

СРАВНЕНИЕ ТЕРАПИИ ЗОФЕНОПРИЛОМ И РАМИПРИЛОМ В СОЧЕТАНИИ С АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА – РЕЗУЛЬТАТЫ ЕВРОПЕЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ (SMILE-4)

Борджи К.¹, Амбросиони Е.¹, Ново С.², Винереану Д.³, Амбросио Дж.⁴ от имени Рабочей Группы исследования SMILE-4

Цель. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) широко используются для лечения пациентов с дисфункцией левого желудочка (ДЛЖ). Одновременное назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) способно отрицательно влиять на эффективность ИАПФ. Выраженность этого отрицательного эффекта может варьировать для различных ИАПФ.

Взаимодействие между АСК и двумя различающимися по своим фармакологическим характеристикам ИАПФ (зофеноприлом и рамиприлом) может оказывать различное влияние на выживаемость кардиологических больных.

Методы. В данном европейском многоцентровом рандомизированном, двойном слепом исследовании IIIb фазы, выполненном в параллельных группах, сравнивалась безопасность и эффективность зофеноприла (60 мг/сут) и рамиприла (10 мг/сут) в сочетании с АСК (100 мг/сут) у пациентов с ДЛЖ (клинические признаки сердечной недостаточности либо фракция выброса левого желудочка <45%) после острого инфаркта миокарда (ОИМ). Основной комбинированной конечной точкой являлась частота случаев смерти от сердечно-сосудистых причин либо госпитализации по сердечно-сосудистым причинам в течение 1 года.

Результаты. По результатам анализа данных в группах рандомизации (intention-to-treat), частота основной конечной точки была достоверно ниже в группе зофеноприла (n=365), чем в группе рамиприла (n=351) (отношение шансов (ОШ) 0,70; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,96; p=0,028), за счет меньшей частоты случаев госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,46–0,88; p=0,006). Показатели смертности в обеих группах терапии достоверно не различались (ОШ 1,51; 95% ДИ 0,70–

3,27; p=0,293). В течение годового периода наблюдения не было отмечено достоверного снижения уровней артериального давления. На протяжении всего исследования наблюдалось продолжающееся снижение уровней N-терминальной фракции мозгового натрийуретического пропептида, без достоверных различий между группами лечения. Доля пациентов с ухудшением функции почек была сопоставимой в обеих группах терапии в течение всего исследования. Показатели безопасности лечения были сходными в обеих группах.

Заключение. У пациентов с ДЛЖ после ОИМ эффективность зофеноприла в сочетании с АСК превосходила таковую для комбинации рамиприла и АСК. Данные результаты имеют важное клиническое значение для выбора ИАПФ при лечении больных с ДЛЖ либо клинически выраженной сердечной недостаточностью.

Адаптированный перевод из журнала

Clinical Cardiology 2012; in press doi: 10.1002/clc.22017

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 48-55

¹Отделение терапии, поликлиника S. Orsola, Университет Болоньи, Болонья, Италия; ²Отделение кардиологии, Университет Палермо, Палермо, Италия; ³Отделение кардиологии, Университетская и скорпомощная больница, Бухарест, Румыния; ⁴Отделение кардиологии, Университет Перуджи, Перуджа, Италия.

Введение

Комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и ацетилсалициловой кислоты (АСК) широко применяется для лечения больных с сочетанием сердечной недостаточности и коронарной болезни сердца [1]. В то же время, безопасность этой лекарственной комбинации вызывает определенные сомнения, поскольку оба ее компонента влияют на простагландин-медируемые патогенетические механизмы [2]. Вплоть до настоящего времени остается открытым вопрос о возможном нежелательном совместном действии АСК и ИАПФ на выживаемость кардиологических больных [1, 3–6]. Результаты ряда мета-анализов позволяют предположить, что взаимодействие двух препаратов носит антагонистический характер и приводит к ослаблению положительного влияния ИАПФ на показатели заболеваемости и смертности [7, 8].

Различия результатов исследований, изучающих эффекты комбинированной терапии ИАПФ и АСК, преимущественно носят ретроспективный (post hoc) характер и обусловлены отличиями в дизайне, выборе параметров эффективности, характеристиках участников исследования, критериях включения, типе и дозировке назначаемых препаратов [2]. Кроме того, степень взаимодействия с АСК может зависеть

от фармакологического профиля того или иного ИАПФ [9–12]. С учетом противоречивости доступных в настоящее время данных, в современных рекомендациях подчеркивается необходимость проведения новых проспективных исследований комбинированной терапии ИАПФ и АСК [13, 14].

Целью данного проспективного, двойного слепого рандомизированного исследования в параллельных группах было изучение эффективности и безопасности раннего назначения ИАПФ – зофеноприла либо рамиприла – в комбинации с АСК у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), осложненным систолической дисфункцией левого желудочка (ДЛЖ).

Методы

Участники исследования

В исследование включались мужчины и не беременные женщины в возрасте 18–85 лет с подтвержденным диагнозом инфаркта миокарда (с подъемом сегмента ST либо без подъема ST), который развился в течение предшествующих 24 часов. Терапия ОИМ могла включать тромболитический и/или консервативное медикаментозное лечение, но не первичную чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА). Критериями включения также явля-

лись клинические либо эхокардиографические признаки ДЛЖ: класс Killip >1, патологический III тон либо рентгенологические признаки застоя в сосудах малого круга кровообращения, и/или фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <45%. Протокол исследования был впоследствии изменен, допуская включение пациентов после ЧТКА или аортокоронарного шунтирования. Эти пациенты составляли большинство потенциальных участников исследования.

Основными критериями исключения были: тяжелая гипотензия (систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт. ст.), стеноз почечных артерий в анамнезе, выраженная патология сердечных клапанов, ранее начатое лечение ИАПФ, блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА) либо АСК, повышенная чувствительность к этим препаратам, перенесенный в предшествующие 3 месяца мозговой инсульт, почечная недостаточность (креатинин сыворотки >2,5 мг/дл), выраженное нарушение функции печени (сывороточные уровни трансаминаз в 3 раза выше верхней границы нормы), гематологические заболевания и другая клинически значимая сопутствующая патология. Антикоагулянтная терапия допускалась лишь в острой фазе инфаркта.

Дизайн исследования

В данное рандомизированное, двойное слепое исследование III фазы, выполненное в параллельных группах, вошли пациенты с ОИМ и ДЛЖ. Исследование было выполнено на базе 79 клинических центров в 8 странах Европы. Координаторами исследования являлись сотрудники кафедры внутренних болезней Университета Болоньи (Италия). Исследование было выполнено в соответствии с Руководством по надлежащей клинической практике и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами каждого участвующего центра. Перед включением в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Протокол исследования

Соответствующие критериям включения пациенты начинали исследование с 4-дневной открытой фазы терапии постепенно увеличивающимися дозами зофеноприла. Необходимость этой фазы была обусловлена этическими и регуляционными требованиями, с учетом ранее полученных данных об эффективности и безопасности зофеноприла у больных с передним ОИМ [15]. В первый и второй дни пациенты получали 7,5 мг зофеноприла два раза в сутки, а также 100 мг АСК однократно вечером. В третий и четвертый дни доза зофеноприла удваивалась (15 мг два раза в сутки), но доза АСК оставалась прежней. В пятый день больные рандомизировались (1:1,

с использованием единого компьютерного листа рандомизации) в отношении 12-месячной двойной слепой терапии зофеноприлом (30 мг два раза в сутки) и АСК (100 мг один раз в сутки), либо рамиприлом (5 мг два раза в сутки) и АСК (100 мг один раз в сутки). Первоначально дизайн исследования предполагал 4 варианта терапии, с использованием 2 различных доз АСК (100 и 325 мг один раз в сутки). Пациентам после первичной ЧТКА, принимавшим клопидогрель, не могли назначаться высокие дозы аспирина, согласно клиническим рекомендациям и результатам недавно выполненных исследований [16, 17]. По этой причине протокол исследования был изменен и более не предусматривал приема АСК в дозе 325 мг. Данная поправка к протоколу была одобрена этическими комитетами участвующих центров в апреле 2005 г. Ни одному из пациентов, включенных до апреля 2005 г., не была назначена АСК в дозе 325 мг.

Первый пациент был включен в исследование в марте 2005 г. Последний пациент завершил исследование в июле 2009 г. Таблетки зофеноприла и рамиприла для перорального приема не отличались по внешнему виду (метод *overencapsulation*). При развитии тяжелой гипотензии (САД <90 мм рт. ст.) либо иного клинически значимого нежелательного явления, терапия прекращалась, и пациент выбывал из исследования. Изучаемые препараты назначались совместно со стандартной рекомендуемой терапией ОИМ (за исключением иных ИАПФ, БРА, иных антиагрегантов, клопидогреля или тиклопидина). Сопутствующая долгосрочная антикоагулянтная терапия допускалась в острой фазе ИМ, по специальным показаниям, а также у больных, завершивших исследование. Пациенты обследовались при включении в исследование (первый клинический визит), при рандомизации (второй визит, через 5 дней после включения), а также спустя 1, 6 и 12 месяцев (третий, четвертый и пятый клинический визиты, соответственно). Уровни артериального давления и частоты сердечных сокращений измерялись на каждом визите до утреннего приема препаратов и при подозрении на гипотензию. Физикальное обследование, электрокардиография в 12 стандартных отведениях и лабораторное обследование (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи) выполнялись на первом клиническом визите. Лабораторное обследование повторялось на втором визите и по окончании исследования. Кроме того, на каждом визите выполнялись эхокардиография, анализ крови (централизованное определение уровней N-терминальной фракции мозгового натрийуретического пропептида, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)), оценка тяжести сопутствующей патологии, наличия побочных эффектов, сопутствующей медикаментозной терапии и приверженности приему изучаемых препаратов.

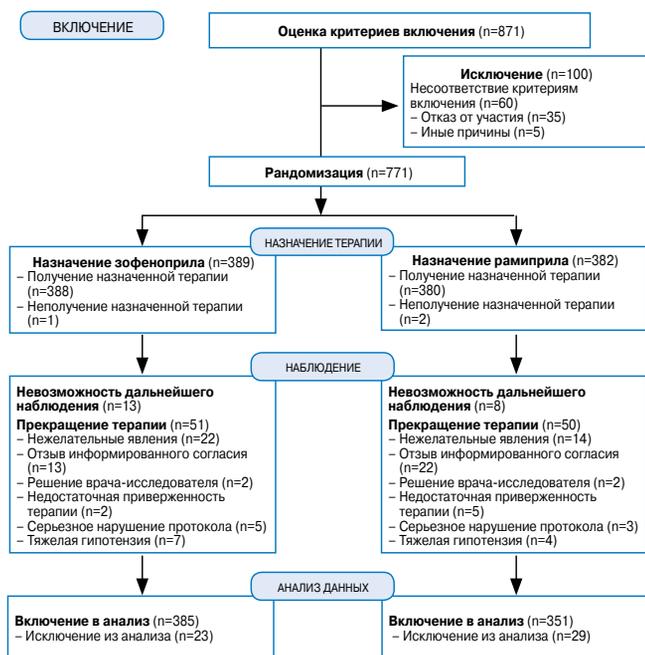


Рис. 1. Схема исследования. В анализ вошли данные больных, которые получили, как минимум, одну дозу изучаемых препаратов, и у которых показатели эффективности определялись, как минимум, однократно, даже в случае последующего нарушения протокола (анализ в группах рандомизации, intention-to-treat).

Статистический анализ

Основной комбинированной конечной точкой была сравнительная годовая частота случаев смерти от сердечно-сосудистых причин либо госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (застойная сердечная недостаточность, ОИМ, стенокардия, снижение ФВЛЖ на >15%) в группах зофеноприла и рамиприла. Дополнительными конечными точками были: частота госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, динамика показателей ФВЛЖ, плазменных уровней NT-proBNP и уровней артериального давления, общая частота не сердечно-сосудистых нежелательных явлений, тяжелой гипотензии и нарушения функции почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Cockcroft-Gault, на >15%). Основная и дополнительные конечные точки верифицировались независимым комитетом по оценке конечных точек и безопасности при непосредственном анализе медицинской документации слепым методом. Статистическая обработка и анализ данных выполнялись под руководством координаторов исследования.

В исследование планировалось включить 896 пациентов (448 в каждой группе терапии). Ожидаемая годовая частота клинических исходов составляла 15% для зофеноприла и 25% – для рамиприла. Размер выборки рассчитывался с помощью двустороннего теста хи-квадрат, для статистической силы

исследования 90% и уровня статистической значимости 5%. При частоте выбывания из исследования 25%, минимальное число участников с пригодными для анализа данными составляло 672 (336 в каждой группе терапии). Для зофеноприла ожидаемая частота клинических исходов основывалась на данных исследования SMILE-1 (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation group-1), в котором 6-недельная частота основных сердечно-сосудистых событий у 772 больных составила 10% [15]. Для рамиприла расчет ожидаемой частоты клинических исходов был основан на данных исследования AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), в котором 86% из 1104 участников принимали рамиприл 5 мг два раза в сутки, и частота клинических событий составила 28% [18].

Оценка конечных точек, отражающих эффективность терапии, выполнялась в группах рандомизации (intention-to-treat), т.е. у пациентов, которые получили, как минимум, одну дозу изучаемого препарата и у которых показатели эффективности определялись как минимум однократно, даже в случае последующего нарушения протокола или преждевременного прекращения участия в исследовании.

Исходные характеристики пациентов в группах зофеноприла и рамиприла сравнивались с помощью критерия хи-квадрат для категориальных переменных и *t*-критерия Стьюдента для непрерывных переменных. Различия показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности между группами терапии сравнивались с использованием модели логистической регрессии, путем расчета отношения шансов (ОШ) и соответствующих 95% доверительных интервалов (ДИ). С целью учета возможного влияния факторов-конфаундеров, выполнялась стандартизация по возрасту, полу, уровням СКФ, NT-proBNP и частоты сердечных сокращений, классу по Killip, выполнению реваскуляризации, наличию сахарного диабета, метаболического синдрома, гиперхолестеринемии, снижению уровней липопротеидов высокой плотности и подъема сегмента ST. Межгрупповые сравнения выполнялись с использованием критериев хи-квадрат и Мантеля-Гензеля. Сравнение кривых Каплана-Майера, отражающих время до регистрации того или иного клинического исхода, выполнялось с помощью лог-рангового теста.

Все значения *p* рассчитывались для двусторонних сравнений. Различия считались статистически достоверными при значениях *p*<0,05.

Результаты

Участники исследования

В целом, в исследование был включен 871 пациент. Рандомизация была выполнена у 771 больного (389 в группе зофеноприла и 382 в группе рамиприла) (рис. 1). Среди рандомизированных участников

Таблица 1

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов в группах рандомизации (N=716)

Признаки	Группа зофеноприла (n=365)	Группа рамиприла (n=351)
Средний возраст ± СО, лет	61±11	61±11
Пол, n (%)		
мужчины	268 (73)	276 (79)
женщины	97 (27)	75 (21)
Средний ИМТ ± СО, кг/м ²	28±4	28±4
Сахарный диабет, n (%)	68 (19)	63 (18)
Леченная гиперхолестеринемия, n (%)	68 (19)	72 (21)
Леченная гипертензия, n (%)	237 (65)	200 (57)
Сопутствующая терапия, n (%)		
ингибиторы АПФ	13 (4)	3 (1)
блокаторы рецепторов ангиотензина II	4 (1)	1 (1)
β-блокаторы	199 (55)	177 (50)
α-блокаторы	24 (7)	28 (8)
антагонисты кальция	8 (2)	13 (4)
диуретики	73 (20)	74 (21)
дигоксин	-	3 (1)
нитраты	128 (35)	117 (33)
антиаритмические средства	14 (4)	9 (3)
статины	217 (59)	200 (57)
иные гипоплипидемические средства	15 (4)	17 (5)
иные сердечно-сосудистые средства	47 (13)	32 (9)
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (2)	2 (1)
Окклюзионное поражение периферических артерий, n (%)	17 (5)	18 (5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	72 (20)	61 (18)
Стенокардия, n (%)	140 (39)	123 (35)
ЧТКА в анамнезе, n (%)	26 (7)	13 (4)
АКШ в анамнезе, n (%)	6 (2)	6 (2)
Застойная сердечная недостаточность, n (%)	24 (7)	25 (7)
Класс по Killip при поступлении, n (%)		
I	116 (31)	120 (34)
II–IV	249 (69)	231 (66)
Локализация инфаркта (%)		
передняя	198 (54)	185 (53)
задняя	33 (9)	21 (6)
латеральная	26 (7)	26 (7)
заднее-нижняя	67 (18)	70 (20)
иная	40 (11)	49 (14)
ЧТКА на этапе включения, n (%)	115 (32)	109 (31)
Тромболизис на этапе включения, n (%)	141 (39)	134 (38)
Характер тромболитической терапии, n (%)		
стрептокиназа	56 (15)	60 (17)
альтеплаза	22 (6)	18 (5)
тенектеплаза	42 (12)	36 (10)
ретеплаза	9 (2)	6 (2)
иное	12 (3)	14 (4)
Средняя СКФ ± СО, мл/мин	85±32	89±34
Медианный уровень NT-proBNP (25–95-й процентиля), пг/мл	1118 (448–2514)	1114 (521–2342)
Средняя ФВЛЖ ± СО, %	42±8	43±7
ФВЛЖ ≤40%, n (%)	151 (41)	111 (32)
Среднее САД ± СО, мм рт. ст.	139±24	140±24
Среднее ДАД ± СО, мм рт. ст.	83±14	83±13
Средняя ЧСС ± СО, уд/мин	81±17	79±16

Сокращения: АКШ – аортокоронарное шунтирование; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (рассчитанная по формуле Cockcroft-Gault); СО – стандартное отклонение; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide – N-терминальная фракция мозгового натрийуретического пропептида.

64 больных из группы зофеноприла (17%) и 58 пациентов из группы рамиприла (15%) досрочно прекратили участие в исследовании. Таким образом, доля выбывших участников была менее ожидаемой (25%). Число пациентов, которые могли быть включены в анализ данных в группах рандомизации (intention-to-treat), составило 716: 365 больных получали зофеноприл (60 мг/сут), и 351 больной принимал рамиприл (10 мг/сут). Приверженность терапии (прием ≥75% назначаемой дозы препарата) была высокой и сопоставимой в группах лечения (96% для зофеноприла, 96% для рамиприла, 97% для зофеноприла и АСК, 96% для рамиприла и АСК).

Группы рандомизации не различались по исходным демографическим и клиническим характеристикам за исключением доли пациентов с гипертензией ($p=0,033$), ЧТКА в анамнезе ($p=0,044$) и ФВЛЖ <40% ($p=0,009$) (табл. 1).

Основная конечная точка

В течение 12 месяцев двойной слепой рандомизированной терапии число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин либо госпитализации по сердечно-сосудистым причинам составило 128 в группе рамиприла (n=351; 37%) и 105 в группе зофеноприла (n=365; 29%) (рис. 2 А). Лечение зофеноприлом ассоциировалось со статистически значимым ($p=0,028$) снижением частоты комбинированной конечной точки на 30% (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,51–0,96). Этот показатель существенно не изменился после стандартизации (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,49–0,95; $p=0,024$). Распределение частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий по группам рандомизации представлено в таблице 2.

Дополнительные конечные точки

Частота госпитализации по сердечно-сосудистым причинам у больных, принимавших зофеноприл (88/365, 24%), была на 35% ниже, чем у пациентов из группы рамиприла (117/351, 33%). Это различие было статистически значимым (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,46–0,88; $p=0,006$) (рис. 2 В). Стандартизованное ОШ составило 0,65 (95% ДИ 0,46–0,91; $p=0,012$).

Кумулятивная частота случаев смерти от сердечно-сосудистых причин в течение одного года наблюдения достоверно не различалась для групп рамиприла (11 случаев, 3%) и зофеноприла (17 случаев, 5%) (ОШ 1,51; 95% ДИ 0,70–3,27; $p=0,293$). Стандартизованный риск сердечно-сосудистой смерти был несколько ниже, чем не стандартизованный (ОШ 1,18; 95% ДИ 0,51–2,70; $p=0,704$).

Исходные уровни САД и диастолического артериального давления (ДАД) снизились в обеих группах терапии, составив к концу исследования 126,1±16,5/75,4±9,9 мм рт. ст. в группе зофеноприла и 125,6±14,0/75,0±9,0 мм рт. ст. в группе рамиприла

Таблица 2

Абсолютная и относительная (%) частота причин сердечно-сосудистой смерти и потребовавших госпитализации основных сердечно-сосудистых событий в группах рандомизации (N=716)

	Группа зофеноприла (n=365), N (%)	Группа рамиприла (n=351), N (%)
Сердечно-сосудистая смерть		
Застойная сердечная недостаточность	4 (1,1)	2 (0,6)
Острый инфаркт миокарда	6 (1,6)	1 (0,3)
Внезапная смерть	6 (1,6)	6 (1,7)
Разрыв миокарда	1 (0,3)	1 (0,3)
Инсульт	-	1 (0,3)
Все причины	17 (4,7)	11 (3,1)
Основные сердечно-сосудистые события, потребовавшие госпитализации		
Застойная сердечная недостаточность	4 (1,1)	7 (2,0)
Острый инфаркт миокарда	13 (3,6)	16 (4,6)
Стенокардия	20 (5,5)	22 (6,3)
Снижение фракции выброса левого желудочка на >15%	15 (4,1)	28 (8,0)
Реваскуляризация	25 (6,8)	32 (9,1)
Иные причины	11 (3,0)	12 (3,4)
Все причины	88 (24,1)	117 (33,3)

($p=0,685$ и $0,604$, соответственно). Уровни NT-proBNP снижались на протяжении всего периода наблюдения, и по окончании исследования достоверно не различались ($p=0,465$) между группами зофеноприла (медиана и 25–95-й перцентили 264 и 98,5–677,0 пг/мл, соответственно) и рамиприла (189,0 и 77,5–459,8 пг/мл, соответственно). Улучшение показателей ФВЛЖ (увеличение на $\geq 5\%$) к концу исследования наблюдалось у 65% больных, принимавших зофеноприл и у 65% получавших рамиприл ($p=0,862$). Доля участников с ухудшением функции почек была сопоставимой в группах зофеноприла и рамиприла (20% и 23%, соответственно; $p=0,452$).

На протяжении периода наблюдения 96% больных из группы зофеноприла и 94% пациентов из группы рамиприла принимали дополнительные сердечно-сосудистые лекарственные средства. Наиболее часто принимаемыми препаратами были гипополипидемические средства (88% и 90%, соответственно), за которыми следовали β -блокаторы (76% и 72%), нитраты (55% и 54%), диуретики (44% и 40%), антагонисты кальция (13% и 11%), антиаритмические средства (7% и 8%), БРА (4% и 3%), сердечные гликозиды (3% и 2%), а также иные сердечно-сосудистые лекарственные средства (28% и 26%, соответственно).

Безопасность

Оценка частоты не сердечно-сосудистых нежелательных явлений была выполнена у 768 пациентов (388 из группы зофеноприла и 380 из группы рамиприла).

В целом, 352 больных (46%) сообщили о развитии 784 нежелательных явлений (180 пациентов и 395 нежелательных явлений в группе зофеноприла, 172 пациента и 389 нежелательных явлений в группе рамиприла). Большинство нежелательных явлений были слабо или умеренно выраженными (83%); 44% были расценены как серьезные. Сто двадцать восемь больных (17%) досрочно прекратили участие в исследовании вследствие развития нежелательных явлений (66 в группе зофеноприла и 62 в группе рамиприла).

У 43 больных развились нежелательные явления ($n=48$), расцененные как связанные с приемом изучаемых препаратов. Наиболее частыми из этих нежелательных явлений были кашель, гипотензия, астения и головокружение. Случаи желудочно-кишечного кровотечения либо язвенного поражения желудочно-кишечного тракта вследствие сопутствующего приема АСК, были зарегистрированы у 6 пациентов.

Группы лечения достоверно не различались по частоте и характеру не сердечно-сосудистых нежелательных явлений.

Обсуждение

Согласно результатам данного исследования, зофеноприл достоверно более эффективен, чем рамиприл, в отношении снижения годового риска смерти либо госпитализации. Этот положительный эффект преимущественно обусловлен снижением частоты госпитализации по сердечно-сосудистым причинам; риск смерти от сердечно-сосудистых причин был сходным в обеих группах терапии.

Следует отметить, что снижение риска основных сердечно-сосудистых событий в исследовании SMILE-4, в котором ИАПФ назначались совместно с АСК, было сопоставимым со снижением риска, отмеченным в ранее выполненных исследованиях SMILE. В частности, по сравнению с 1956 участниками из группы контроля, среди 1942 получавших зофеноприл пациентов снижение риска основных сердечно-сосудистых событий при раннем назначении зофеноприла достигало 29% (30% в исследовании SMILE-4) [15, 19, 20].

Эффективность рамиприла была ранее изучена в проспективном исследовании AIRE [18], включавшем 2006 пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного ОИМ. На 2–9-й день от развития ОИМ больным назначались рамиприл либо плацебо; средняя продолжительность терапии составила 15 месяцев. По окончании периода наблюдения приблизительно 86% больных принимали рамиприл в дозе 5 мг два раза в сутки. Среди пациентов, рандомизированных в группу рамиприла, показатели общей смертности и частоты основных сердечно-сосудистых событий были на 27% и 19%, соответственно, ниже, чем

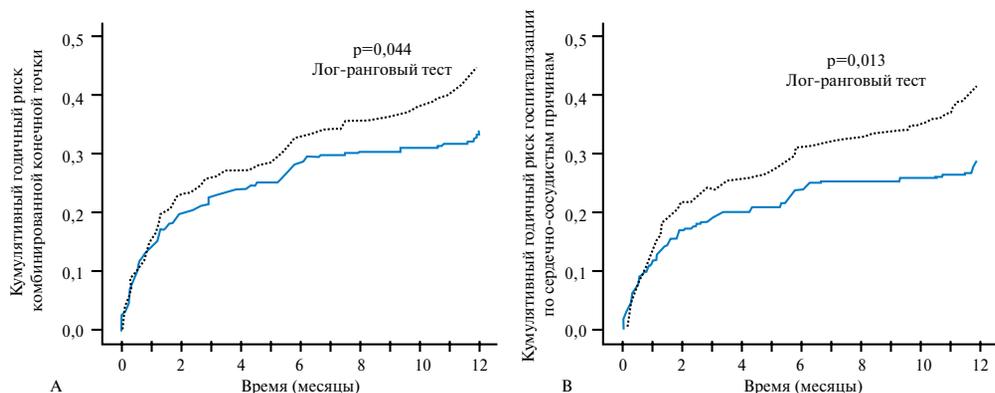


Рис. 2. Частота основной комбинированной конечной точки (случаи смерти от сердечно-сосудистых причин либо госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, включая застойную сердечную недостаточность, острый инфаркт миокарда, стенокардию либо снижение фракции выброса левого желудочка на >15%) (А) и случаев госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (В) на фоне годичной терапии зофеноприлом и ацетилсалициловой кислотой (АСК) (непрерывные линии; n=365), либо рамиприлом и АСК (пунктирные линии; n=351). Представлены результаты анализа данных в группах рандомизации (intention-to-treat). Значения p представлены для лог-рангового теста.

в группе плацебо. По окончании исследования относительный риск смерти у получавших рамиприл больных был на 37% ниже, чем в группе плацебо. Среди пациентов, принимавших рамиприл и аспирин на этапе рандомизации, этот риск был ниже на 22%. К сожалению, различия между двумя подгруппами терапии не достигали статистической значимости. Это было обусловлено относительно небольшой долей участников, не принимавших аспирин на этапе рандомизации (22%), а также допустимой, но не учитывавшейся при анализе данных возможностью приема аспирина после рандомизации.

Вплоть до настоящего времени остается открытым вопрос о возможном отрицательном влиянии аспирина на эффективность ИАПФ у пациентов с коронарной болезнью сердца или сердечной недостаточностью [2, 5]. Большинство ранее выполненных исследований представляли собой ретроспективный анализ данных либо использовали «мягкие» (гемодинамические) конечные точки. За исключением одного тщательно спланированного и выполненного мета-анализа [7] и обобщенного анализа данных 3 крупных рандомизированных клинических испытаний [8], ранее выполненные исследования не предоставили убедительных доказательств клинически значимого взаимодействия ИАПФ и аспирина, либо оснований для противопоказания совместного назначения этих препаратов [1, 3, 6, 7, 21]. По-видимому, различия в клинической эффективности тех или иных ИАПФ в сочетании с АСК обусловлены различиями фармакологических свойств отдельных представителей класса ИАПФ. Согласно экспериментальным данным, полученным на лабораторных животных, сульфгидрильные ИАПФ (например, каптоприл и зофеноприл) сохраняют кардио- и вазопротективный эффект даже в присутствии ингибиторов циклооксигеназы [9, 12]. В то же время, для эналаприла [9], рамиприла [10, 11] и лизиноприла [22]

не было отмечено аналогичного сохранения протективного эффекта. Кроме того, непосредственное сравнение зофеноприла и рамиприла продемонстрировало, что у получавших зофеноприлат животных было в меньшей степени выражено накопление брадикинина и простагландинов в легочной ткани [23, 24]. Таким образом, кардиопротективное действие сульфгидрильных ИАПФ может быть лишь частично связано с простагландин-медируемым механизмом, на который влияют индометацин и АСК. Это предположение подтверждают результаты исследования VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) [19, 25], в котором годовая частота случаев смерти от сердечно-сосудистых причин в группе каптоприла (25%) была сопоставимой с частотой основной конечной точки в нашем исследовании (29%). В исследовании VALIANT 92% участников принимали аспирин либо иные антиагреганты [26].

В нашем исследовании частота нежелательных явлений была сопоставимой в группах зофеноприла и рамиприла. Профиль переносимости обоих препаратов был сходным с таковым в ранее выполненных клинических исследованиях у пациентов после ОИМ [15, 18].

Следует отметить, что наше исследование имело целый ряд ограничений. Прежде всего, доза АСК (100 мг один раз в сутки) могла быть недостаточной для обнаружения явного положительного эффекта либо для подтверждения лекарственного взаимодействия между АСК и ИАПФ. В то же время известно, что минимальная эффективная и безопасная суточная доза аспирина, используемая для долгосрочной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска, составляет 75–100 мг [16, 26]. Назначение более высокой дозы АСК не представлялось возможным, поскольку пациенты после ЧТКА могли дополнительно получать клопидогрель или тиклопидин. С учетом имеющейся дока-

зательной базы и в согласии с современными клиническими рекомендациями, при одновременном приеме этих препаратов нежелательно назначение аспирина в дозе более 100 мг/сут [16, 17]. Во-вторых, нельзя исключить возможность того, что при использовании более низких или более высоких доз АСК (например, 75 мг или 300 мг) могли быть получены иные результаты в отношении влияния изучаемых препаратов на частоту развития конечных точек. В-третьих, на этапе включения в исследование ЧТКА или тромболизис были выполнены у приблизительно одной трети пациентов. Тем не менее, одинаковое распределение этих больных по группам рандомизации сводило к минимуму вероятность систематической ошибки. В-четвертых, преимущества терапии зофеноприлом, по сравнению с рамиприлом, могли быть частично обусловлены тем фактом, что на этапе включения все пациенты получали зофеноприл. Следует подчеркнуть, что исходное назначение зофеноприла всем участникам было этически обоснованным, поскольку ранее полученные результаты исследований SMILE убедительно продемонстрировали улучшение прогноза при назначении зофеноприла в ранней фазе ОИМ; для рамиприла аналогичных результатов получено не было [15, 18]. В-пятых, снижение частоты основной комбинированной конечной точки хотя и было статистически значимым, но преимущественно объяснялось снижением частоты случаев госпитализации на 35% в группе зофеноприла. Показатели смертности в обеих группах лечения достоверно не различались, по-видимому, вследствие относительно короткого периода наблюдения. В-шестых, исходное распределение ряда прогностически важных факторов различалось в группах зофеноприла и рамиприла. Тем не менее, стандартизация по этим признакам существенно не повлияла на результаты логистического регрессионного анализа. В-седьмых, мы не оценивали показатели функции тромбоцитов и не изучали возможные фармакологические механизмы, лежащие в основе взаимодействия АСК и ИАПФ. Изучение этих вопро-

сов, не входившее в наши задачи, должно стать предметом будущих исследований. Наконец, важно отметить, что в нашем исследовании отсутствовала группа контроля, получавшая ИАПФ без АСК, а также группа контроля, не получавшая активного лечения.

Заключение

Согласно результатам исследования SMILE-4, АСК может в различной степени влиять на клиническую эффективность отдельных представителей класса ИАПФ. В частности, зофеноприл более эффективно, чем рамиприл, снижал риск основных сердечно-сосудистых событий в течение годичного периода наблюдения.

Благодарность

Авторы выражают благодарность д-ру Stefano Omboni за неоценимый вклад в подготовку данной рукописи.

Регистрационные данные исследования: код EudraCT 2004–001150–88 (www.clinicaltrialsregister.eu); код Итальянского Министерства здравоохранения: GUID OTT_III_2004_001 (<https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it>).

Данная научная работа была выполнена при поддержке Menarini International Operations Luxembourg S.A., Laboratori Guidotti S.p.A. и Istituto Lusofarmaco d'Italia S.p.A., в виде неограниченного исследовательского гранта. Спонсоры не комментировали и не оказывали влияния на методы исследования, протокол, анализ данных и отчет о проведении исследования.

Д-р Claudio Borghi является акционером компаний Abbott USA и BMS USA. Он также предоставлял консультационные услуги компаниям Boehringer Ingelheim и Menarini International.

Авторы заявляют об отсутствии иных источников финансирования, финансовых отношений либо конфликта интересов.

Приложение: Рабочая Группа исследования SMILE-4

Координаторы

E. Ambrosioni (Bologna), C. Borghi (Bologna)

Клинические центры, принимавшие участие в исследовании

Греция: Dimitrios Alexopolulus, Ioannis Nanas; Италия: Marco Agrusta, Antonio Barsotti, Serena Bergerone, Luigi Caliendo, Pio Caso, Antonio Castello, Domenico Cianflone, Tommaso Cipolla, Gaetano De Ferrari, Giuseppe De Nittis, Livio Dei Cas, Paolo Di Pasquale, Rosario Evola, Luciano Fattore, Raffaele Ferrante, Antonio Fiscella, Achille Gaspardone,

Giuseppe Ielasi, Niccolò Marchionni, Giancarlo Marenzi, Filippo Marte, Federico Miccoli, Patrizia Noussan, Salvatore Novo, Mario Orlandi, Giancarlo Piovaccari, Maurizio Porcu, Patrizia Presbitero, Antonio Raviele, Emiliano Renaldini, Jorge Uriarte Salerno, Giovanni Storti, Corrado Tamburino, Pierfranco Terrosu, Roberto Testa, Rita Trincherо, Bernardino Tuccillo, Ludovico Vasquez, Giovanni Quinto Villani; Португалия: Mario Garcia Alvés, Aurora Andrade, Silva Cardoso, José Ildio Moreira; Румыния: Georgescu Catalina Arsenescu, Mircea Cinteza, Maria Dorobantu, Dominic Ionescu, Ioan

Manitiu, Florin Ortan, Calin Pop, Mariana Radoi, Dragos Vinereanu; Россия: Yuriy Alexandrovich Vasyuk, Victor Avenirovitch Kostenko, Yuriy Borisovich Karpov, Vira Iosifovna Tseluiko, Abram Lvovich Syrkin, Boris Mikhailovich Goloschekin, Evgeniy Mikhaylovich Nifontov, Sergey Nikolaevich Tereschenko, Natalia Nikolaevna Burova, Konstantin Nikolayevich Zrazhevsky, Grigory Pavlovich Arutuynov, Valentin Sergeevich Moiseev, Leonid Victorovich Rudenko, Alexander Yurievich Vishnevsky; Испания: Diaz De La Yera, Fernández Romero; Турция: Cevat Kirma, Kaykcioglu Meral, Abdurrahman Oğuzhan, Dilek Ural

Komsuoglu; Украина: Olena Ankindinovna Koval, Alexan Nikolaevich Parkhomenko, Igor Petrovich Vakalyuk, Mykola Tihonovich Vatutin, Valerii Vladimirovich Batushkin.

Независимый комитет по оценке конечных точек и безопасности

G. Ambrosio (Perugia), A. Mugelli (Florence), F. Mascagni (Florence)

Статистик

G. Boissard (Milan)

Литература

- Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al.; ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet*. 2002; 360:1037–1043.
- Mahe I, Meune C, Diemer M, et al. Interaction between aspirin and ACE inhibitors in patients with heart failure. *Drug Saf*. 2001; 24:167–182.
- Olson KL. Combined aspirin/ACE inhibitor treatment for CHF. *Ann Pharmacother*. 2001; 35:1653–1658.
- Cleland JG. Is aspirin “the weakest link” in cardiovascular prophylaxis? The surprising lack of evidence supporting the use of aspirin for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002; 44:275–292.
- Stys T, Lawson WE, Smaldone GC, et al. Does aspirin attenuate the beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure? *Arch Intern Med*. 2000; 160:1409–1413.
- Harjai KJ, Solis S, Prasad A, et al. Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure. *Int J Cardiol*. 2003; 88:207–214.
- Takkouche B, Etminan M, Caamano F, et al. Interaction between aspirin and ACE Inhibitors: resolving discrepancies using a metaanalysis. *Drug Saf*. 2002; 25:373–378.
- Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006; 368:581–588.
- Przyklenk K, Kloner RA. Angiotensin converting enzyme inhibitors improve contractile function of stunned myocardium by different mechanisms of action. *Am Heart J*. 1991; 121:1319–1330.
- Ehring T, Baumgart D, Krajcar M, et al. Attenuation of myocardial stunning by the ACE inhibitor ramiprilat through a signal cascade of bradykinin and prostaglandins but not nitric oxide. *Circulation*. 1994; 90:1368–1385.
- Jin ZQ, Chen X. Pretreatment with ramiprilat induces cardioprotection against free radical injury in guinea-pig isolated heart: involvement of bradykinin, protein kinase C and prostaglandins. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000; 27:257–262.
- Zhu BQ, Sievers RE, Browne AE, et al. Comparative effects of aspirin with ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker on myocardial infarction and vascular function. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2003; 4:31–37.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008; 29:2388–2442.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: e1–e90.
- Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. 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*. 1995; 332:80–85.
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25:166–181.
- Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003; 108:1682–1687.
- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993; 342:821–828.
- Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Longterm Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Longterm Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J*. 2003; 145:80–87.
- Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Longterm Evaluation 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–e14.
- Guazzi M, Brambilla R, Reina G, et al. Aspirin-angiotensin-converting enzyme inhibitor coadministration and mortality in patients with heart failure: a dose-related adverse effect of aspirin. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1574–1579.
- Dubey K, Balani DK, Tripathi CB, et al. Adverse interactions of rofecoxib with lisinopril in spontaneously hypertensive rats. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005; 43:361–373.
- Cialdai C, Giuliani S, Valenti C, et al. Differences between zofenopril and ramipril, two ACE inhibitors, on cough induced by citric acid in guinea pigs: role of bradykinin and PGE2. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2010; 382:455–461.
- Mutolo D, Bongianini F, Evangelista S, et al. Effects of zofenopril and ramipril on cough reflex responses in anesthetized and awake rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010; 15:384–392.
- White HD, Aylward PE, Huang Z, et al.; VALIANT Investigators. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation*. 2005; 112:3391–3399.
- Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005; 353:2373–2383.