

# Сравнительная оценка зофеноприла: значимы ли для клиники особенности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента?

А.А.Кириченко

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

## Резюме

В статье дан обзор основных сравнительных исследований антигипертензивной эффективности и кардиопротективных свойств зофеноприла. Приведены данные о преимуществах препаратов с высокой тканевой доступностью в профилактике гипертрофии левого желудочка и повышения его жесткости, наличии у ряда препаратов антиатеросклеротических и антиишемических эффектов. Результаты приведенных исследований, раскрывая особенности действия препаратов данного класса, расширяют возможности практикующих врачей в лечении больных артериальной гипертензией с сопутствующей стенокардией, перенесших острый инфаркт миокарда.

**Ключевые слова:** зофеноприл, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда.

## Comparative evaluation of zofenopril. Are the characteristics of angiotensin I converting enzyme inhibitors important for the practice?

AAKirichenko

## Summary

The article provides an overview of the main comparative studies of antihypertensive efficacy and cardioprotective characteristics of zofenopril. We showed the information about the benefits of the drugs with higher tissue bioavailability preventing left ventricular hypertrophy and increasing its stiffness, because number of drugs possessing antiatherosclerotic and antiischaemic effects. The results of the studies, revealing the characteristics of action of these drugs class, will extend the capabilities of medical practitioners in the treatment of patients suffering from AH after acute myocardial infarction, associated with angina.

**Key words:** zofenopril, arterial hypertension, heart attack.

## Сведения об авторе

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р. мед. наук, проф., зав. каф. терапии ГБОУ ДПО РМАПО

Крупномасштабные исследования эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показали их высокую эффективность при лечении артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН). Общепринято, что механизм действия ИАПФ одинаков и их действие может рассматриваться в целом как «класс-эффект». Из большого арсенала препаратов ИАПФ каждый может быть с одинаковым успехом назначен больным с сердечно-сосудистой патологией. В то же время ИАПФ по химической структуре довольно неоднородны, что обуславливает различия в фармакокинетических свойствах отдельных препаратов: концентрация ИАПФ в тканях, время наступления и спектр клинических эффектов, продолжительность их действия, способы выведения и т.д. Поэтому целесообразно проводить всестороннее изучение клинической эффективности каждого препарата и сравнительную их оценку.

Довольно большое число разноплановых исследований посвящено зофеноприлу (Зокардис®, «Берлин-Хем/А. Менарини»). Его отличиями являются: выраженная липофильность, обуславливающая высокое сродство к тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, кардиоселективность, а также прямое антиоксидантное действие [1]. Эти качества зофеноприла могут объяснять ряд положительных эффектов, продемонстрированных в клинических исследованиях и имеющих важное значение в клинической практике.

Прежде всего, зофеноприл – эффективный ИАПФ с выраженным антигипертензивным действием.

Проведены многоцентровые двойные слепые сравнения эффективности и профиля безопасности монотерапии зофеноприлом (30–60 мг 1 раз в день), эналаприлом (20–40 мг/сут), атенололом (50–100 мг/сут), лозартаном (50–100 мг 1 раз в день) и амлодипином (5–10 мг 1 раз в день) и др. После назначения минимальной стартовой дозы в течение 4 нед производилось постепенное ее повышение до максимальной, если диастолическое артериальное давление (ДАД) было 90 мм рт. ст. или выше либо

если снижение артериального давления (АД) от начального уровня было менее 10 мм рт. ст.

Снижение АД было значительно больше у получавших зофеноприл (30 мг/сут) в течение первых 4 нед лечения в сравнении с принимавшими эналаприл (20 мг/сут). Среди получавших эналаприл большая пропорция пациентов нуждалась в увеличении дозы для достижения целевого АД в сравнении с зофеноприлом. После 12 нед лечения и соответствующего подбора дозы систолическое АД (САД) и ДАД были снижены в одинаковой мере в обеих группах у одинакового числа пациентов. Число побочных эффектов в обеих группах было одинаковым. Однако выраженность побочных эффектов была меньше в группе получавших зофеноприл [2].

Сравнение с атенололом показало, что после 4 нед снижение САД и ДАД было достоверно ( $p < 0,05$ ) больше у получавших зофеноприл (–15,6/–13,5 мм рт. ст.), чем атенололом (–13,1/–11,8 мм рт. ст.). После 12 нед различие между группами не было статистически значимым. Число пациентов с побочными эффектами терапии составило 14 (9,1%) в группе зофеноприла и 30 (20,8%) в группе атенолола ( $p = 0,008$ ) [3].

При сопоставлении с лозартаном отмечено, что немедленное или раннее снижение ДАД, а также снижение ДАД после первого месяца терапии было значительно больше в группе зофеноприла ( $p = 0,01$  и  $p = 0,003$  соответственно). После 3 мес терапии снижение АД было подобным в обеих группах. Однако большее число пациентов в группе лозартана получали наибольшую дозу (42,1%) в сравнении с зофеноприлом (33,1%). Частота и выраженность побочных эффектов была одинаковой в обеих группах. Зофеноприл вызывает более быстрое начальное снижение АД в первый месяц лечения [4].

Сопоставление с антагонистом кальция амлодипином показало после 4 нед значительное схожее снижение ДАД на 10,0 и 9,9 мм рт. ст. и САД на 13,0 и 13,2 мм рт. ст. в группах зофеноприла и амлодипина соответственно. Максимальные дозы зофеноприла снизили САД/ДАД на 15,7/12,0 мм рт. ст., максимальные дозы амлодипина – на 17,1/12,2 мм рт. ст. (различия статистически недосто-

верно). После 12 нед терапии отмечено дальнейшее снижение АД. В конце исследования процент пациентов с ДАД < 90 мм рт. ст. в группе амлодипина был 61,4%, в группе зофеноприла – 62,2%, или снизивших по крайней мере на 10 мм рт. ст. был 76,4% в группе амлодипина и 70,1% в группе зофеноприла (оба различия недостоверны) [5].

У пожилых пациентов (возраст 65 лет и старше) оценку эффективности и профиля безопасности зофеноприла (30–60 мг) провели в сравнении с лизиноприлом (10–20 мг). Начинали терапию с минимальной дозы, через 4 нед ее удваивали у пациентов с ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Доля пациентов с нормализованным ДАД (< 90 мм рт. ст.) и ответивших на лечение (снижение в положении сидя ДАД ≥ 10 мм рт. ст.) существенно не отличалась в обеих группах (нормализация: зофеноприл – 81,3%, лизиноприл – 76,7%; снижение: зофеноприл – 74,7%, лизиноприл – 77,8%). ДАД в конце исследования существенно не отличалось в группах (зофеноприл – 82,2 ± 6,6 мм рт. ст., лизиноприл – 82,0 ± 7,8 мм рт. ст.). Побочные эффекты отмечены у 8% пациентов в группе зофеноприла и 9% – в группе лизиноприла [6].

Таким образом, зофеноприл отличает более быстрое развитие антигипертензивного эффекта в начале лечения, сопоставимое с таковым у амлодипина, и хорошая переносимость как у пациентов среднего возраста, так и у пожилых.

Что дает высокая липофильность? Высокая липофильность обеспечивает накопление препарата в миокарде. Выраженное и продолжительное ингибирование ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сердце, а значит, регресс гипертрофии миокарда левого желудочка. Обобщенные результаты исследований подтверждают возможность ИАПФ с высоким тканевым средством ингибировать синтез ангиотензина (АТ) II de novo.

Гипертрофия миокарда также уменьшается при хроническом применении зофеноприла независимо от его антигипертензивного эффекта. ИАПФ с сульфгидрильными группами могут иметь преимущества в улучшении сосудистой функции и уменьшении повреждения миокарда в сравнении с ИАПФ, не содержащими сульфгидрильных групп [7].

При АГ гипертрофия миокарда сопровождается существенными изменениями межклеточного матрикса. Интерстиций миокарда состоит из сети коллагеновых волокон, преимущественно 1 и 3-го типов. Жесткость мышцы сердца определяется коллагеном 1-го типа (80% коллагена миокарда), а эластичность – коллагеном 3-го типа (10% коллагена сердца), остальные типы коллагена (2,4–6-й) в норме представлены в незначительном количестве [8]. При АГ происходит сдвиг динамического равновесия между процессами синтеза и деградации коллагена, в результате чего увеличивается доля межклеточного матрикса, развивается интерстициальный и периваскулярный фиброз, преимущественно за счет коллагена 1-го типа, что является причиной патологической ригидности миокарда, лежащей в основе нарушения диастолической функции [9].

В эксперименте проведено сравнение двух структурно различных ИАПФ, таких как зофеноприл (с сульфгидрильной группой) и лизиноприл (с карбоксильной группой) и антагониста рецепторов к АТ II лозартана на предотвращение гипертрофии миокарда и отложение (распределение, распространение) коллагена у крыс со спонтанной гипертензией.

У всех получавших лечение снизились АД и кардиальный индекс (отношение массы желудочков к массе тела). Обе переменные имели значительную корреляцию. Общее содержание коллагена желудочков сопоставимо уменьшилось во всех группах, получавших лечение. В отличие от препаратов сравнения зофеноприл значительно увеличил экспрессию коллагена 3-го типа и нормализацию отношения коллагена 1/3-го типа. Это позволяет предположить, что влияние этих лекарств на разные ти-

пы коллагена не зависит от образования АТ II. Выявление подобных соотношений коллагена при терапии каптоприлом указывает, что антиоксидантная сульфгидрильная группа этих ИАПФ может играть роль в распределении коллагена в процессе гипертрофии миокарда [10].

Уникальность зофеноприла этим не ограничивается. Наличие SH-группы обеспечивает ему дополнительно прямую антиоксидантную активность. Именно SH-группа связывает свободные радикалы, наличие которых в клетке ответственно за процесс ее старения и которые являются одним из главных повреждающих факторов, ведущих к развитию дисфункции эндотелия сосудов и ухудшению эндотелийзависимой вазодилатации при АГ.

Проведено сравнение влияния зофеноприла, рамиприла – ИАПФ, содержащего карбоксильную группу, и β-адреноблокатора атенолола на циркуляцию адгезивных молекул, некоторые параметры окислительного стресса и эндотелийзависимую вазодилатацию у пациентов с АГ 2-й степени.

У всех пациентов достигнуто сопоставимое снижение как САД, так и ДАД. Уровни гидропероксидов ( $p < 0,01$ ), 8-изопростана ( $p < 0,05$ ), циркулирующих окисленных липопротеидов низкой плотности ( $p < 0,05$ ) и адгезивных молекул ( $p < 0,05$ ) значительно снизились только у пациентов, получавших зофеноприл. Значительное ( $p < 0,001$ ) увеличение эндотелийзависимой вазодилатации отмечено также в группе зофеноприла [11].

Исследования in vitro и in vivo показали, что зофеноприл проявляет антиоксидантные свойства в тканевых концентрациях, достигаемых в клинике. В эндотелиальных клетках зофеноприл повышает продукцию оксида азота, облегчает развитие атеросклеротических изменений. ИАПФ с сульфгидрильными группами могут иметь преимущества в улучшении сосудистой функции и уменьшении повреждения миокарда в сравнении с ИАПФ, не содержащими сульфгидрильных групп [7].

В 2001 г. было начато небольшое проспективное рандомизированное исследование у 48 пациентов с впервые диагностированной АГ 2-й степени без дополнительных факторов риска атеросклероза (гиперлипидемия, курение, семейная отягощенность по заболеваниям, обусловленным атеросклерозом или сахарным диабетом). Оценивалось влияние SH-содержащего зофеноприла в сравнении с ИАПФ эналаприлом, содержащим карбоксильную группу, соотношение толщины интима–медиа, внутренний диаметр сонных артерий и показатели системного окислительного стресса. Пациенты были рандомизированы на терапию эналаприлом (20 мг/сут,  $n=24$ ) или зофеноприлом (30 мг/сут,  $n=24$ ); продолжительность исследования составила 5 лет. Ультразвуковое исследование диаметра просвета и соотношения толщины интима–медиа сонных артерий проводилось исходно, через 1, 3 и 5 лет. Кроме того, исследовались нитриты/нитраты, уровни диметил-L-аргинина и изопростана.

Исходное соотношение толщины интима–медиа правой и левой общих сонных артерий было одинаковым в обеих группах ( $p=NS$ ). Спустя 5 лет соотношение значительно уменьшилось в группе зофеноприла, но не в группе эналаприла ( $p < 0,05$ ). Это сочеталось с благоприятным изменением показателей окислительного стресса в группе зофеноприла [12].

Такое сочетание свойств эффективного ИАПФ с плазменной и тканевой активностью, с антиоксидантным действием наряду с контролем АГ может способствовать и улучшению прогноза у пациентов с коронарной болезнью. Это получило подтверждение в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation), в котором приняли участие 1556 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) – SMILE-I.

В исследовании SMILE-I терапия зофеноприлом началась в течение первых 24 ч от возникновения симптомов у пациентов с острым передним инфарктом миокар-

да (ИМ), не получавших тромболитической терапии. Доза зофеноприла титровалась с 7,5 мг 2 раза в день до целевой дозы 30 мг 2 раза в день. Доза препарата прогрессивно увеличивалась каждые 2 дня, при условии, если САД, измеренное через 12 ч после приема последней дозы, было более 100 мм рт. ст. В случае развития симптомов гипоперфузии или значительной гипотензии (САД < 80 мм рт. ст.) доза зофеноприла прогрессивно снижалась до последней переносимой или препарат отменялся, если развивалась рефрактерная гипотензия. Лечение зофеноприлом или плацебо продолжалось 6 нед. Эпизоды артериальной гипотонии (САД < 100 мм рт. ст.) чаще отмечались у больных с ОИМ, принимавших зофеноприл (17,1%), чем в группе плацебо (8,9%). Однако только в нескольких случаях это явилось причиной отмены препарата (3,9% в группе зофеноприла и 2,7% в группе плацебо;  $p=NS$ ) [13].

Смертность в первые 2 дня после рандомизации оказалась значительно ниже в группе зофеноприла – 1,2% (в группе плацебо – 2,7%). Общая смертность через 12 мес, составившая в группе плацебо 14,2%, в группе зофеноприла составила 10,0%. Особенно значительной оказалась разница в смертности при застойной сердечной недостаточности (ЗСН) и внезапной смерти: в группе зофеноприла они составили 28,5 и 12,9%, тогда как в группе плацебо – 35,1 и 22,5% соответственно. После 6 нед терапии частота комбинированной точки (смерть + тяжелая сердечная недостаточность) составила 10,6% в группе плацебо и 7,1% в группе зофеноприла (снижение относительного риска – ОР на 32,7%). Разница в смертности между двумя группами делала меньший вклад в общий результат, чем различие в частоте тяжелой сердечной недостаточности. Частота стенокардии и нефатального ИМ была подобной в обеих группах, но частота сердечной недостаточности, классифицируемой как класс II–IV NYHA (New York Heart Association), в группе зофеноприла была ниже на 29,6% [1, 14, 15].

Неожиданным оказалось, что выживаемость увеличивалась у получавших зофеноприл в сравнении с плацебо со временем, даже после прекращения активного лечения. Так, смертность через 12 мес оказалась значительно ниже в группе зофеноприла. Этот эффект может быть объяснен начальным снижением размера инфарктной зоны у пациентов, леченных зофеноприлом, и это, возможно, привело к снижению смертности со временем.

Другой возможный механизм включает антиишемический эффект препарата, относящийся к его протективному действию на коронарный эндотелий, что улучшило сосудистую перфузию. Подобное действие ИАПФ на смертность, хотя менее выраженное, было отмечено в исследовании GISSI-3, где снижение смертности на лизиноприле через 6 нед (конец лечения) сопровождалось снижением смертности + снижением частоты развития левожелудочковой недостаточности через 6 мес. Более того, по результатам исследования AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) было доложено, что положительный клинический эффект рамиприла у пациентов с ОИМ и ЗСН продолжался дольше периода активного лечения.

Значительное положительное влияние раннего применения зофеноприла и у пациентов без крупноочагового повреждения миокарда демонстрируют результаты анализа исследования SMILE-I у 526 (33,8%) из 1556 пациентов с ИМ передней стенки без подъема сегмента ST (253 получали зофеноприл, 273 – плацебо). После 6 нед лечения у получавших зофеноприл значительно ниже оказалась частота смерти или тяжелой ЗСН (снижение риска на 65%) [16].

Кардиопротективная роль зофеноприла поддерживается результатами рандомизированного двойного слепого исследования SMILE-ISCHEMIA, в котором 349 пациентов, перенесших ИМ с сохранной функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ > 40%) в течение 6 мес получали зофеноприл 30–60 мг ( $n=177$ ) или плацебо ( $n=172$ ). При отсутствии различий между группами в контроле АД, сократительной функции левого желудочка и проводимой терапии, значительные отклонения ST–T-сегмента на амбулаторной элек-

Небиволол 5 мг № 14, 28

# Небилет®



## Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup>

-  **НЕБИЛЕТ® –  $\beta_1$ -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами<sup>1</sup>**
-  **Улучшает коронарный кровоток и давление наполнения ЛЖ у пациентов с АГ<sup>2</sup>**
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа<sup>3\*</sup>**
-  **Риск новых случаев возникновения СД 2 типа у пациентов с АГ, сравним с плацебо<sup>2</sup>**



Реклама

**Краткая инструкция по применению препарата Небилет®.** МНН: небиволол. Фармакогруппа: селективный блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторов. Показания к применению: артериальная гипертензия; ИБС; профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, заывая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5–5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с умеренного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5–5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоатриальную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 ст. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин); кардиогенный шок; фероплоцитоз (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающаяся хромота», синдром Рейно); эмистения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБП; АВ-блокада 1 ст.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. **Побочные эффекты:** частые; более подробную информацию см. в инструкции препарата; головная боль; головокружение; повышенная утомляемость; слабость; парестезии; тошнота; запор; диарея.

<sup>1</sup> По данным постмаркетингового наблюдательного исследования YESTONO<sup>1</sup>  
<sup>2</sup> Инструкция по применению препарата (04.06.2012)  
<sup>3</sup> ESC Guidelines for management of arterial hypertension, 2013, doi:10.1093/eurheartj/ehy115  
<sup>4</sup> Schmidt A.C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 31:41–49.  
 ООО «Берлин-Хемия/Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б, Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; http://www.berlin-chemie.ru  
 Подробная информация по препарату содержится в инструкции по применению от 04.06.2012.  
 Отпускается по рецепту врача. Информация для специалистов здравоохранения. Nebilet<sup>®</sup> мод. утв. в печать 30.10.2013.

трокардиографии (ЭКГ), изменения на ЭКГ или возникновение стенокардии в ходе стандартного нагрузочного теста, рецидив ИМ имели место у 20,3% пациентов в группе зофеноприла и 35,9% пациентов, получавших плацебо. Депрессия ST-T на амбулаторной ЭКГ зарегистрирована у 22,7% пациентов, получавших плацебо, и 10,7% получавших терапию ИАПФ. Депрессия ST-T во время нагрузочного теста возникла соответственно у 14,2 и 26,7% пациентов, получавших зофеноприл и плацебо, с более низкой пропорцией пациентов с ангинозными болями в группе зофеноприла (4,7 против 14,3%), значительной депрессией ST (14,2% против 26,7%) и серьезными желудочковыми аритмиями (3,8% против 10,5%). Анализ в подгруппах выявил, что благоприятное действие зофеноприла было более наглядным у пациентов с предшествующим ИМ или стенокардией, сахарным диабетом, АГ. Зофеноприл оказался эффективным у больных с ОИМ старше 65 и 70 лет [17].

Ранние и поздние благоприятные клинические эффекты, наблюдаемые при лечении зофеноприлом у пациентов с передним ИМ, не подвергавшихся тромболизису, послужили основанием для проведения другого исследования – SMILE-II. Его целью было продолжение исследования эффективности и профиля безопасности зофеноприла в сравнении с лизиноприлом у пациентов, получивших тромболитическую терапию.

Данное исследование также было многоцентровым рандомизированным двойным слепым, в параллельных группах, в нем приняли участие 1024 больных с ОИМ после тромболитической терапии. ИАПФ (зофеноприл или лизиноприл) назначали в пределах 1,5–12 ч после завершения тромболитической терапии, стартовая доза зофеноприла – 7,5 мг, лизиноприла – 2,5 мг. Целевая доза зофеноприла – 30 мг 2 раза в сутки, лизиноприла – 10 мг/сут. Длительность терапии – 6 нед.

Частота случаев артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, оказалась достоверно ниже в группе зофеноприла – 3,2 и 4,4% через 2 и 5 сут соответственно, а в группе лизиноприла – 5,8 и 7,7%. Через 6 нед терапии частота артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, равнялась 9,8% в группе лизиноприла против 6,7% в группе больных, получавших зофеноприл. Смертность в течение 6 нед терапии существенно не отличалась, составив 3,2% в группе зофеноприла и 4,0% – в группе лизиноприла. Не выявлено существенных различий и в частоте других сердечно-сосудистых осложнений [18].

Таким образом, у пациентов с ИМ после тромболитической терапии ИАПФ зофеноприл по сравнению с лизиноприлом при одинаковой эффективности лучше переносится больными. Он обеспечивает достоверно более низкую частоту развития артериальной гипотонии, связанной с приемом данных лекарственных средств.

Важное значение имеет и проблема взаимодействия лекарств, широко применяемых при лечении пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST. Поскольку ИАПФ способствуют высвобождению вазодилатирующих простагландинов, тогда как ацетилсалициловая кислота (АСК) блокирует циклооксигеназу, предположение, что ингибирование синтеза простагландина АСК может уменьшать вазодилатирующие свойства ИАПФ, является вполне логичным.

В исследованиях NOPE и NOPE-TOO выявлено статистически значимое взаимодействие между рамиприлом и АСК: у пациентов, получавших АСК, эффективность рамиприла была ниже. Однако, в отличие от рамиприла, зофеноприл не меняет свою эффективность под действием АСК, что было доказано анализом в подгруппах исследования SMILE, где исходы у больных, получавших и не получавших АСК, не различались. Подобное несоответствие результатов может быть связано с фармакологическими свойствами отдельных ИАПФ.

В свете дискуссий о потенциальном негативном взаимодействии ИАПФ и АСК представляет интерес исследование SMILE-IV. Цель исследования SMILE-IV – оценить различия в эффективности зофеноприла и рамиприла

при одновременном назначении с АСК больным с дисфункцией левого желудочка после ОИМ.

Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах, в нем участвовал 771 больной, перенесший ОИМ и имеющий клинические или эхокардиографические признаки систолической дисфункции левого желудочка. Пациенты рандомизированы на 2 группы: либо зофеноприл (30 мг 2 раза в сутки) + АСК (100 или 325 мг), либо рамиприл (5 мг 2 раза в сутки) + АСК (100 или 325 мг), длительность терапии составила 12 мес. Первичная конечная точка – сердечно-сосудистая смертность и заболеваемость. Вторичные конечные точки: односторонняя сердечно-сосудистая смертность, госпитализации в течение года по сердечно-сосудистой причине (ХСН, ОИМ, стенокардия), односторонняя смертность по любой причине, число сердечно-сосудистых событий, не требующих госпитализации, изменения фракции выброса левого желудочка, уровни предсердного натрийуретического пептида, общая частота не сердечно-сосудистых побочных эффектов, артериальной гипотонии и ухудшения функции почек.

Несмотря на то что оба ИАПФ хорошо снижали АД, у больных, получавших зофеноприл, односторонняя смертность и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых причин (комбинированная конечная точка) были ниже на 30% (ОР 30%,  $p=0,028$ ) по сравнению с группой больных, получавших рамиприл.

У пациентов, получавших зофеноприл, односторонняя частота госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний была ниже на 36% (ОР 36%,  $p=0,009$ ), чем при лечении рамиприлом.

Эффект был более отчетливым у пожилых пациентов (>65 лет) и у больных со сниженной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин). Преимущество зофеноприла перед рамиприлом в отношении односторонней смертности в сочетании с частотой госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин также сохранялось в подгруппе больных с исходным САД >140 мм рт. ст.

В группе зофеноприла доля больных со снижением фракции выброса более чем на 15% была меньше, чем у пациентов, леченных рамиприлом. Переносимость обоих ИАПФ была хорошей; различий по количеству побочных эффектов не было [19, 20].

В целом результаты исследования SMILE-IV свидетельствуют о четком преимуществе зофеноприла перед рамиприлом в ситуации, когда ИАПФ комбинируется с АСК. Это может быть обусловлено или большей фармакологической эффективностью зофеноприла и/или тем, что он меньше фармакодинамически взаимодействует с АСК.

Таким образом, за последние 30 лет крупные клинические исследования ИАПФ продемонстрировали, что ИАПФ обладают важными кардиопротективными свойствами. Результаты исследований демонстрируют эффективность терапии ИАПФ при АГ, ХСН, ишемической болезни сердца. Наряду с этим появляются данные о преимуществах препаратов с высокой тканевой доступностью в профилактике гипертензии левого желудочка и повышения его жесткости, наличии у ряда препаратов антиатеросклеротических и антиишемических эффектов. Результаты приведенных исследований, раскрывая особенности действия препаратов данного класса, расширяют возможности практикующих врачей в лечении больных АГ с метаболическими расстройствами, сопутствующей стенокардией, перенесших ОИМ.

#### Литература

1. Borghi C, Baccelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5 (9): 1965–77.
2. Mallion JM. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. *Blood Press* 2007; 2 (Suppl): 13–8.
3. Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press* 2007; 2 (Suppl): 25–30.

4. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press* 2007; 2 (Suppl): 7–12.
5. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press* 2007; 2 (Suppl): 19–24.
6. Malacco E, Piazza S, Omboni S on behalf of the Zofenopril Study Group. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. *Clin Drug Investig* 2005; 25 (3): 175–82.
7. 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.
8. Weber KT, Sun Y, Tuagi SC, Cleutjens JP. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 279–92.
9. Weber KT, Sun Y, Dballa AK, RV. G. Extracellular matrix and fibrosis in cardiac hypertrophy. In Sheridan DJ (ed) *Left Ventricular Hypertrophy*, Edition 1. London, UK: Churcbill Ltd 1998; 37–44.
10. Gagnon C, Legault F, Gerald P et al. Diverse effects of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on prevention of cardiac hypertrophy and collagen distribution in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol* 2004; 97 (3): 373–81.
11. Pasini AF, Garbin U, Nava MC et al. Effect of sulphhydryl and non-sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20 (4): 443–50.
12. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ et al. Long-term treatment with sulphhydryl 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.
13. Borgbi C, Ambrosioni E. Zofenopril: A Review of the Evidence of its Benefits in Hypertension and Acute Myocardial Infarction. *Clin Drug Invest* 2000; 20 (5): 371–584.
14. Borgbi C, Ambrosioni E, Magnani B. Effects of the Early Administration of Zofenopril on Onset and Progression of Congestive Heart Failure in Patients With Anterior Wall Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 317–22.
15. Borgbi C, Bacchelli S, Esposti DD et al. Effects of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor During the Acute Phase of Myocardial Infarction in Patients With Arterial Hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 665–72.
16. Borgbi 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.
17. 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.
18. Buikema H. Use of the ACE inhibitor zofenopril in the treatment of ischemic heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4 (5): 631–47.
19. Borgbi C, Ambrosioni E, Novo S et al. On behalf of the SMILE-4 Working Party. 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; DOI: 10.1002/clc.22017.
20. Borgbi C, Ambrosioni E, Omboni S et al. Cost-effectiveness of zofenopril in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a posthoc analysis of SMILE-4. *Clinico Economics and Outcomes Research* 2013; 5: 317–25.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хем/Амеларини»

# Комбинированная терапия артериальной гипертензии: возможности на фиксированной комбинации ирбесартана с гидрохлоротиазидом

О.Д.Остроумова, Т.Ф.Гусева, О.В.Бондарец

Кафедра факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

## Резюме

В статье рассматриваются разные аспекты комбинированной терапии артериальной гипертензии. Приведены взаимодополняющие эффекты и преимущества комбинации блокаторов рецепторов ангиотензина II и диуретика, описаны клинические ситуации, где ее использование является приоритетным. Подробно проанализированы имеющиеся литературные данные об эффективности и безопасности комбинации ирбесартана с гидрохлоротиазидом, в том числе при длительном применении.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ирбесартан, диуретики, гидрохлоротиазид.

## The combination therapy in arterial hypertension: opportunities of the fixed combination of irbesartan and hydrochlorothiazide

O.D.Ostroumova, T.F.Guseva, O.V.Bondarets

## Summary

The article deals with the various aspects of the combination therapy in arterial hypertension. We showed the complementary effects and benefits of the combination of angiotensin II receptor antagonists and diuretics; also we described clinical cases where this combination therapy is for priority use. In detail we analysed the literature data on the efficacy and safety of combination of irbesartan and hydrochlorothiazide, including long-term use.

**Key words:** arterial hypertension, fixed combination, angiotensin II receptor antagonists, irbesartan, diuretics, hydrochlorothiazide.

## Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова.

Тел.: (495) 303-93-07

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Согласно современным подходам к лечению артериальной гипертензии (АГ) многим больным уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия (рис. 1) [1]. Комбинацию двух антигипертензивных препаратов (АГП) в низких дозах назначают пациентам с высоким или очень высоким риском

сердечно-сосудистых осложнений, т.е. с наличием у них поражений органов-мишеней, метаболического синдрома, сахарного диабета, ассоциированных клинических состояний, трех и более дополнительных факторов риска (Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ, 2010) [1]. К преимуществам комбинированной терапии, в