность наблюдения	2-5 лет	6-30 месяцев	2-4 года	1 год
Пациенты	ОИМ, ФВЛЖ $\leq 40\%$	ОИМ, клинические признаки и симптомы СН	ОИМ, ФВЛЖ $\leq 35\%$	Передний ОИМ, без ТЛТ
Общая смертность (годовая)	~ 10%	~ 16%	24%	~ 12%
Снижение риска смерти	19% ( $p = 0,019$ )	27% ( $p = 0,002$ )	22% ( $p = 0,0013$ )	25% к 6 неделе ( $p = 0,19$ ) 29% через 1 год ( $p = 0,011$ )

Примечание: SAVE (Survival And Ventricular Enlargement study); AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy study); TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation).

Таблица 2

Неселективные, рандомизированные, клинические испытания ИАПФ при ОИМ

	CONSENSUS-II	ISIS-4	GISSI-3	SMILE
ИАПФ, стартовая доза	Эналаприлат в/в 1 мг за 2 часа	Каптоприл 6,25 мг	Лизиноприл 5 мг	Зофеноприл 7,5 мг
Целевая доза ИАПФ	20 мг 2 раза в день	50 мг 2 раза в день	10 мг 1 раз в день	30 мг 2 раза в день
Начало терапии ИАПФ	< 24 часов от начала заболевания	< 24 часов от начала заболевания	< 24 часов от начала заболевания	< 24 часов от начала заболевания
Длительность терапии	41-180 дней	28 дней	42 дня	42 дня
Пациенты	ОИМ	ОИМ	ОИМ	Передний ОИМ, ТЛТ (-)
Общая смертность (годовая)	-	-	-	~ 12%
Снижение риска смерти	Отмечено повышение риска смерти (+ 10%)	7% к 5 неделе (p=0,02)	11% к 6 неделе (p=0,03)	25% к 6 неделе (p=0,19) 29% через 1 год (p=0,011)

Примечание: CONSENSUS-II (COoperative North Scandinavian Enalapril SURvival Study); ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival); GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico).

Таблица 3

Рандомизированные клинические испытания, составляющие проект SMILE

	Пациенты, n	Терапия, длительность	Составляющие ПКТ
SMILE [8]	ОИМ (n=204)	зофеноприл vs стандартной терапии, 12 месяцев	Смертность, нефатальные СС события, тяжелые ПЭ
SMILE-1 [4]	ОИМ ТЛТ (-) (n=1556)	зофеноприл vs плацебо, 6 недель	Смерть и тяжелая ХСН за 6 недель
SMILE-2 [10]	ОИМ ТЛТ (+) (n=1024)	зофеноприл vs лизиноприла, 6 недель	Эпизоды тяжелой артериальной гипотонии
SMILE-3 [11]	ОИМ, ФВЛЖ > 40%	зофеноприл vs плацебо, 6 месяцев	Ишемические события (стресс-тест, холтер-ЭКГ), повторные ИМ, потребность в реваскуляризации миокарда
SMILE-4 [12]	Систолическая дисфункция ЛЖ после ОИМ (n=900)	зофеноприл+аспирин vs рамиприл+аспирин	СС смертность и заболеваемость

Примечание: 1 – пилотное исследование; холтер-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

(95% доверительный интервал 12-48%, p=0,17) и главным образом было связано с уменьшением СС смертности у пациентов, принимавших зофеноприл. Следует выделить достоверное на 29% снижение риска развития ВКТ – смертности через 1 год у больных ОИМ, лечившихся в течение 6-недель зофеноприлом (95% доверительный интервал 6-51%, p=0,011) (рисунок 3).

Нельзя не отметить, что в исследовании SMILE была продемонстрирована эффективность ИАПФ у больных ОИМ, относящихся к группам высокого риска: пожилых пациентов, больных артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), а также ИМ и стенокардией в анамнезе [13-15].

Эпизоды артериальной гипотонии: систолическое артериальное давление (САД) < 100 мм рт.ст. чаще отмечалось у больных ОИМ, принимавших зофеноприл – 132 пациента (17,1%), чем в группе плацебо – 70 больных (8,9%) (p<0,001). Однако, частота случаев прекращения лечения в силу клинически значимой или тяжелой гипотонии – САД < 90 мм рт.

ст., равно как и частота развития гипотонии первой дозы была схожей в двух группах – 3,8% vs 2,7% и 0,6% vs 0,3%, соответственно.

Другое РКИ – SMILE-2 [10] было специально посвящено изучению безопасности и переносимости зофеноприла в сравнении с другим ИАПФ лизиноприлом у больных ОИМ, которым была проведена ТЛТ.

Целью рандомизированного, двойного слепого, в параллельных группах, многоцентрового исследования SMILE-2 стало сравнение частоты развития тяжелой артериальной гипотонии – ПКТ при назначении двух ИАПФ – зофеноприла и лизиноприла. Под тяжелой артериальной гипотонией подразумевалось снижение САД < 90 мм рт.ст., зафиксированное при двух последовательных измерениях с интервалом 1 час. В случае четкой или возможной взаимосвязи тяжелой гипотонии с приемом изучаемых ИАПФ, по мнению исследователя, артериальная гипотония рассматривалась как гипотония, связанная с приемом препаратов. ВКТ в исследовании



Рис. 1 Результаты пилотного исследования SMILE.  $p < 0,01$ ,  $n = 204$ .

SMILE-2 были обозначены: 6-недельная смертность, случаи тяжелой ХСН, значения ФВ ЛЖ через 6 недель наблюдения, потребность в реваскуляризации миокарда, частота рецидивов стенокардии, повторных ИМ, а также пропорция больных с ухудшением функции почек. Назначение ИАПФ осуществлялось в пределах 1,5-12 часов после завершения ТЛТ и начиналось со стартовой дозы зофеноприла 7,5 мг, а лизиноприла – 2,5 мг. Целевая доза зофеноприла была равна 30 мг два раза в сутки, а лизиноприла – 10 мг/сут. Длительность терапии составила 6 недель.

В исследование SMILE-2 были включены 1024 больных ОИМ. В целом частота развития эпизодов тяжелой гипотонии была ниже в группе зофеноприла (10,9%), чем у пациентов, принимавших лизиноприл (11,7%), хотя это различие не достигло статистической значимости ( $p = 0,38$ ). С другой стороны, через 6 недель лечения, частота артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, равнялась 9,8% в группе лизиноприла vs 6,7% у больных, получавших зофеноприл ( $p = 0,048$ ). Эти же различия фиксировались при анализе показателя в первые двое суток наблюдения и через 5 дней терапии (рисунок 4). По частоте развития ВКТ в группах

больных ОИМ, принимавших как зофеноприл, так и лизиноприл, достоверные различия отсутствовали.

Следующим РКИ в проекте SMILE является рандомизированное, двойное слепое исследование SMILE-3 [11], целью которого было изучение антиишемических эффектов зофеноприла у больных, перенесших ОИМ. В исследование были включены 349 больных ОИМ, ФВ ЛЖ  $> 40\%$ , которым назначали либо зофеноприл 30-60 мг/сут., либо плацебо общей продолжительностью 6 месяцев. КТ в исследовании SMILE-3 явились новые патологические изменения на ЭКГ, депрессии сегмента ST при 48-часовом холтеровском мониторингировании ЭКГ, повторные ИМ, а также потребность в процедурах по реваскуляризации миокарда. Предварительные результаты свидетельствуют о достоверно меньшей частоте ишемических событий в группе зофеноприла (20,3%), чем у больных, получавших плацебо (35,9%) ( $p = 0,001$ ). Отдельные результаты исследования SMILE-3 приведены в таблице 4.

В свете недавних дискуссий, посвященных проблеме потенциального негативного взаимодействия ИАПФ и аспирина [16] представляет большой интерес проходящее в настоящее время рандомизи-

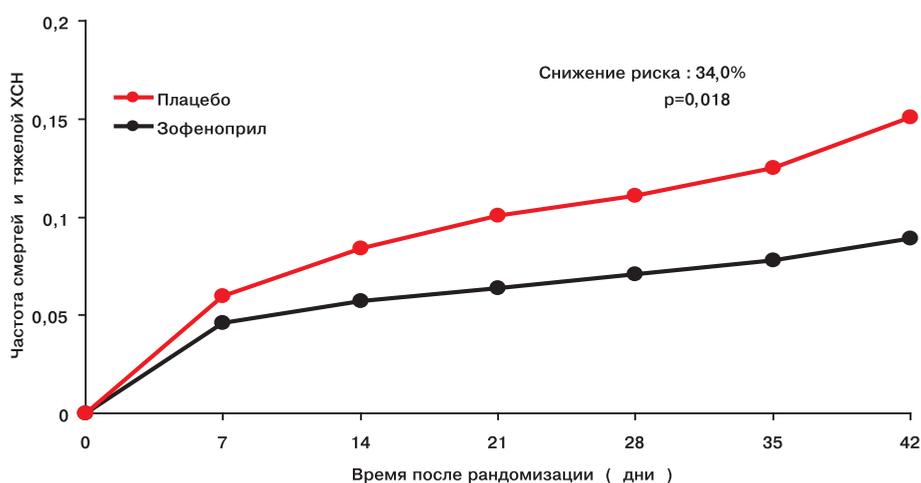


Рис. 2 Достоверное снижение ПКТ при лечении зофеноприлом в исследовании SMILE

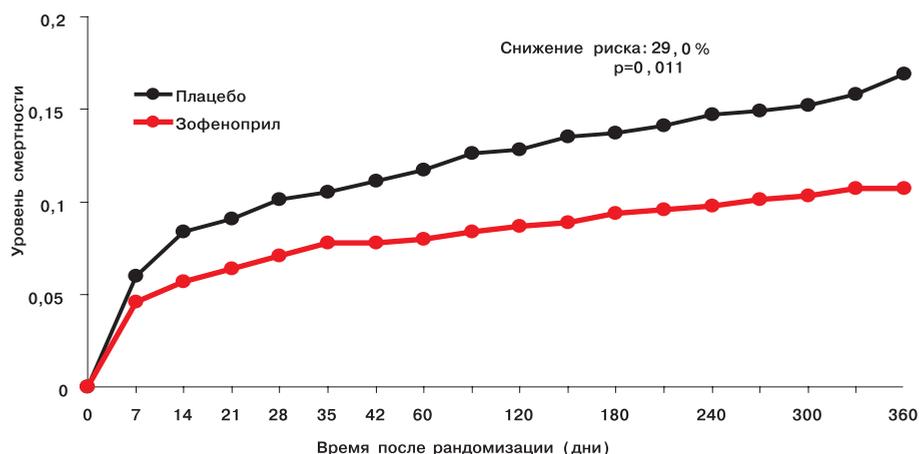


Рис. 3 Смертность через 1 год наблюдения в исследовании SMILE

рованное, двойное слепое, в параллельных группах исследование SMILE IV [12]. В этом исследовании сравнивается эффективность двух комбинаций – зофеноприл (30 мг дважды в сутки) + аспирин (100 или 325 мг/сут.) и рамиприл (5 мг дважды в сутки) + аспирин (100 или 325 мг/сут.) в отношении способности снижать СС смертность и заболеваемость – ПКТ у больных, перенесших ОИМ и имеющих клинические или эхокардиографические признаки систолической дисфункции ЛЖ. Длительность терапии – 12 месяцев. В качестве ВКТ выделены однолетняя СС смертность, госпитализации в течение года по СС причине (ХСН, ОИМ, стенокардия), однолетняя смертность по любой причине, число СС событий, не требующих госпитализации, изменения ФВ ЛЖ, уровня предсердного натрийуретического пептида, общая частота не сердечно-сосудистых ПЭ, артериальной гипотонии и ухудшения функции почек. В настоящее время производится включение больных ОИМ в исследование – в 90 центрах запланировано включить 900 пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после ОИМ.

В заключение необходимо отметить, что исследование SMILE реально заполнило пробел между селективными и неселективными РКИ по изучению эффективности и безопасности применения ИАПФ при ОИМ, продемонстрировав улучшение выживаемости и снижение частоты развития ХСН: спасение около 15 жизней на 1 тыс. пролеченных больных. В свою очередь исследование SMILE-2 доказало хорошую переносимость терапии ИАПФ

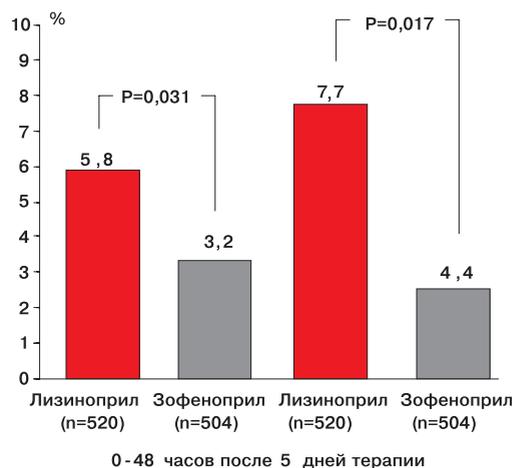


Рис. 4 Частота развития артериальной гипотонии в ответ на прием лизиноприла и зофеноприла у больных ИМ в исследовании SMILE-2

зофеноприлом пациентами с ОИМ в сравнении с другим представителем данного класса препаратов лизиноприлом. Наконец, исследование SMILE-3 показывает наличие антиишемических свойств зофеноприла, что представляет очень важным при лечении больных ОИМ. Результаты проекта SMILE не просто демонстрируют эффективность и безопасность ИАПФ зофеноприла, они расширяют возможности практикующих врачей по выбору препаратов данного класса для лечения ОИМ.

Таблица 4

Антиишемические эффекты зофеноприла в исследовании SMILE-3

	Плацебо (n=172)	Зофеноприл (n=177)	p
Депрессия сегмента ST (% случаев)	22,2%	10,7%	0,027
Стенокардия при пробе с нагрузкой (% случаев)	14,3%	4,7%	0,017
Нарушения ритма сердца	10,5%	3,8%	0,048
Время до появления депрессии сегмента ST при нагрузке	4,42 мин	6,93 мин	0,024

## Литература

1. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye 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. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
2. Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
3. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. for thetrandolapril cardiac evaluation (TRACE) study group: a clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 33: 1670-6.
4. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. for the survival of myocardial infarction long term evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor on mortality on morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
5. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-IV: a randomized factorial trial assessing early oral captopril. Oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
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: 1115-22.
7. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, et al. Effects of 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: 678-84.
8. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition: safety considerations. SMILE pilot study working party. *Am J Cardiol* 1991; 68: 101D-10.
9. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Survival of myocardial infarction long-term evaluation (SMILE) study: rationale, design, organization, and outcome definition. *Control Clin Trials* 1994; 15: 201-10.
10. Borghi C, Ambrosioni E on behalf of the SMILE-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003; 145: 80-7.
11. Borghi C, Ambrosioni E. Effects of zofenopril on ischemia following myocardial infarction: the SMILE study. *JACC* 2004; 43: 263A.
12. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with ASA on the extent of cardiovascular risk in patients with systolic left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction (SMILE IV trial). [http://www.menarini.com/clinical\\_trials](http://www.menarini.com/clinical_trials).
13. Borghi C, Bacchelli S, Esposti D, et al, on behalf of the SMILE Study Investigators. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 665-72.
14. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of the early ACE-Inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior acute myocardial infarction. *Diabetic care* 2003; 26: 1862-8.
15. Borghi C, Ambrosioni E. SMILE. In "Efficacy of myocardial infarction therapy", Ed. By I.S.Nash & V.Fuster, Marcel Dekker Inc. NY-Basel 1999; 237-50.
16. Лопатин Ю.М. Дебаты по поводу совместного применения аспирина и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента: будет ли достигнут консенсус? *Кардиология* 2004; 6: 44-8.

Поступила 07/02 - 2006