

Клиническое значение кардиопротективных и вазкулопротективных эффектов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при инфаркте миокарда: зофеноприл

Г.К. Киякбаев

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Clinical role of cardioprotective and vasculoprotective effects of ACE inhibitors in myocardial infarction: zofenopril

G.K. Kiyakbaev

Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента — средства с доказанной способностью улучшать прогноз жизни, заняли прочное место в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). При ИМ они предотвращают дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов. Выраженность их кардиопротективного и вазкулопротективного действий зависит от степени влияния на тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В рамках крупномасштабного проекта SMILE с использованием зофеноприла, обладающего высокой антиокислительной активностью и пенетрантностью в ткани миокарда и сосудов, доказаны целесообразность и безопасность раннего назначения препарата у гемодинамически стабильных больных передним ИМ без тромболитической терапии, независимо от их возраста, глубины поражения миокарда, наличия или отсутствия артериальной гипертонии и сердечной недостаточности. Получено убедительное клиническое подтверждение способности зофеноприла оказывать антиишемическое действие (один из ключевых механизмов кардиопротекции) независимо от его антигипертензивных эффектов.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, инфаркт миокарда, сульфгидрильная группа, липофильность, зофеноприл.

ACE inhibitors, with their proven beneficial effect on survival, are widely used for treating patients after myocardial infarction (MI). After MI, these agents prevent disadaptive heart and vessel remodelling. The magnitude of ACE inhibitors' cardioprotective and vasculoprotective effects depends on their impact on tissue renin-angiotensin-aldosterone system. As a part of a wide-scale SMILE project, it has been demonstrated that zofenopril, due to its high antioxidant activity and myocardial and vascular tissue penetrant ability, is effective and safe in patients with anterior MI, who have stable hemodynamics and do not receive thrombolytic therapy, regardless of patients' age, myocardial damage size, presence or absence of arterial hypertension and/or heart failure. Clinical evidence had been obtained on antihypertensive-independent anti-ischemic effect of zofenopril, which is known to be one of key cardioprotection mechanisms.

Key words: ACE inhibitors, myocardial infarction, sulphhydryl group, lipophylic qualities, zofenopril.

Несмотря на очевидные успехи в ведении больных инфарктом миокарда (ИМ), связанные с внедрением в практику методов реканализации коронарных артерий — тромболитизис, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), смертность от этого заболевания остается высокой даже в развитых странах. Ежегодно в США регистрируется ~ 856 тыс. новых случаев ИМ. При этом 20 % мужчин и 30 % женщин умирают в течение первого года

с момента его диагностики. С ИМ ассоциируется высокая частота инвалидизации населения, связанная в первую очередь с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Примечательно, что, во многом благодаря усилиям по первичной и вторичной профилактике заболевания, за последние 20 лет возросла относительная частота острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКС↓ST) на электрокардиограмме (ЭКГ), которая

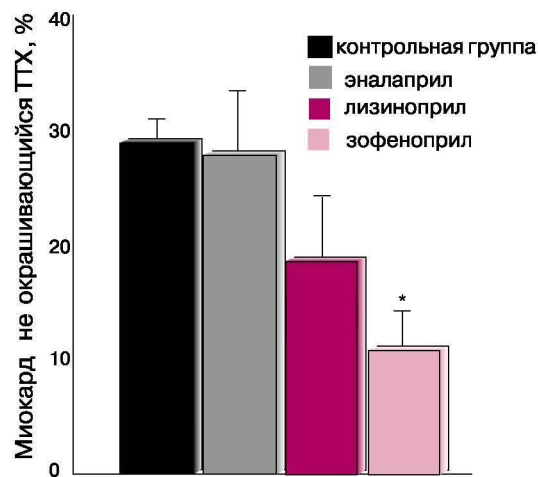
составляет 3 на 1 тыс. населения [2–4]. Прогноз жизни этой категории больных не менее пессимистичный, чем у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС $\uparrow$ ST). Если госпитальная летальность при ОКС $\uparrow$ ST выше, чем при ОКС $\downarrow$ ST (7 % vs 5 % соответственно), то через 6 мес. смертность в этих группах уравнивается (12 % и 13 % соответственно) [5–7].

Известно, что неблагоприятный прогноз больных с ОКС $\uparrow$ ST в основном определяется обширностью поражения и выраженностью дезадаптивного ремоделирования миокарда, тогда как при ОКС $\downarrow$ ST ведущую роль играют остаточная ишемия миокарда и прогрессирование атеротромбоза. Поэтому эти процессы рассматриваются в качестве главных мишеней вторичной профилактики ИМ, важной составляющей которой является применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [8–10].

Предпосылки к назначению ИАПФ при ИМ

В пользу присоединения ИАПФ к схеме лечения больных ИМ свидетельствуют данные о ранней активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) после ИМ, а также ее вовлечении в патогенез СН и прогрессирования коронарной болезни сердца (КБС) [11,12]. Основным фармакологическим свойством этих препаратов является их способность конкурентно блокировать превращение ангиотензина-I (АТ-I) в АТ-II за счет снижения активности циркулирующего и тканевого АПФ. ИАПФ уменьшают секрецию альдостерона и вазопрессина, снижают активность симпатической нервной системы и трофические эффекты АТ [13–15]. Наконец, они способны тормозить активность кининазы-II и, тем самым, увеличивать уровень брадикинина в крови. В свою очередь это приводит к выделению оксида азота (NO) и вазоактивных простагландинов: простагличлина и простагличлина E2 [16,17]. В этой связи, помимо гемодинамических и нейрогуморальных эффектов, выделяют такие важные свойства ИАПФ, как антипролиферативное, ренопротективное, фибринолитическое и антиатеросклеротическое, присущие им как классу лекарственных средств [18]. Причем долговременные защитные эффекты в сосудистой стенке, сердце и почках реализуются, прежде всего, через влияние на тканевую РААС [19]. Такое многоплановое действие ИАПФ обеспечивает кардио- и васкулопротекцию при различных заболеваниях, включая ИМ, практически на всем протяжении сердечно-сосудистого континуума.

ИАПФ имеют существенные различия по способности связываться с АПФ в тканях и по фармакокинетическим свойствам. Все это теоретически может выражаться в различиях по уровню накопления в тканях организма и, в конце концов, в клинической эффективности. Однако до сих пор



Примечание: ТТХ – трифенилтетразолий хлорид (краситель жизнеспособного миокарда); * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Рис. 1 Влияние ИАПФ на размер некроза миокарда крыс при постинфарктной реперфузии.

этому нет убедительного подтверждения, т. к. хорошо спланированных, крупномасштабных исследований, подтверждающих преимущество того или иного представителя группы, крайне недостаточно. В реальной клинической практике знания о фармакологических свойствах различных ИАПФ могут оказать существенное влияние на результаты лечения.

Считается, что основные фармакокинетические и фармакодинамические особенности препаратов не зависят от того, какая химическая группа – сульфгидрильная, карбоксильная, фосфинильная в их молекуле взаимодействует с активными центрами АПФ. Вместе с тем, наличие у зофеноприла (Зокордис®, БЕРЛИН-ХЕМИ АГ/ МЕНАРИНИ ГРУПП Германия), сульфгидрильной группы, с которой связывается его способность удалять свободные радикалы кислорода, оказывается полезным свойством в условиях окислительного стресса (ОС), играющего важную роль в патогенезе ИМ [20].

В исследовании по ограничению некроза миокарда на модели изолированного сердца крысы при 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии было показано, что зофеноприл оказался единственным ИАПФ, который достоверно уменьшал процент некротизированной ткани, тогда как влияние эналаприла и лизиноприла (препаратов с карбоксильной группой) на этот показатель было статистически незначимым (рисунок 1) [21].

В доклинических (экспериментальных) и клинических исследованиях больных артериальной гипертензией (АГ) было показано, что зофеноприл среди ИАПФ является одним из самых липофильных препаратов с высокой пенетрантностью в ткани миокарда и сосудов, в связи с чем более выражено, даже в сравнении с сульфгидрильным каптоприлом, снижает не только уровень ОС, но и степень эндотелиальной дисфункции (ЭД) [22–29].

С антиокислительной активностью зофеноприла и способностью улучшать эндотелиальную функцию (ЭФ) тесно связаны его противотеросклеротические и антиишемические эффекты, убедительно продемонстрированные в экспериментальных исследованиях [23,30–32].

Таким образом, способность ИАПФ предупреждать развитие дезадаптивного ремоделирования желудочков сердца, устранять ДЭ и снижать уровень ОС, возникающих в связи с острой ишемией и повреждением миокарда, стали теоретическими предпосылками для их раннего применения при остром ИМ (ОИМ) с целью предупреждения и замедления развития постинфарктной ХСН.

Клиническое обоснование для назначения ИАПФ в остром периоде ИМ

Если назначение ИАПФ больным с ХСН или бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в достаточной степени обосновано, то ответ на вопрос о целесообразности, безопасности и времени начала терапии препаратами этой группы у пациентов с ОИМ не столь однозначен.

Роль ИАПФ, примененных в ранние сроки заболевания, изучалась в нескольких крупномасштабных, клинических исследованиях. Самые лучшие результаты были получены в исследованиях с отсроченным (не ранее 3 дней от начала ИМ) назначением ИАПФ: каптоприл, рамиприл, трандолаприл, у пациентов с явной или бессимптомной дисфункцией ЛЖ: SAVE (Survival And Ventricular Enlargement study), TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) и AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy study) [33–35]. По сводным данным этих исследований назначение ИАПФ в период ОИМ и последующий их прием в течение нескольких лет позволяют снизить общую смертность в среднем на 23–25 %, риск развития повторного ИМ (ПИМ) – на 16 % и госпитализацию в связи с ХСН – на 27 %, соответствующим спасению 42–76 жизней на каждую 1 тыс. пролеченных больных [36].

Теоретически более привлекательная, с точки зрения воздействия на начальные этапы ремоделирования миокарда, тактика назначения – каптоприла, лизиноприла, эналаприлата, ИАПФ в первые сутки ИМ всем больным с отсутствием противопоказаний: ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival), GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico), CCS-1 (Chinese Cardiac Study – 1), CONSENSUS-II (Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II) привела к более скромному снижению риска смерти на 6,7 % ($p < 0,006$), выражающемуся в спасении 5 жизней на 1 тыс. пролеченных пациентов [37]. В одном из таких исследований CONSENSUS-II внутривенное (в/в) введение эналаприлата ассоци-

ировалось с недостоверным повышением смертности (в среднем на 9 %), как полагают, в связи с более частым развитием гипотонии [38]. Результаты этого исследования явились основанием для запрещения использования в/в форм ИАПФ в первые 24 ч ИМ с элевацией сегмента ST за исключением случаев неуправляемой АГ [8].

Мета-анализ, включивший эти четыре исследования, показал, что наилучших результатов от раннего назначения ИАПФ следует ожидать у пациентов с передним ИМ, явлениями СН, фракцией выброса ЛЖ (ФВЛЖ) $< 40\%$ или наличием в анамнезе сахарного диабета (СД), АГ или ИМ [39]. Однако первые попытки “селективного” назначения ИАПФ – фозиноприла, периндоприла, каптоприла, больным с передним ИМ в первые часы заболевания оказались нейтральными [40–42].

Общим для этих исследований было то, что в них участвовало небольшое число пациентов (≤ 300), и ИАПФ назначали либо одновременно, либо сразу по окончании введения тромболитиков, т. е. в первые 6 ч после возникновения ангинозного приступа. Предполагают, что отсутствие ожидаемых преимуществ от столь раннего назначения ИАПФ связано, во-первых, с гораздо более важным для кардиопротекции достижением эффективной реперфузии и, во-вторых, с большей частотой развития устойчивой гипотонии – 17,6 vs 9,3 % на плацебо ($2p^* < 0,01$), приводящей к усугублению ишемии миокарда [39]. Поэтому ведущие эксперты рекомендуют инициировать лечение ИАПФ у гемодинамически стабильных пациентов после 6 ч от начала ИМ [8].

Основные же доказательства целесообразности селективного подхода к назначению ИАПФ при ОИМ были получены в рамках грандиозного исследовательского проекта SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation), последовательно включившим ряд клинических исследований с различным дизайном, в которых изучались и продолжают исследоваться разнообразные клинические аспекты – от безопасности зофеноприла до его эффективности у различных категорий больных ОИМ.

Целью крупномасштабного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования SMILE-1 [43] была проверка гипотезы о том, что краткосрочный прием зофеноприла улучшает долгосрочный прогноз у больных ИМ за счет снижения частоты основных сердечно-сосудистых событий. В исследование были включены 1556 больных ИМ передней локализации, не получавших по разным причинам тромболитическую терапию (ТЛТ): противопоказания, позднее поступление в стационар или ИМ без стойких подъемов сегмента ST. Пациентов обоего пола, в возрасте 18–80 лет рассматривали соответствующими кри-

* общепринятое представление статистической процедуры, при которой использовались двухсторонние тесты.

Таблица 1

Ранняя смертность пациентов с ОИМ и степень ингибирования сердечного АПФ

Исследования	Различие в количестве смертельных исходов между активной и контрольной группами (<24 ч /всего)	Спасенные жизни на 0–1 день ИМ (% от общего числа)	Ингибирование сердечного АПФ через 3 часа после применения дозы*
SMILE (зофеноприл)	7/15	46,7	73 %
ISIS-4 (каптоприл)	14/44	30,8	62 %
GISSI-3 (лизиноприл)	21/76	27,6	24 %

Примечание: * - [24].

териям включения, если они поступали в отделение неотложной терапии в первые 24 ч от развития типичного синдрома боли в грудной клетке и имели четкие ЭКГ признаки переднего ИМ. Важными критериями исключения были клинические признаки ХСН, предшествующий прием ИАПФ или противопоказания к их назначению. В итоге у 66,2 % больных развился ИМ с формированием патологического зубца Q. В первые 24 ч от начала заболевания назначали ИАПФ зофеноприл (n=772) в начальной дозе 7,5 мг каждые 12 ч с последующей титрацией дозы до 30 мг дважды в сутки при отсутствии артериальной гипотонии, либо плацебо (n=784). Контролируемое лечение продолжалось 6 недель (нед.), затем пациенты обеих групп наблюдались в течение 48 нед. Первичную конечную точку исследования составляли все случаи смерти или тяжелой ХСН.

В ходе исследования показано, что лечение зофеноприлом привело через 6 нед. к достоверному снижению относительного риска (ОР) развития совокупного показателя смерти или тяжелой ХСН на 34,0 % – 95 % доверительный интервал (ДИ) 8–54 % (p=0,018). Это означает, что препарат предотвращает развитие 35 случаев смерти и тяжелой ХСН на 1 тыс. леченых больных. При этом имела место отчетливая тенденция к снижению смертности на 25 %, а к концу первого года наблюдения снижение смертности носило уже достоверный характер – уменьшение ОР на 29 %; 95 % ДИ: 6–51 % (p=0,011). И это различие было достигнуто, главным образом, за счет снижения на 18,8 % частоты смертельных исходов, связанных с ХСН, или внезапной смертью на 42,7 %. Зофеноприл по влиянию на первичную точку оказался особенно эффективным в подгруппах больных с ПИМ: снижение риска в среднем на 83 %, с СД или АГ в анамнезе – на 53,0% и 39,3 % соответственно, а также у больных > 64 лет на 34,1 % [44–46].

Таким образом, была доказана целесообразность селективного подхода к назначению ИАПФ при ИМ, основанного на учете сердечно-сосудистого риска; применение ИАПФ может обеспечить спасение 15–41 жизней на 1 тыс. пролеченных [43].

Почти половина спасенных жизней (7 из 15) в исследовании SMILE-1 пришлось уже на первые сутки заболевания (таблица 1). Схожие, но несколько скромнее, результаты были получены и в иссле-

дованиях GISSI-3 и ISIS-4 [47,48]. Причем более высокая эффективность зофеноприла по снижению ранней смертности в значительной степени была пропорциональна способности изучаемых препаратов, ингибировать сердечный АПФ, наблюдаемой в экспериментальных исследованиях.

Такое совпадение позволяет предположить, что существенная часть положительного эффекта от ингибирования АПФ в ранней фазе ИМ нельзя объяснить только профилактикой ремоделирования ЛЖ, и, вероятно, является совокупным результатом нескольких кардиопротективных механизмов: антиишемического, противоаритмического, гемодинамического, фибринолитического, обнаруженных у зофеноприла в доклинических исследованиях.

Подтверждением этому предположению являются результаты субисследования SMILE-1, в котором проанализированы долгосрочные эффекты зофеноприла при ОКС↓ST, относительная частота которого, как уже ранее отмечалось, в последние годы заметно выросла, а в механизмах, определяющих долговременный прогноз при таком варианте ИМ, ведущую роль играют не столько процессы дезадаптивного ремоделирования, сколько остаточная ишемия и прогрессия атеротромбоза [49].

Для анализа из 1556 пациентов, включенных в исследование SMILE, были выделены 526 человек (33,8 %) с ОКС↓ST, 273 (51,9 %) из которых получало плацебо и 253 (48,1 %) – зофеноприл. Средняя продолжительность лечения составила 5,1±0,4 нед. (медиана – 5,4 нед.), а общее среднее время наблюдения – 52±2 нед.

За 6 нед. лечения смерть или тяжелая ХСН зафиксированы у 28 (10,3 %) больных в группе плацебо и у 9 (3,6 %) в группе зофеноприла (рисунок 2). Снижение ОР этих исходов под влиянием зофеноприла составило 65 % – 95 %ДИ 20–80 % (2p=0,003). Кумулятивная частота наступления смерти и тяжелой ХСН за 6 нед. в группе плацебо оказалась значимо выше, чем в группе зофеноприла (p=0,017). Развитие тяжелой ХСН в течение 6 нед. терапии в группе зофеноприла (0,4 %) наблюдалось существенно реже, чем в группе плацебо (4,0 %) (2p=0,006), со снижением ОР на 84 % – 95 %ДИ 33–97 % (2p=0,006).

За 1 год наблюдения в группе плацебо умерли 43 (15,8 %) пациента, тогда как в группе зофеноприла только 20 (7,9 %). При этом снижение ОР смерти

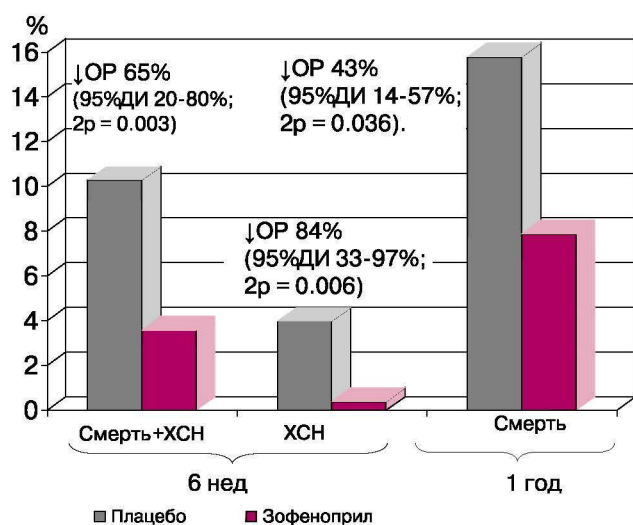


Рис. 2 Эффективность зофеноприла при ОКС↓ST.

составило 43 % – 95 %ДИ 14–57 % ($2p=0,036$).

Таким образом, результаты субисследования SMILE-1 являются первым свидетельством прогностически оправданного раннего назначения ИАПФ пациентам с ОКС↓ST.

Следует подчеркнуть, что уменьшение заболеваемости и смертности под влиянием зофеноприла не зависело от снижения систолического артериального давления (САД). Это позволяет предположить, что препарат обладает АД-независимыми механизмами кардио- и васкулопротекции, которые препятствуют расширению зоны ИМ [50], ослабляют неблагоприятные влияния нейрогуморальной активации [51], наблюдаемой у пациентов с ИМ, и ответственной за развитие вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции и ишемии миокарда [52].

Наряду с высокой клинической эффективностью при назначении в ранние сроки ИМ зофеноприл продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности. В исследовании SMILE-1, как ожидалось, гипотония развивалась чаще в группе пациентов, принимавших зофеноприл (17,1 % vs 8,9 % чем в группе плацебо ($p<0,001$)). Однако, по частоте случаев тяжелой гипотонии, потребовавшей отмены препарата, группы сравнения отличались незначительно (3,9 % vs 2,7 %).

Более подробно профиль переносимости терапии зофеноприлом был изучен в исследовании SMILE-2 [53], в котором проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности зофеноприла и лизиноприла – ИАПФ с принципиально различными физико-химическими свойствами, показателями фармакокинетики и фармакодинамики. Зофеноприл – пролекарственная форма ИАПФ, в молекуле которого содержится свободная сульфгидридная группа, его активный метаболит зофеноприлат отличается высокой липофильностью, оказывает антиокислительное действие и имеет сбалансированный клиренс (выводится через печень и почки). Длительность действия зофеноп-

рила больше, чем у каптоприла, но меньше, чем у лизиноприла, что создает более широкое поле для маневра при развитии побочных реакций. Лизиноприл является активной формой карбоксильного ИАПФ. В отличие от зофеноприла он не метаболизируется в организме, а полностью выводится почками в неизменном виде. Зофеноприл в основном действует на уровне ткани сердечно-сосудистой системы (т.е. с относительно мягким гемодинамическим эффектом), а лизиноприл (с выраженной гидрофильностью) больше влияет на циркулирующую РААС.

В это рандомизированное исследование были включены 1024 пациента с ОИМ, которым через 1,5–12 ч после завершения ТЛТ двойным слепым методом назначался зофеноприл или лизиноприл. Стартовая доза зофеноприла составила 7,5 мг 2 раза в сутки (целевая доза препарата – 30 мг 2 раза в сутки), а лизиноприла – 2,5 мг (целевая доза – 10 мг/сут.). Основной целью было сравнение частоты развития связанной с лекарственной терапией тяжелой гипотонии (САД<90 мм рт.ст.).

Период наблюдения составлял 6 недель. По истечении этого времени было установлено, что при сопоставимом влиянии на такие показатели как смертность, частота развития тяжелой ХСН, повторных ИМ и необходимости проведения процедур по реваскуляризации миокарда, случаи тяжелой артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов в группе зофеноприла встречались достоверно реже, чем в группе лизиноприла – 6,7 % vs 9,8 % ($2p=0,048$). Различия между двумя подходами становилось очевидным уже через 48 ч (3,2 vs 5,8 % ($p<0,041$)) и 5 дней – 4,4 vs 7,7 % ($p<0,033$) после рандомизации, что свидетельствует о предпочтительности использования зофеноприла в первые часы ИМ, когда риск гипотензивных реакций особенно велик.

Клиническое обоснование для назначения ИАПФ в постинфарктном периоде

По сводным данным исследований SAVE, TRACE и AIRE прием ИАПФ пациентами с явной или бессимптомной дисфункцией ЛЖ после ИМ в течение нескольких лет (в среднем 35 мес.) позволяет снизить общую смертность в среднем на 23–25 % [36]. Чем дольше продолжалось исследование, тем более выраженным было расхождение “кривых выживаемости” пациентов, принимавших и не принимавших ИАПФ, что служит достаточно веским основанием рекомендовать препараты этой группы для длительного применения.

Данные о профилактической эффективности ИАПФ у больных ИМ с нормальной систолической функцией ЛЖ, не столь однозначны. Как было показано выше, в исследованиях с ранним и кратковременным назначением ИАПФ, прежде всего зофеноприла, связано достоверное улучшение

долгосрочного прогноза, в т.ч. у больных без систолической дисфункции. В то же время в ряде исследований не удалось доказать пользы от применения ИАПФ у больных КБС без СН [54,55].

В крупном, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) [56] оценивали влияние периндоприла (до 8 мг/сут.) на смертность и частоту госпитализаций в связи с СН у 1252 больных в возрасте > 64 лет, у которых на 28 день ОИМ ФВ ЛЖ была > 40 %. Больные наблюдались в течение 1 года. Смертность к концу наблюдения оказалась одинаково низкой в обеих группах больных (6 %). Не было выявлено преимуществ периндоприла перед плацебо по влиянию на частоту госпитализации в связи с прогрессированием ХСН (4 % и 5 % соответственно). Единственное преимущество, связанное с назначением периндоприла, заключалось в способности препарата замедлять увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ — +0,7 vs +4,0 мл на плацебо ($p<0,001$). И этот эффект носил АД-зависимый характер, в отличие от эффектов зофеноприла в аналогичном субисследовании SMILE-1, т. к. АД оказалась наиболее значимым прогностическим фактором развития ремоделирования ЛЖ — отношение шансов=1,4 при 95 % ДИ 1,0–1,9 ($p=0,05$).

Полученные данные, во-первых, подтверждают целесообразность более раннего назначения ИАПФ категории больных повышенного риска, во-вторых, еще раз свидетельствуют о том, что при небольшом ИМ процессы дезадаптивного ремоделирования миокарда не оказывают решающего влияния на течение заболевания в постинфарктном периоде и, в-третьих, в очередной раз возвращают к проблеме первого выбора среди ИАПФ.

Во всех исследованиях с назначением ИАПФ после перенесенного ИМ при сохраненной систолической функции ЛЖ, положительные результаты, связанные с улучшением прогноза жизни пациентов, объясняются присущими этим препаратам свойствами сдерживать процессы ремоделирования сердца и сосудов, в т.ч. за счет улучшения ЭФ, что, предупреждает прогрессию атеротромбоза и уменьшает ишемию миокарда [39].

Для проверки этой гипотезы было предпринято многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование SMILE-3 (SMILE-ISCHEMIA), целью которого явилось изучение возможной роли зофеноприла как антиишемического препарата [57]. Согласно протоколу в него были включены 349 больных ОИМ с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВЛЖ > 40 %) через шесть нед. после ТЛТ и рандомизированы для лечения зофеноприлом в дозе 30–60 мг/сут. ($n=177$) или плацебо ($n=172$) в течение 6 мес. Дополнительными условиями для включения в исследование были: отсутствие проти-

вопоказаний для назначения ИАПФ, обязательный прием ИАПФ в течение 6 нед. перед рандомизацией, уровень САД > 100 мм рт.ст., отсутствие стенокардии или безболевой ишемии по данным ЭКГ, а также необходимости в проведении ЧКВ. Все пациенты получали стандартную терапию, включающую β -адреноблокаторы, статины, антиагреганты, при необходимости нитраты, антагонисты кальция, антикоагулянты.

Первичной конечной точкой считали “общую ишемическую нагрузку”, представляющую собой комбинированный показатель и определенный как возникновение одного из следующих событий:

- появление патологических отклонений на стандартной ЭКГ в 12 отведениях;
- появление смещений сегмента ST-T при 48-часовом мониторингировании ЭКГ;
- появление ишемических изменений на ЭКГ и/или стенокардии во время тредмил-теста (ТТ);
- развитие ПИМ;
- возникновение потребности в проведении реваскуляризации в связи с появлением стенокардии или любыми другими показаниями.

После исключения 15 пациентов из-за нарушения протокола, либо невозможности продолжения наблюдения, в анализе были использованы данные 334 участников (по 167 из каждой группы). По характеру сопутствующей терапии сравниваемые группы не отличались. Результаты анализа показали, что в группе плацебо первичная конечная точка была зарегистрирована в 35,9 % случаев, тогда как в группе зофеноприла лишь у 20,3 % больных ($p=0,001$). Лечение зофеноприлом привело к достоверному снижению частоты почти всех компонентов первичной конечной точки, таких как появление депрессии ST при 48-часовом мониторингировании ЭКГ — 10,7% vs 22,2 % в группе плацебо ($p=0,0027$) с достоверным уменьшением пиковой депрессии ST и ее средней продолжительности, новых случаев стенокардии — 3,3% vs 9,9 % в группе плацебо ($p=0,017$), депрессии сегмента ST — 9,9% vs 18,4 % ($p=0,024$) и значимой аритмии — 2,7% vs 7,2 % в группе плацебо ($p=0,048$) во время ТТ при сопоставимых показателях двойного произведения и АД на высоте нагрузки. По частоте развития ПИМ сравниваемые группы отличались недостоверно, что, вероятно, было связано с достоверно более частым проведением процедур реваскуляризации у больных, не получавших зофеноприл, и относительно небольшой продолжительностью наблюдения (рисунок 3).

Таким образом, в исследовании SMILE-ISCHEMIA получены убедительные клинические доказательства наличия у зофеноприла антиишемических свойств, что согласуется с результатами экспериментальных работ по изучению кардио-

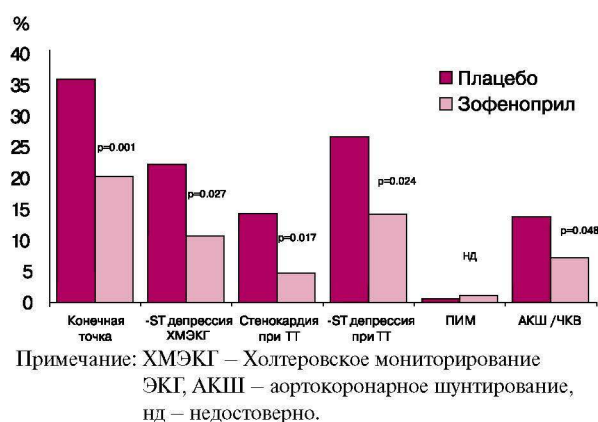


Рис. 3 Влияние зофеноприла на “общую ишемическую нагрузку” у больных, перенесших ИМ.

и васкулопротективного действия препарата. О прямых защитных эффектах зофеноприла свидетельствует и тот факт, что снижение “общей ишемической нагрузки” на фоне лечения препаратом было достигнуто при сопоставимой с группой плацебо динамике уровня АД и эхокардиографических показателей. В этой связи результаты исследования SMILE-ISCHEMIA являются достаточно уникальными, т. к. прежде в ключевых исследованиях EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) и HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) [58,59], доказавших необходимость применения ИАПФ при стабильной ишемической болезни сердца или ее высоком риске, положительные эффекты рамиприла и периндоприла были тесно связаны с их антигипертензивным действием, что затрудняло оценку клинической значимости прямых кардио- и васкулопротективных свойств ИАПФ.

Как свидетельствуют результаты доклинических исследований, в основе кардиопротективных эффектов зофеноприла лежат его антиоксидантная активность, связанная с наличием сульфгидрильной группы, и способность подавлять активность АПФ не только в крови, но в сердце, и сосудистой стенке благодаря высокой липофильности препарата. Может ли наличие SH-группы дать зофеноприлу преимущество перед другими ИАПФ в профилактике реперфузионных осложнений

у больных ОИМ? Ответ на этот вопрос предполагается получить в продолжающемся многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании ZAAMIS (Zofenopril After Acute Myocardial Infarction Study), в котором сравниваются протективные эффекты раннего (<6 ч) и позднего (>24 ч) назначения зофеноприла с эффектами лизиноприла у больных передним ОИМ, подвергнутых первичной ангиопластике.

Таким образом, в течение двух последних десятилетий крупные клинические исследования продемонстрировали значимость кардиопротективных и васкулопротективных свойств ИАПФ в обеспечении их эффективности у больных ИМ. Особенно важную роль при этом сыграли результаты масштабного, научно-исследовательского проекта SMILE с использованием зофеноприла, в рамках которого изучены различные аспекты применения ИАПФ у этой сложной категории пациентов. Полученные в ходе реализации этого проекта данные закрыли “бреш” между эффективностью тактик “отсроченного” и “раннего” назначения ИАПФ в остром периоде ИМ, повысив результативность последней за счет селективного подхода. Тем самым, были доказаны необходимость и безопасность ранней нейрогуморальной разгрузки как одного из механизмов кардиопротекции у больных передним ИМ без ТЛТ независимо от их возраста, глубины поражения миокарда, наличия или отсутствия АГ, СН. Доказана безопасность назначения зофеноприла у гемодинамически стабильных пациентов с ИМ, подвергнутых ТЛТ, при начале терапии с минимальных доз и не ранее 6 ч от начала болевого синдрома. И, наконец, в рамках проекта SMILE получено убедительное клиническое подтверждение способности зофеноприла оказывать антиишемическое действие (еще один ключевой механизм кардиопротекции) независимо от его антигипертензивных эффектов. Это является своеобразным доказательством наличия у препарата прямых васкулопротективных свойств, продемонстрированных в доклинических исследованиях, которые обусловлены его высокой липофильностью и антиоксидантной активностью.

Литература

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2003 update. Dallas, TX: American Heart Association, 2002.
2. Bata IR, Gregor RD, Eastwood BJ, Wolf HK. Trends in the incidence of acute myocardial infarction between 1984 and 1993 The Halifax County MONICA Project. Can J Cardiol 2000; 16: 589–95.
3. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. Eur Heart J 2000; 21: 1440–9.
4. Furman MI, Dauerman HL, GoLdberg RJ, et al. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and Long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. JACC 2001; 37: 1571–80.
5. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999; 281: 707–13.
6. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, et al. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. Heart 1998; 80: 40–4.
7. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. Eur Heart J 2005; 26: 18–26.

8. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction- executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. JACC 2004; 44: 671–719.
9. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians. JACC published online Dec 10, 2007; doi:10.1016/j.jacc.2007.10.001.
10. Bassand J-P, Hamm ChW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 1598–660.
11. Walsh JT, Botin PD, Howkins M, et al. Ventricular dilatation in the absence of ACE inhibitors: influence of haemodynamic and neurohormonal variables following myocardial infarction. Heart 1999; 81: 33–9.
12. Omland T, Aarsland T, Aakvaag A, et al. The effect of early converting enzyme inhibition on neurohumoral activation in acute myocardial infarction. Int J Cardiol 1993; 42: 37–45.
13. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Circulation 1998; 97: 1411–20.
14. Jackson EK. Renin and angiotensin. In: Hardman JG, Limbird LE, Editors. The pharmacological basis of therapeutics. 10th Ed. New York; 2001: pp. 809–41.
15. Zimmerman BG, Sybertz EJ, Wong PC. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. J Hypertens 1984; 2: 581–7.
16. Homig H, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. Circulation 1997; 95: 1115–8.
17. Linz W, Wohlfart P, Schoelkens BA, et al. Interactions among ACE, kinins and NO. Cardiovasc Res 1999; 43: 549–61.
18. Lipez-Sendyn J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25 (16): 1454–70.
19. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. Hypertension 2001; 37(4): 1047–52.
20. Chopra M, Beswick H, Clapperton M, et al. Antioxidant effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors: free radical and oxidant scavenging are sulfhydryl dependent, but lipid peroxidation is inhibited by both sulfhydryl- and nonsulfhydryl-containing ACE-inhibitors. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19: 330–40.
21. Frascarelli S, Ghelardoni S, Ronca-Testoni S, et al. Cardioprotective effect of zofenopril in perfused rat heart subjected to ischemia and reperfusion. J Cardiovasc Pharmacol 2004; 43: 294–9.
22. Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor Zofenopril. J Int Med Res 2005; 33(1): 42–54.
23. Grover GJ, Sleph PG, Dzwonczyk S, et al. Effects of different angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic isolated rat hearts: relationship between cardiac ACE inhibition and cardioprotection. J Pharmacol Exp Ther 1991; 257(3): 919–29.
24. Cushman DW, Wang FL, Fung WC, et al. Comparisons in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). Br J Clin Pharmacol 1989; 28(Suppl 2): 115S–30.
25. Cushman DW, Wang FL, Fung WC, et al. Differentiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors by their selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. Am J Hypertens 1989; 2(4): 294–306.
26. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. Eur J Pharmacol 2003; 482: 95–9.
27. Buikema H, Monnick SH, Tio RA, et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure. Br J Pharmacol 2000; 130(8): 1999–2007.
28. Brogelli L, Parenti A, Capaccioli S, et al. The angiotensin converting enzyme inhibitor zofenoprilat prevents endothelial cell apoptosis and promotes coronary angiogenesis in vitro. FASEB J 1999; 13: A528.
29. Napoli C, Sica V, de Nigris F, et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. Am Heart J 2004; 148: e5.
30. Liu X, Engelman RM, Rousou JA, et al. Attenuation of myocardial reperfusion injury by sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors. Cardiovasc Drug Ther 1992; 6: 437–43.
31. Ferrari R, Cargnoni A, Curello S, et al. Protection of the ischemic myocardium by the converting-enzyme inhibitor zofenopril: insight into its mechanism of action. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20: 694–704.
32. De Nigris F. Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduces susceptibility of plasma LDL to “in vitro” oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice. Int J Cardiol 2001; 81(2–3): 107–15.
33. 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. New Engl J Med 1992; 327(10): 669–77.
34. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. New Engl J Med 1995; 333: 1670–6.
35. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821–8.
36. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in heart failure or left-ventricular dysfunction: a systemic overview of data from individual patients. Lancet 2000; 355: 1575–81.
37. Latini R, Maggioni AP, Flather M, et al. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction: summary of evidence from clinical trials. Circulation 1995; 92: 3132–7.
38. Swedberg K, Held P, Kjeldhus J, et al. for the CONSENSUS II study group. Effects of an early administration of enalapril on mortality in patients with myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II. N Engl J Med 1992; 327: 678–84.
39. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 2202–12.
40. Renkin J, Hager D, Stoleru L, et al. Infarct size and local determine the benefit from ACE inhibition following reperfusion

- myocardial infarction. The SPIRIT study. *Circulation* 1994; 90(Suppl 1):1–386 (abstr).
41. Borghi C, Marino P, Cardini P, et al. Short- and long-term effects of early fosinopril administration in patients with acute myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis. *Am Heart J* 1998; 136: 213–25.
42. Kingma JH, Van Gilst WH, Peels CH, et al. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from CATS. *Eur Heart J* 1994; 15: 898–907.
43. 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 and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80–5.
44. 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.
45. 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(7): 665–72.
46. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E. Effects of the Early ACE-Inhibition in Diabetic Nonthrombolized Patients With Anterior Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1862–8.
47. Gruppo Italiano per la 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.
48. ISIS Collaborative Group. ISIS-4: randomised study of oral captopril in over 50,000 patients with suspected acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88(Suppl I): I-394.
49. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation Study. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 152(3): 470–7.
50. Froscarelli S, Ghelardoni S, Ronca-Testoni S, et al. Cardioprotective effect of zofenopril in perfused rat heart subjected to ischemia and reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 294–9.
51. Walsh JT, Botin PD, Howkins M, et al. Ventricular dilatation in the absence of ACE inhibitors: influence of haemodynamic and neurohormonal variables following myocardial infarction. *Heart* 1999; 81: 33–9.
52. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, et al. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1965–77.
53. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-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(1): 80–7.
54. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; 26: 1369–78.
55. Cleland JGF, Coleita AP, Lammiman M, et al. Clinical trials update from European Society of Cardiology meeting 2005: CARE-HF extension study, ESSENTIAL, CIBIS-III, S-ICD, ISSUE-2, STRI-DE-2, SOFA, IMAGINE, PREAMI, SIRIUS-II and ACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2005; 7–6: 1070–5.
56. Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. 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(66): 659–66.
57. Borghi C, Ambrosioni E. on behalf of the SMILE Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) ISCHEMIA study. *Am Heart J* 2007; 153(445): e7–14.
58. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
59. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.

Поступила 10/10–2008