

УДК 615.1:339.188

О.М. БАРНА<sup>1</sup>, д. мед. н., професор; П.І. ЛОГОЙДА<sup>2</sup>, Р.М. МАЦЮК<sup>2</sup>, М.О. ОДИНЕЦЬ<sup>3</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ;<sup>2</sup>Управління медичних послуг та реабілітації ДАХК «Артем», Київ;<sup>3</sup>КНП ЦПМСД №1 Оболонського району міста Києва/

## Рання терапія із застосуванням зофеноприлу та раміприлу в поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою після гострого інфаркту міокарда: довгострокові переваги зофеноприлу

### Резюме

Сумісний прийом інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та ацетилсаліцилової кислоти хворими, які перенесли гострий інфаркт міокарда, дозволяє покращити прогноз захворювання, зменшити імовірність виникнення серцево-судинних подій впродовж тривалого часу. Застосування зофеноприлу викликає особливий інтерес, оскільки в більшості клінічних досліджень він показав максимальну ефективність та більший вплив на подальший перебіг ішемічної хвороби серця порівняно з іншими представниками групи інгібіторів АПФ. Одним із таких досліджень було SMILE-4 (Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study). Пацієнти, які брали участь у цьому дослідженні, підлягали подальшому спостереженню протягом 9 років. Після завершення терміну спостереження було виявлено, що зофеноприл порівняно з раміприлом, при поєднаному призначенні з ацетилсаліциловою кислотою сприяє кращій виживаності пацієнтів та зменшенню ризику госпіталізації з приводу серцево-судинних подій.

**Ключові слова:** зофеноприл, інфаркт міокарда, прогноз

Відомо, що у хворих із серцевою недостатністю ацетилсаліцилова кислота (АСК) в дозі 80–100 мг використовується для зменшення ризику атеротромбозу. Така доза не впливає на гемодинаміку, а також на роботу нейрогуморальної системи або роботу нирок. Ацетилсаліцилова кислота попереджає синтез тромбоксану А<sub>2</sub> тромбоцитами і зменшує вироблення простагландину циклооксигеназою в судинному ендотелії.

За сучасними рекомендаціями в ранній фазі розвитку гострого інфаркту міокарда рекомендовано призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), оскільки саме вони мають вплив на ренін-ангіотензинову систему. Крім цього, представники цієї групи забезпечують утворення простагландину шляхом розщеплення брадикініну. Саме тому існують певні побоювання лікарів щодо одночасного призначення інгібіторів АПФ з ацетилсаліциловою кислотою, оскільки може виникнути антагонізм між представниками цих груп за рахунок пригнічення вироблення простагландину ацетилсаліциловою кислотою. Ці ризики вимагають додаткових досліджень одночасного тривалого призначення АСК та інгібіторів АПФ у хворих на гострий інфаркт міокарда.

Дослідження SMILE-4, що було проведено в 2005–2009 роках, мало на меті виявлення ефективності та безпечності раннього призначення зофеноприлу або раміприлу в поєднанні з АСК у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, ускладненим систолічною дисфункцією лівого шлуночка (добова доза АСК становила 100 мг). Воно було рандомізованим подвійним сліпим мультицентровим з вивченням паралельних груп. В дослідженні SMILE-4 було вивчено вплив двох різних представників групи інгібіторів АПФ: зофеноприлу

(інгібітор АПФ, що містить дві SH групи) та раміприлу (інгібітор АПФ з СООН групою) з метою виявлення різниці їх клінічної ефективності в умовах одночасного застосування з АСК. Кількість пацієнтів становила 716:365, із них лікувалися зофеноприлом та 351 раміприлом.

В перші 2 дні всі вони отримували лікування саме зофеноприлом (перорально у вигляді таблеток в дозі 7,5 мг двічі на добу), оскільки згідно з інструкцією тільки зофеноприл та лізиноприл можуть застосовуватися з першої доби гострого інфаркту міокарда. Паралельно всі пацієнти отримували АСК в дозі 100 мг на добу (ввечорі). Низькі дози АСК в гострий період інфаркту міокарда застосовувалися в зв'язку з тим, що всім хворим після проведення ревазуляризації міокарда призначався клопідогрель, який не може застосовуватися одночасно з високими дозами АСК згідно з рекомендаціями та результатами останніх досліджень. На 3-й та 4-й день доза зофеноприлу подвоювалася: хворі отримували по 15 мг двічі на добу, доза АСК залишалася тією ж – 100 мг.

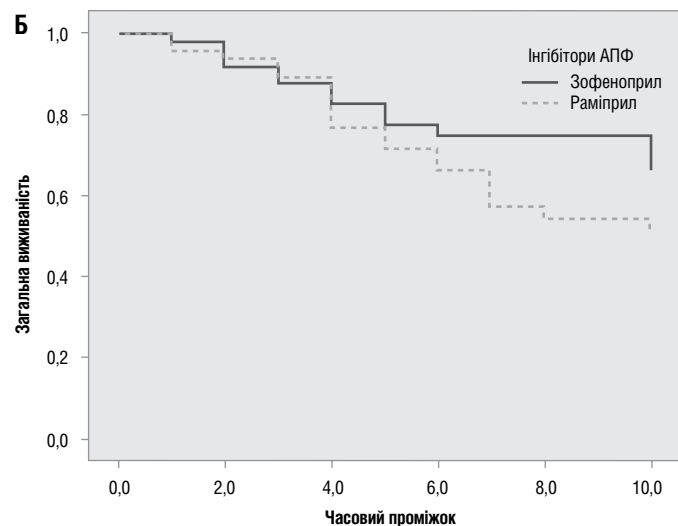
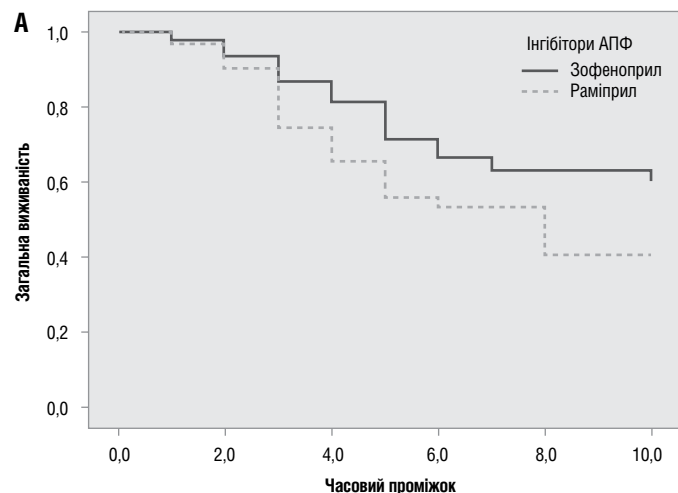
На 5-й день пацієнтів поділили на дві групи: перша – отримувала зофеноприл 30 мг двічі на добу плюс АСК 100 мг один раз на добу; друга – раміприл 5 мг двічі на добу плюс АСК 100 мг один раз на добу. Лікування тривало 12 місяців, його переривали у випадку вираженої гіпотензії (сistolічний артеріальний тиск – 90 мм рт.ст.) або будь-якої іншої клінічно важливої несприятливої події – в таких випадках пацієнт вилучався із дослідження. Досліджувані лікарські засоби застосовувалися у поєднанні зі стандартними рекомендованими схемами лікування інфаркту міокарда, за винятком інших інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів до ангіотензину II та антитромбоцитарних препаратів, окрім аспірину, клопідогрелю або тиклопідину. Первинною кінцевою точкою в дослідженні SMILE-4 були

смерть або госпіталізація внаслідок серцево-судинного захворювання, вторинна кінцева точка визначалась як кількість госпіталізацій внаслідок загострення серцево-судинного захворювання.

Головним результатом дослідження SMILE-4 стало зменшення ризику виникнення комбінованої кінцевої точки (смертність + госпіталізація) на 30% при застосуванні комбінації зофеноприлу з АСК.

Проте спостереження за пацієнтами на цьому не завершилися. В 2017 році вперше було оприлюднено результати довгострокової оцінки виживання хворих після гострого інфаркту міокарда при застосуванні двох різних інгібіторів АПФ в стандартних схемах лікування протягом першого року після гострого інфаркту міокарда. Довгострокове спостереження вдалося здійснити у 518 пацієнтів, що брали участь у попередньому дослідженні SMILE-4, із них 386 закінчили 9-річне дослідження.

До кінцевого аналізу увійшло 265 пацієнтів: 144 – із групи зофеноприлу, 121 – із колишньої групи раміприлу. Тривалість спостереження в середньому становила  $5,5 \pm 2,1$  року. Первинна кінцева точка – смерть від серцево-судинних захворювань або госпіталізація – виникла у 40 із 144 пацієнтів, які були рандомізовані та отримували лікування з зофе-



**Рисунок.** (А) – загальна виживаність пацієнтів (комбінована кінцева точка дослідження – госпіталізація або смерть пацієнтів внаслідок серцево-судинних подій); (Б) – загальна виживаність пацієнтів (кінцева точка дослідження – смерть внаслідок серцево-судинних подій)

ноприлом (27,8%), та у 53 із 121 пацієнта, які отримували раміприл (43,8%). Цей результат демонструє, що у пацієнтів, які приймали зофеноприл на ранній стадії гострого інфаркту міокарда і продовжували приймати його протягом щонайменше 1 року, на 35% більший шанс виживання без серцево-судинних подій. Середній термін виживання істотно відрізнявся між двома групами лікування на користь застосування зофеноприлу (6,8 (6,4–7,2) проти 6,5 (6,0–7,0) років із раміприлом,  $p=0,037$ ) (рисунок, А). Під час спостереження кількість смертей була низькою і не сягала статистичної ймовірності у двох групах ( $p=0,459$ ). Тринадцять випадків смерті (9,0%) були зареєстровані у пацієнтів у групі зофеноприлу, 15 (12,4%) – у пацієнтів, раніше рандомізованих в групу раміприлу. Таким чином ризик летальних випадків у групі зофеноприлу був статистично нижчим на 25% (рисунок, В).

Таким чином, у спостереженні за пацієнтами, які брали участь у дослідженні SMILE-4, безпосередньо порівнювали довгострокові ефекти двох інгібіторів АПФ та відзначили кращі результати у пацієнтів, які отримували зофеноприл порівняно з раміприлом. Такі результати пов'язані, в першу чергу, з різною хімічною будовою: присутність сульфгідрильної групи в структурі зофеноприлу може надавати додаткові кардіопротективні властивості цій молекулі. Крім того, зофеноприл має антиоксидантні властивості: підвищує в ендотеліальних клітинах виробництво оксиду азоту, пригнічує розвиток атеросклеротичного ушкодження судин, сповільнює експресію молекул клітинної адгезії. Ці характеристики можуть бути корисними для контролю гіпертрофії міокарда незалежно від гіпотензивного ефекту. Також раніше результати дослідження SMILE-ISCHEMIA підтвердили сприятливий ефект зофеноприлу на кількість серцево-судинних подій (зниження ризику їх виникнення на 64% і зменшення частоти та інтенсивності різних клінічних проявів ішемії) у пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом та нормальною фракцією викиду лівого шлуночка.

## Висновки

1. Результати дослідження SMILE-4 переконливо продемонстрували можливість існування різниці у клінічній ефективності різних інгібіторів АПФ при одночасному їх застосуванні з АСК. Зокрема, було продемонстровано більш сприятливий вплив зофеноприлу порівняно з раміприлом на смертність та серцево-судинні госпіталізації протягом порівняно тривалого періоду лікування (1 рік).
2. Дев'ятирічне спостереження за хворими, що брали участь у дослідженні SMILE-4, переконливо доводить, що раннє застосування зофеноприлу з АСК при гострому інфаркті міокарда має довгострокові переваги з точки зору зниження ризику смерті та госпіталізації від серцево-судинних подій порівняно з використанням раміприлу з АСК.
3. Переваги однорічного прийому зофеноприлу при гострому інфаркті міокарда зберігаються протягом наступних 8 років.
4. Потрібне проведення подальших досліджень з прямим порівнянням ефективності різних інгібіторів АПФ у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та в післяінфарктний період з метою виявлення найбільш сприятливої терапевтичної схеми.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції

## Резюме

### Ранняя терапия с применением зофеноприла и рамиприла в сочетании с ацетилсалициловой кислотой после острого инфаркта миокарда: долгосрочные преимущества зофеноприла

О.Н. Барна<sup>1</sup>, П.И. Логойда<sup>2</sup>, Р.Н. Мацюк<sup>2</sup>, М.А. Одинец<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев;

<sup>2</sup>Управление медицинских услуг и реабилитации ГАХК «Артем», Киев;

<sup>3</sup>КНП ЦПМСП №1 Оболонского района города Киева

Совместный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ацетилсалициловой кислоты больными, перенесшими острый инфаркт миокарда, позволяет улучшить прогноз заболевания, уменьшить вероятность возникновения сердечно-сосудистых событий в течение длительного времени. Применение зофеноприла вызывает особенный интерес, поскольку в большинстве клинических исследований он показал максимальную эффективность и большее влияние на дальнейший ход ишемической болезни сердца по сравнению с другими представителями группы ингибиторов АПФ. Одним из таких исследований было SMILE-4 (Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study). Пациенты, которые принимали участие в этом исследовании, подлежали дальнейшему наблюдению в течение 9 лет. По окончании срока наблюдения было выявлено, что зофеноприл, по сравнению с рамиприлом, при совместном назначении с ацетилсалициловой кислотой способствует лучшей выживаемости пациентов и снижению риска госпитализации по поводу сердечно-сосудистых событий.

**Ключевые слова:** зофеноприл, инфаркт миокарда, прогноз

## Summary

### Early treatment with zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid after acute myocardial infarction: long-term benefits of zofenopril

O.M. Barna<sup>1</sup>, P.I. Logoyda<sup>2</sup>, R.M. Matsyuk<sup>2</sup>, M.O. Odynets<sup>3</sup>

<sup>1</sup>O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv;

<sup>2</sup>SJSHC «Artem», Kyiv;

<sup>3</sup>NCE PHC #1 Obolon district, Kyiv

Co-administration of Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and acetylsalicylic acid in patients with acute myocardial infarction can improve the prognosis of the disease and reduce the likelihood of cardiovascular events occurring over a long period of time. The use of zofenopril is of particular interest, since in most clinical studies it has shown maximum efficacy and greater influence on the further course of coronary heart disease, as compared with other representatives of the ACE inhibitor group. One of these studies was SMILE-4 (Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study). Patients who participated in this study were subject to further follow-up for 9 years. At the end of the observation period, it was found that zofenopril, in comparison with ramipril, in combination with acetylsalicylic acid, contributes to better survival of patients and a reduction in the risk of hospitalization for cardiovascular events.

**Key words:** zofenopril, myocardial infarction, prognosis