

Эффективность зофеноприла при сердечно-сосудистых заболеваниях

В.Г.Кукес¹, Г.С.Аникин^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

²ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Резюме

Гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы играет важную роль в патогенезе любой сердечно-сосудистой патологии. Среди множества средств, влияющих на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента являются самыми изученными препаратами, обладающими широким спектром благоприятных эффектов. Наличие сульфгидрильной группы в молекуле ингибитора ангиотензинпревращающего фермента зофеноприла обуславливает ряд уникальных свойств данного препарата. Последние данные свидетельствуют о его эффективности при лечении сочетанной сердечно-сосудистой патологии. В статье представлены последние данные исследований, посвященных эффективности и безопасности зофеноприла.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, зофеноприл.

The effectiveness of zofenopril in patients with cardiovascular disease

V.G.Kukes, G.S.Anikin

Summary

Hyperactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system plays an important role in the pathogenesis of any cardiovascular disease. Angiotensin-converting enzyme inhibitors are the main drugs among many medicines influencing the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, and these inhibitors have a wide range of beneficial effects. The presence of the sulfhydryl group in a molecule of angiotensin-converting enzyme inhibitor (zofenopril) determines the number of unique properties of this drug. Recent results have been showing the effectiveness of treatment in case of combined cardiovascular disease. This article presents the results of the studies showing the efficacy and safety of zofenopril.

Key words: the renin-angiotensin-aldosteronesystem, angiotensin-converting enzyme inhibitors, zofenopril.

Сведения об авторах

Кукес Владимир Григорьевич – акад. РАМН, заслуженный деятель науки, проф., д-р. мед. наук, зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Аникин Георгий Станиславович – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, врач клинический фармаколог ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) активно участвует в регуляции водно-солевого обмена и является ключевым фактором в патогенезе таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Ренин представляет собой декапептид, образующийся из предшественника – проренина в юктагломерулярных клетках почек под действием эндопептидаз. При взаимодействии ренина и ангиотензиногена (α-глобулина) образуется слабоактивный ангиотензин I (АТ I). Под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) АТ I превращается в АТ II, представляющий собой октапептид. АТ II обладает выраженным вазоконстрикторным эффектом и стимулирует выработку альдостерона, что ведет к задержке жидкости и натрия в организме, выведению калия и увеличению объема циркулирующей крови. Совокупность циркулирующих в общем кровотоке компонентов РААС называют «плазменной РААС».

Важное значение играет и так называемая тканевая РААС. Ее элементы обнаружены в эндотелиальных и нервных клетках, головном мозге, эпителии почечных канальцев, сердце, семенных придатках и др.

Реализация эффектов плазменного компонента РААС происходит в течение нескольких секунд после поступления активирующих его сигналов, но данный эффект сохраняется непродолжительное время. Тканевая РААС, напротив, в полном объеме вступает в работу в течение нескольких часов, но реализует свои эффекты в течение продолжительного времени. Именно гиперактивация тканевой РААС вызывает развитие поражения органов-мишеней. Повышенный уровень компонентов РААС в плазме крови приводит к достоверному увеличению смертности кардиологических больных [1]. Таким образом, длительное ингибирование компонентов РААС является приоритетной задачей в терапии ИБС, АГ и ХСН.

Первым препаратом, оказывающим влияние на РААС, был ингибитор АПФ (ИАПФ) – тепротид, синтезированный из яда гремучей змеи Bothrops Jararaca в 1971 г. Однако из-за его высокой токсичности и кратковременности

действия от его применения пришлось отказаться. Работы над такой перспективной группой лекарственных средств продолжились, и в 1975 г. был синтезирован каптоприл – первый пероральный ИАПФ.

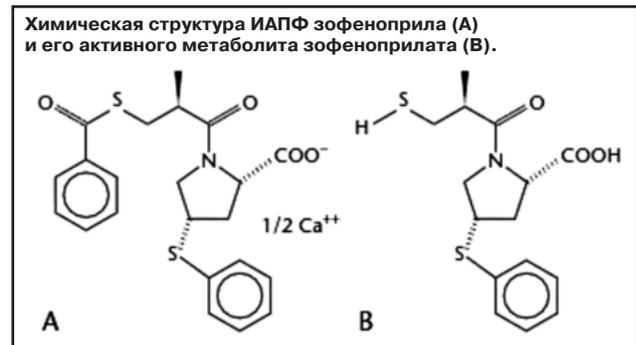
В настоящее время ИАПФ – одни из наиболее широко применяемых препаратов на мировом рынке. В Российской Федерации доступны 12 ИАПФ (см. таблицу).

Как видно из таблицы, все ИАПФ по структуре части молекулы, которая связывается с АПФ, делятся на 3 группы:

- 1) содержащие фосфорильную группу (фозиноприл);
- 2) содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зофеноприл);
- 3) содержащие карбоксильную группу, или карбоксалкилдипептиды (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл, квинаприл, трандолаприл, спираприл).

Современные ИАПФ обладают не только антигипертензивным эффектом, но и широким спектром дополнительных положительных – плейотропных – свойств. При длительном приеме ИАПФ уменьшается агрегация тромбоцитов, улучшается функция эндотелия, уменьшается процесс воспаления в атеросклеротической бляшке и замедляется прогрессирование атеросклероза. Доказано, что данные препараты обладают антиишемическим потенциалом [2].

При сочетании ИБС и АГ основными механизмами развития коронарного атеросклероза и прогрессирования ИБС являются повреждение сосудистой стенки с нарушением эндотелиальной функции коронарных артерий,



Сравнительная характеристика ИАПФ, доступных в Российской Федерации

	ПЛ	Активное вещество	Химическая группа	Показания	МСД	Биодоступность, %
Зофеноприл	Да	Зофеноприлат	Сульфгидрильная	АГ, ОИМ с признаками ХСН	60 мг	До 100
Каптоприл	Нет	Каптоприл	Сульфгидрильная	АГ, ХСН, дисфункция ЛЖ, диабетическая нефропатия	150 мг	60–75 (снижается до 30 при приеме пищи)
Эналаприл	Да	Эналаприлат	Карбоксильная	АГ, ХСН, дисфункция ЛЖ	80 мг	55–75
Лизиноприл	Нет	Лизиноприл	Карбоксильная	АГ, ХСН	80 мг	25 (от 10 до 60)
Беназеприл	Да	Беназеприлат	Карбоксильная	АГ	80 мг	32
Фозиноприл	Да	Фозиноприлат	Фосфорильная	АГ, ХСН	80 мг	36 (снижается при совместном приеме антацидов)
Хинаприл	Да	Хинаприлат	Карбоксильная	АГ, ХСН	80 мг	60 (снижается при приеме с жирной пищей)
Моексиприл	Да	Моексиприлат	Карбоксильная	АГ	60 мг	13 (снижается на 30–80 при приеме пищи)
Трандолаприл	Да	Трандолаприлат	Карбоксильная	АГ, профилактика ХСН после ИМ	8 мг	70
Рамиприл	Да	Рамиприлат	Карбоксильная	АГ, ХСН	20 мг	60
Цилазаприл	Да	Цилазаприлат	Карбоксильная	АГ, ХСН	5 мг	60 (снижается при приеме пищи)
Периндоприл	Да	Периндоприлат	Карбоксильная	АГ, ХСН, профилактика повторного ОНМК	10 мг	65–95 (снижается при приеме пищи на 35)

Примечание. ПЛ – пролекарство, МСД – максимальная суточная доза, ДД – длительность действия, Э – элиминация, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, КК – клиренс креатинина.

увеличение потребности миокарда в кислороде, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) и окислительный стресс. АГ является одним из основных факторов, повреждающих эндотелиальный слой артерий, нарушающих эндотелиальную функцию, что является начальным этапом атерогенеза. Эти факторы приводят к нарушению метаболизма липидов, повышению уровня свободных радикалов в плазме, повышают экспрессию цитокинов, молекул адгезии и факторов роста. Окислительный стресс вызывает инактивацию оксида азота (NO), что приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции. При этом происходит усиление воспалительного ответа на гиперхолестеринемии, что ведет к ускорению прогрессирования атеросклероза. Наконец, пролиферация гладкомышечных клеток ведет к развитию гипертрофии и ремоделирования сосудов.

Доказано, что ИАПФ, содержащие сульфгидрильную группу, оказывают антиоксидантный эффект и стимулируют синтез NO [3]. Такими препаратами являются каптоприл и зофеноприл. Каптоприл является действующим веществом и хорошо зарекомендовал себя в лечении АГ, ХСН и диабетической нефропатии. Однако кратковременность действия и необходимость 3- или 4-кратного дозирования в течение суток затрудняют длительную терапию данным препаратом, и в настоящее время он рекомендован для купирования неосложненного гипертонического криза [4].

Другой препарат, зофеноприл (см. рисунок), обладает длительным действием благодаря большому периоду полувыведения (ПП). Наличие в его липофильной молекуле сульфгидрильной группы определяет антиоксидантный эффект, заключающийся в связывании супероксидных анионов. Такое свойство обуславливает не только кардиопротекторный эффект, но и замедление прогрессирования атеросклероза. При длительном (в течение 5 лет) наблюдении за 48 пациентами с впервые диагностированной АГ, получающими в качестве антигипертензивной терапии эналаприл (24 человека; 20 мг/сут) или зофеноприл (24 человека; 30 мг/сут), отмечалось достоверное снижение индекса интима–медиа в группе зофеноприла ($p < 0,05$). Данный эффект сопровождался повышением концентрации NO в плазме крови. В ходе исследования терапия зофеноприлом хорошо переносилась [5].

Эффективность зофеноприла доказана и в более крупных исследованиях. Так, в исследовании SMILE-4 (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation), в котором сравнивалась эффективность зофеноприла (365 пациентов; 60 мг/сут) и рамиприла (351 пациент; 10 мг/сут) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (100 мг/сут), у 771 пациента с систолической дисфункцией левого желудочка (СДЛЖ) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) зофеноприл статистически значимо снижал частоту госпитализаций по разным сердечно-сосудистым причинам по сравнению с рамиприлом ($p=0,006$). В то же время смертность и цифры артериального давления (АД) на протяжении исследования (1 год) достоверно не различались. Профиль безопасности двух препаратов также был сопоставим [6]. При ретроспективном рассмотрении пациентов данного исследования с сопутствующей АГ (273 человека в группе зофеноприла и 252 – в группе рамиприла) оказалось, что зофеноприл был также эффективнее рамиприла в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений: 84 (31%) человека в группе зофеноприла, 99 (39%) – в группе рамиприла ($p=0,041$). Зофеноприл показал преимущество и у пациентов с изолированной систолической гипертензией ($p=0,045$) [7].

Исследована также и кардиопротективная эффективность зофеноприла. В рандомизированном двойном слепо-мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании SMILE-ISCHMIA с участием 342 пациентов, страдающих СДЛЖ, после перенесенного ИМ назначался зофеноприл в дозе 30–60 мг/сут (177 пациентов) или плацебо (172 пациента). Конечными точками были: ишемические изменения сегмента ST и зубца T на ЭКГ, изменение ЭКГ, сопровождающиеся появлением симптомов стенокардии при проведении нагрузочных тестов, рецидив ИМ и наличие показаний к хирургической реваскуляризации. В группе зофеноприла конечных точек достигли 20,3% пациентов, в группе плацебо – 35,9, что оказалось статистически значимым различием ($p=0,001$). Депрессия ST–T при проведении ЭКГ отмечалась у 22,7% пациентов в группе плацебо и у 10,7% в группе зофеноприла ($p=0,027$). Частота возникновения депрессии ST–T при проведении нагрузочной пробы составила у пациентов в группах зофеноприла или плацебо 14,2 и 26,7% соответственно ($p=0,024$). Частота больших сердечно-сосуди-

Связь с белками плазмы, %	Начало действия, ч	C _{max} , ч	ДД, ч	ПП, ч	Э, %	Применение при почечной недостаточности
88	1	4–6	24	5,5	69 – почки, 26 – печень	КК<30 мл/мин
25–30	0,25–0,5	1–2	6–10 (дозозависимо)	<2	50 – почки, 50 – печень	КК<30 мл/мин
50	1	4–6	12–24	11	94 – почки	КК<30 мл/мин
Незначительна	1	6–8	24	12	100 – почки	КК<30 мл/мин
95	1	2–4	24	10–11	60 – почки, 40 – желчь	КК<30 мл/мин
95	1	3	24	12	50 – почки, 50 – желчь	КК<10 мл/мин
97	1	2–4	24	25	96 – почки	КК<30 мл/мин
50	1	3–6	24	2–9	13 – почки, 53 – кал, 34 – печень	КК<40 мл/мин
80	1	4–10	24	16–24	33 – почки, 66 – кал	КК<30 мл/мин
56	1–2	3–6	24	13–17	60 – почки, 40 – кал	КК<30 мл/мин
Незначительна	1–2	1–2	24	9	100 – почки	КК<10 мл/мин
20	1	1	24	17	100 – почки	КК<15 мл/мин

стных событий (в том числе – частота развития и прогрессирования сердечной недостаточности) также была ниже у пациентов, получавших ингибитор АПФ [8].

Проведено достаточно много исследований, в которых доказана равная эффективность зофеноприла по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов. Так, в параллельном многоцентровом двойном слепом исследовании пациентам с АГ (n=375) назначали зофеноприл 30 мг 1 раз (с титрованием до 60 мг/сут) в день или лозартан 50 мг 1 раз в день (с титрованием до 100 мг/сут). В течение 1-го месяца целевых значений систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД удалось достичь у большего числа пациентов в группе зофеноприла ($p=0,001$ – САД и $p=0,003$ – ДАД). Через 3 мес терапии число больных было сопоставимым в двух группах, хотя пациенты, получающие лозартан, нуждались в большем количестве шагов титрования дозы [9].

Сопоставимые результаты при монотерапии у пациентов с умеренной АГ продемонстрировал зофеноприл в сравнении с амлодипином [10]. Кроме того, сравнимую эффективность в снижении ДАД показал зофеноприл в исследовании с ателололом [11].

Исследованы также разные режимы дозирования зофеноприла. E.Malacco и соавт. показали, что зофеноприл в суточных дозах 30 и 60 мг при мягкой и умеренной АГ клинически значимо снижал АД, а наряду с этим показал выраженное антигипертензивное действие как в снижении абсолютных значений ДАД, так и в отношении доли пациентов, у которых удавалось добиться нормализации ДАД (54,3 и 69,4% соответственно) [12].

Совсем недавно проведено сравнительное исследование эффективности зофеноприла и рамиприла у больных с ХСН. Это было проспективное исследование с участием 224 человек. Зофеноприл и рамиприл оказались равноэффективными в данном исследовании. Однако у мужчин среднего возраста и старше с низкой фракцией выброса назначение зофеноприла оказалось предиктором лучшей выживаемости. Таким образом, зофеноприл может быть эффективнее у пожилых пациентов мужского пола, страдающих ХСН с низкой фракцией выброса [13].

Также представляет интерес комбинация 30 мг зофеноприла + 12,5 мг гидрохлоротиазида. Проводились иссле-

дования, доказывающие высокую антигипертензивную активность такой комбинации у пациентов с метаболическим синдромом. E.Malacco и соавт. сравнили эффективность монотерапии зофеноприлом и фиксированной комбинации зофеноприл 30 мг + ГХТ 12,5 мг. Как оказалось, добавление ГХТ улучшало антигипертензивный эффект зофеноприла [14].

E.Agabiti-Rosei сравнил эффективность комбинаций зофеноприл 30 мг + ГХТ 12,5 мг и ирбесартан 150 мг + ГХТ 12,5 мг у 361 пациента с неконтролируемым сахарным диабетом в сочетании с АГ и эссенциальной АГ в течение 18 нед. Эти комбинации оказались равноэффективными в снижении и удержании АД и показали сходный профиль безопасности. Кроме того, зофеноприл в комбинации с ГХТ способствовал снижению уровня С-реактивного белка в плазме крови (количественный метод), что является дополнительным положительным эффектом [15].

Таким образом, зофеноприл (Зокардис®) в настоящее время – единственный представитель ИАПФ длительного действия, имеющий сульфгидрильную группу. Получены доказательства эффективного и обладающего высоким профилем безопасности лечения зофеноприлом у пациентов с АГ и ИБС, в том числе при остром ИМ (ОИМ). Кроме того, комбинация зофеноприла с ГХТ позволяет достигать эффективного контроля давления у пациентов с метаболическим синдромом. Все это делает зофеноприл препаратом выбора для лечения широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Laragh JH, Brenner BM. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, management. NY: Raven Press, 1995.
2. Persson S. Update on the use of angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in postinfarction patients. J Hypertens (Suppl) 1995; 13 (2): S57–63.
3. De Graeff PA, van Gilst WH. The effect of bradykinin on coronary flow and its potentiation by SH-containing ACE-inhibitors. Agents Actions (Suppl) 1992; 38 (Pt 3): 110–8.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) ВНОК. 2010.
5. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ et al. Long-term treatment with sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. Am Heart J 2008; 156 (6): 1154.e1–8.

6. Borgbi C, Ambrosioni E, Novo S et al. 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 (SMILE-4). *Clin Cardiol* 2012; 35 (7): 416–23.
7. Borgbi C, Ambrosioni E, Omboni S et al. Zofenopril and ramipril and acetylsalicylic acid in postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis in hypertensive patients of the SMILE-4 study. *J Hypertens* 2013; 31 (6): 1256–64.
8. Borgbi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term 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 (3): 445.e7–14.
9. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press (Suppl.)* 2007; 2: 7–12.
10. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press (Suppl.)* 2007; 2: 19–24.
11. Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press (Suppl.)* 2007; 2: 25–30.
12. Malacco E, Castiglioni G, Corradi L et al. Dose-Response Relationship of Zofenopril in Essential Hypertension: A 24-Hour Blood Pressure-Monitoring Study. *Clin Drug Invest* 2002; 22 (1): 9–15.
13. Borgbi C, Cosentino ER, Rinaldi ER, Cicero AF. Effect of zofenopril and ramipril on cardiovascular mortality in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2013; 112 (1): 90–3.
14. Malacco E, Omboni S. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination for treatment in metabolic syndrome. *Adv Ther* 2007; 24 (5): 1006–15.
15. Agabiti-Rosei E, Manolis A, Zava D, Omboni S. Zofenopril Plus Hydrochlorothiazide and Irbesartan Plus Hydrochlorothiazide in Previously Treated and Uncontrolled Diabetic and Non-diabetic Essential Hypertensive Patients. *Adv Ther* 2014; 31 (2): 217–33.

Статья не спонсируется компанией «Берлин-Хеми».