

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в кардиологической практике: зофеноприл – новые возможности и перспективы

В.С.Задонченко, М.В.Мацевич, Т.В.Адашева, В.В.Ли
Московский государственный медико-стоматологический университет

Кардинальная роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваний объясняется не только выраженными вазоконстрикторными свойствами ангиотензина II, но также его способностью активировать широкий спектр нейрогуморальных, метаболических, трофических, воспалительных и прокоагулянтных эффектов.

История создания антигипертензивных препаратов демонстрирует пристальное внимание исследователей к РААС. Так, в течение последних 25 лет создан уже третий класс препаратов, ингибирующих эту систему на различных уровнях (рис. 1).

Данный факт связан с тем, что РААС играет центральную роль как в возникновении и стабилизации АГ, так и в реализации патологических процессов, которые приводят к серьезным сердечно-сосудистым событиям, таким как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, застойная сердечная недостаточность и др. Активация локальных, тканевых РААС наблюдается на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Именно поэтому медикаментозная блокада РААС в настоящее время считается обязательным терапевтическим вмешательством практически при всех вариантах сердечно-сосудистой патологии.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – два механизма органопротекции

Снижение синтеза ангиотензина II (АП) приводит к уменьшению активности РААС, симпатической нервной системы (САС) и антидиуретического гормона.

Известно, что ИАПФ приводят к увеличению тканевого брадикинина. Вазопротективные, антипролиферативные, антисклеротические свойства и, кроме того, острые вазодилаторные эффекты ИАПФ можно объяснить эндотелийзависимыми реакциями, связанными со свойствами ИАПФ предотвращать расщепление брадикинина. Брадикинин является мощным стимулятором высвобождения эндотелийзависимых расслаб-

ляющих факторов, таких как оксид азота (NO), эндотелийзависимый фактор гиперполяризации и простагландин [1].

АП играет прямую роль в патогенезе гипертрофии/гиперплазии миокарда и развитии сердечной недостаточности, потому что наряду с вазопрессорным эффектом является фактором роста кардиомиоцитов и фибробластов; кроме того, он имеет аритмогенный и токсический эффекты, вероятно, из-за увеличенного выброса норадреналина из кардиальных симпатических волокон.

АП, как известно, помимо вазопрессивных эффектов, является одной из ключевых молекул, инициирующих оксидативный стресс и воспаление в сосудистой стенке (рис. 2). Под действием АП происходит стимуляция образования активных форм кислорода, увеличивается экспрессия провоспалительных цитокинов (TNF- α), стимулируется окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) макрофагами, увеличивается васкулярная проницаемость. Один из эффектов АП – активация ядерного фактора транскрипции, который стимулирует экспрессию цитокинов, белков-хемоаттрактантов, адгезивных молекул, что потенцирует прилипание моноцитов к поверхности эндотелия и их проникновение в интиму сосуда. Оксидативный стресс, в частности активные формы кислорода, является причиной разрушения NO. АП во многом обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается его антагонистом. Ингибирование ангиотензинпревращающего фермента восстанавливает баланс между двумя вазоактивными системами: АП и NO [1].

NO кроме мощной вазодилатации предупреждает агрегацию тромбоцитов и активацию ряда клеток (особенно моноцитов, способных трансформироваться в липидсодержащие макрофаги), а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток – неотъемлемых компонентов атеросклеротического поражения артерий. Предполагается, что повреждение эндотелия прежде всего влияет на продукцию эндотелиальной NO-синтазы [1, 3].

В многочисленных исследованиях доказано, что механизмы действия ИАПФ также обусловлены их благо-



приятным воздействием на инсулинорезистентность, некоторые показатели гемостаза (снижение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена, увеличение тканевого активатора плазминогена).

ИАПФ и хроническая сердечная недостаточность

Основополагающее значение в патофизиологических процессах, происходящих при хронической сердечной недостаточности (ХСН), имеет нейрогуморальная активация, где РААС и САС отводится ведущая роль. Применение ИАПФ при ХСН патогенетически оправдано, и их эффективность доказана в широкомасштабных испытаниях, охвативших тысячи пациентов. Данные большого количества многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований доказали способность ИАПФ улучшать прогноз у больных независимо от этиологии ХСН, функционального класса и степени дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

Метаанализ крупных многоцентровых исследований (V-HeFT-II, SOLVD, CONSENSUS-I) показал, что применение ИАПФ снижает риск смерти больных ХСН на 12–39% (в среднем на 23%). При этом риск смерти от сердечной недостаточности снижается на 31% и на 35% уменьшается риск прогрессирования декомпенсации ХСН. Кроме того, эти препараты продемонстрировали увеличение толерантности к физической нагрузке и хороший симптоматический эффект при ХСН.

Благодаря клинической эффективности, способности улучшать прогноз больных и малому числу побочных реакций ИАПФ позиционируются как средства первого ряда в лечении ХСН [4, 5].

ИАПФ и инфаркт миокарда

В многоцентровых исследованиях убедительно подтверждено, что ИАПФ замедляют постинфарктное ремоделирование сердца, предупреждают развитие ХСН и увеличивают продолжительность жизни пациентов. Обычно активация РААС наступает в течение первых 72 ч от начала инфаркта миокарда (ИМ) и наблюдается практически у всех больных. За счет блокады образования АП ИАПФ тормозят процессы структурной и функциональной перестройки (ремоделирования сердца), которые активизируются уже в самые ранние сроки ИМ.

АП оказывает проинфемический эффект и способствует развитию гипертрофии ЛЖ, процессов фиброза и увеличению массы миокарда, росту пред- и постнагрузки, что ведет к увеличению напряжения стенки миокарда ЛЖ – главного механического стимула гипертрофии. ИАПФ могут уменьшать зону ИМ за счет повышения уровня брадикинина, который способен осуществлять кардиопротективное действие в острой фазе ишемии. Применение в ранние сроки ИМ ИАПФ с высокой тканевой специфичностью способствует регуляции функции эндотелия, процессов свертывания и тромболизиса, что также является одним из механизмов действия на прогноз.

Результаты селективных исследований (AIRE, TRACE, SAVE) послужили убедительным доказательством необходимости использования ИАПФ и дифференцированного подхода при их назначении больным с ИМ. Максимальный эффект наблюдался у пациентов повышенного риска – фракция выброса (ФВ) ЛЖ < 40%, дилатация ЛЖ, обширный передний ИМ, наличие клинически выраженной сердечной недостаточности. О целесообразности раннего назначения ИАПФ при ИМ свидетельствует целый ряд исследований, в которых продемонстрировано снижение риска смерти при применении препаратов в первые 42–36 ч ИМ [6, 7].

ИАПФ: АГ и органопротекция

В целом ряде крупных многоцентровых исследований была доказана способность ИАПФ предупреждать сердечно-сосудистые осложнения у больных АГ (CAPPP, HOPE, UKPDS, STOP Hypertension 2, PROGRESS). Эти данные легли в основу рекомендаций по применению ИАПФ в качестве лекарственных препаратов первого ряда в терапии АГ (ESC/ESH 2003, ВНОК 2004) [8]. Особенностью данного класса препаратов является наличие целого ряда органопротективных свойств, вытекающих из механизмов действия и показанных в многочисленных исследованиях. Доказанные органопротективные свойства делают ИАПФ препаратами выбора во многих клинических ситуациях и вариантах АГ:

- кардиопротективное действие: регресс гипертрофии ЛЖ, торможение и регресс ремоделирования ЛЖ и систолической дисфункции;
- вазопротективное действие: улучшение эластических свойств крупных артерий, регресс сосудистого ремоделирования, антиатеросклеротическое действие (PHYLLIS, SECURE-HOPE-substudy);
- нефропротективное действие: доказано для диабетической и недиабетической нефропатии (FACET, MICRO-HOPE, REIN, EUCLID, AIPRI, BRILLIANT, ACEI-I Trial);
- влияние на эндотелиальную функцию и гемостаз: ↑NO, ↑простаглицлина, ↑эндотелийзависимого фактора гиперполяризации, ↓прокоагулянтного потенциала, ↑тканевого активатора плазминогена, ↓агрегации тромбоцитов (TREND, PERFECT, PERTINENT).

Нефропротективные свойства ИАПФ. В настоящее время считается целесообразным при почечной патологии (диабетическая и недиабетическая нефропатия, протеинурия) начинать антигипертензивную терапию с блокады РААС. Согласно последним рекомендациям (ESC/ESH 2003, ВНОК 2004) ИАПФ признаны препаратами первого выбора в лечении диабетической (ДН) и недиабетической нефропатии. Нефропротективный эффект препаратов этой группы не зависит от их антигипертензивной активности. ИАПФ, блокируя образование АП, расширяют выносящую артериолу клубочков, тем самым существенно снижают внутриклубочковое гидростатическое давление и нормализуют внутриклубочковую гипертензию. Это свойство в сочетании с антиоксидативными, эндотелийрегулирующими и антипролиферативными эффектами обуславливает уникальные нефропротективные свойства ИАПФ и позволяет использовать их для лечения самых ранних стадий ДН и недиабетической патологии (стадии микроальбуминурии) даже без повышения системного АД.

У больных с ДН и недиабетической нефропатией ИАПФ уменьшают выраженность и прогрессирование микроальбуминурии, задерживают развитие хронической почечной недостаточности (ХПН).

Убедительные данные, подтверждающие нефропротективную активность ИАПФ, получены в многочисленных двойных слепых плацебо-контролируемых или сравнительных исследованиях [8].

Эндотелийрегулирующие, вазопротективные и антисклеротические свойства ИАПФ. Хроническая гиперактивация РААС является важнейшим фактором развития эндотелиальной дисфункции. Влияние ИАПФ на функцию эндотелия связано, как уже было сказано, со способностью препаратов этой группы посредством уменьшения активности АП и окислительных процессов предотвращать разрушение NO и воздействовать на целый ряд эндотелиальных субстанций [1].

На моделях гипертензии у животных и при эссенциальной гипертензии у человека доказано, что ИАПФ (каптоприл, энalapрил, лизиноприл, квинаприл и др.)

улучшают ацетилхолинпосредованную и брадикининобусловленную дилатацию артерий различной локализации (эпикардиальных артерий и микрососудов у пациентов с ИБС и АГ, плечевой артерии, сосудов почек) [9, 10]. Способность ИАПФ улучшать эндотелиальную функцию и тормозить процессы атерогенеза впервые продемонстрирована в клиническом исследовании TREND, которое подтвердило данные многочисленных экспериментальных работ о наличии у ИАПФ эндотелиймодулирующих и антиатеросклеротических свойств. В 6-месячном рандомизированном исследовании у 129 больных ИБС изучали способность квинатрипра восстанавливать нарушенную функцию коронарных артерий, которую оценивали с помощью пробы с внутрикоронарным введением ацетилхолина при коронарографии. Выявлено достоверное уменьшение (10–20%) степени выраженности вазоконстрикторных реакций после 6-месячной терапии. В исследовании EUROPA (substudy PERFECT и PERTINENT) показано улучшение эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии у пациентов со стабильной ИБС в группе периндоприла в сравнении с плацебо и влияние препарата на эндотелиальную NO-синтазу [11, 12].

Антиатеросклеротическое действие ИАПФ подтверждено в исследовании SECURE-HOPE-substudy – достоверное замедление прогрессирования атеросклеротического поражения сонных артерий (толщина интимы-медии сонной артерии) на фоне рамиприла у пациентов высокого кардиоваскулярного риска в сравнении с плацебо. В исследовании RHYLLIS оценивалось влияние антигипертензивной и липидснижающей терапии у пациентов с АГ и умеренной гиперхолестеринемией на прогрессию атеросклероза сонных артерий (толщина интимы-медии). Данное исследование является единственным, в котором антиатеросклеротические эффекты ИАПФ изучались в группе пациентов с АГ без другой сердечно-сосудистой патологии. В результате получены данные о торможении атеросклероза сонных артерий на фоне фозиноприла при отсутствии достоверных изменений в группе гидрохлортиазида [13].

ИАПФ и метаболический статус. В клинической группе пациентов с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом типа 2 (СД2) ИАПФ обладают целым рядом преимуществ: снижение инсулинорезистентности (ИР), улучшение гликемического контроля, отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмен, нефропротективное действие (рис. 3) [14].

По данным ряда клинических и экспериментальных исследований, ИАПФ способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и снижать количество новых случаев СД2 при терапии АГ. По результатам исследования HOPE, CAPPP и ALLHAT, применение рамиприла в сравнении с плацебо, каптоприла в сравнении с β -блокатором и диуретиком, лизиноприла в сравнении с диуретиком и антагонистом кальция привело к уменьшению количества новых случаев СД2 у пациентов с АГ.

Рис. 3. Метаболические эффекты ИАПФ.



В недавно опубликованной обзорной статье Оrie и Scoll обсуждались метаболические и особенно диабетогенные эффекты различных групп антигипертензивных препаратов. "Старые" (тиазидовые диуретики, β -адреноблокаторы) и "новые" (ИАПФ, блокаторы AT_1 -рецепторов, антагонисты кальция) препараты сравнивались посредством проведения метаанализа, включающего семь крупных многоцентровых исследований (58 010 пациентов). ИАПФ и блокаторы AT_1 -рецепторов редуцировали количество новых случаев СД на 20%, антагонисты кальция – на 16%. В сравнении: "старые" антигипертензивные препараты значительно увеличивали количество новых случаев СД2 [14, 15].

Возможно, механизм снижения ИР под воздействием ИАПФ связан с их способностью корригировать эндотелиальную дисфункцию посредством уменьшения АП и повышения активности кининов. Подтверждением этой гипотезы служат данные о нарушении трансэпителиального транспорта инсулина на фоне эндотелиальной дисфункции.

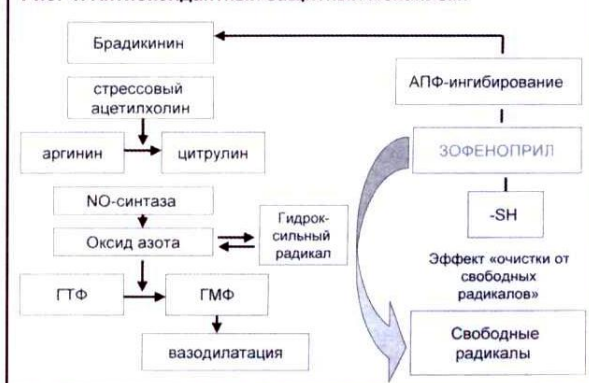
ИАПФ и кардиопротекция. Снижение повышенного АД является наиболее важным протективным механизмом основных классов антигипертензивных препаратов – данный факт не вызывает сомнения. Однако результаты многочисленных исследований свойств и эффектов ИАПФ заставляют исследователей продолжать дискуссию о существовании АД-независимых эффектов антигипертензивных препаратов.

В настоящее время обсуждаются кардиопротективные эффекты препаратов данного класса, не связанные с их гипотензивной эффективностью. Так, в клинических исследованиях HOPE и EUROPA были продемонстрированы убедительные кардиопротективные эффекты рамиприла и периндоприла у пациентов с высоким кардио- и цереброваскулярным риском. Однако в исследовании PEACE прибавление трандалоприла к стандартной терапии ИБС не привело к дополнительному эффекту [13].

Таким образом, ИАПФ помимо антигипертензивной эффективности обладают целым рядом органопротективных свойств (нефро-, кардио- и ангиопротективных эффектов), предупреждают развитие почечной, сердечно-сосудистой патологии и атеросклероза.

Широкое внедрение ИАПФ в клиническую практику и уникальность органопротективных эффектов этих препаратов позволили кардиологам назвать конец XX века началом "эры ИАПФ". Количество препаратов, используемых в настоящее время в клинической практике, насчитывает несколько десятков. И каждый раз, когда мы представляем новый ИАПФ, входящий в клиническую практику, мы оцениваем этот препарат с точки зрения гипотензивной эффективности, способности влиять на прогноз, а также по наличию определенных клинических преимуществ, выделяющих его из группы себе подобных.

Рис. 4. Антиоксидантный защитный механизм.



Фармакологические свойства зофеноприла

Зофеноприл (патентованное название "Зокардис") является новым кардиопротективным и вазопротективным ИАПФ, содержащим в своей молекуле сульфгидрильную группу, которая обладает способностью поглощать активные формы кислорода и обуславливает ряд дополнительных свойств, таких как коррекция эндотелиальной дисфункции, обратное развитие толерантности к нитратам, противоишемическое, противовоспалительное и противоатерогенное действие, уменьшение процессов апоптоза.

Зофеноприл является молекулой-предшественником, которая гидролизруется до активного метаболита – зофеноприлата. Зофеноприлат имеет свободную сульфгидрильную группу, которая, как полагают, играет важную роль в реализации антиоксидантной активности этого препарата. Кроме того, зофеноприл обладает высокой липофильностью, что объясняет хорошее проникновения в органы и ткани при применении *per os*. Максимальная концентрация (T_{max}) зофеноприлата в крови достигается спустя 0,46 ч после перорального приема. Среднее время нахождения препарата в организме составляет 3,3 ч, среднее время всасывания – 1,4 ч. Абсолютное значение биодоступности зофеноприлата, рассчитанное по площади под кривой измерения концентрации в крови по времени (AUC) равно 78%, а по экскреции с мочой – 65%.

При изучении активности ингибиторного действия зофеноприлата на АПФ *in vitro* в гомогенатах различных тканей (аорты, головного мозга, легких, почек, слюворотки) был выявлен сопоставимый подавляющий эффект препарата, причем он был в 6 раз выше, чем у каптоприла, и в 2 раза выше, чем у эналаприлата и фозиноприлата [16]. Зофеноприл также вызывал дозозависимое и высокоспецифичное подавление АПФ *in vivo*, которое в молярном отношении было в 6–10 раз выше, чем у каптоприла [17].

Изменения, вызванные длительным приемом зофеноприла, не отличаются от эффектов других ИАПФ. Мониторинг материнской и фетальной токсичности препарата у кроликов не показал различий по сравнению с другими ИАПФ. На основе результатов многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo* было выявлено, что зофеноприл не обладает мутагенным или канцерогенным потенциалом [16].

Влияние зофеноприла на эндотелиальную функцию и оксидативный стресс

Существуют предположения, что свободная сульфгидрильная группа позволяет зофеноприлату нейтрализовывать реактивные формы свободных радикалов кислорода, например гидроксильного радикала. Доказано, что положительные эффекты сульфгидрильных ИАПФ на сердечно-сосудистую систему связаны также с их антиоксидантной активностью (рис. 4).

Эффект "очистки от свободных радикалов" был продемонстрирован в исследовании, в котором зофеноприл значительно уменьшал продукцию реактивных форм свободных радикалов кислорода и супероксид аниона в клетках, тогда как эналаприл не вызывал никаких существенных изменений этих показателей по сравнению с контрольной группой [18].

Защитные эффекты сульфгидрильных ИАПФ от повреждения клеток свободными радикалами были также доказаны в культуре эндотелиальных клеток, подвергнутых действию супероксид аниона и гидроксильного радикала. При низких концентрациях (10 mM) сульфгидрильные ИАПФ не только ограничивали клеточную гибель, но и уменьшали степень "набухания мембран". Лизиноприл и эналаприл были неэффективны в концентрациях до 200 mM. Антиоксидантный эффект пе-

рорального применения зофеноприла демонстрировался на модели атеросклероза при наследственной гиперлипидемии кроликов. Зофеноприл уменьшал формирование атеросклеротической бляшки, образование пенных клеток из макрофагов и степень окисления ЛПНП [16]. De Nigris и соавт. наблюдали сокращение размеров атеросклеротической бляшки аорты крыс после лечения зофеноприлом значительно в большей степени, чем на фоне применения эналаприла и каптоприла [19].

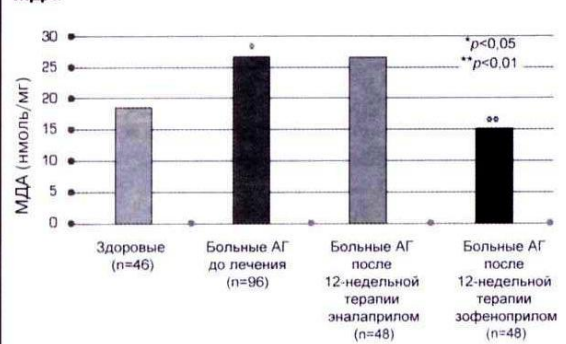
Протективный эффект зофеноприла на функцию эндотелия осуществляется также за счет его воздействия на NO. Установлено, что препарат активизирует эндотелиальную NO-синтазу, ингибирует высвобождение эндотелина-1 более значимо, чем лизиноприл и эналаприл [16]. В исследованиях A.Scribner и H.Buikema показано, что зофеноприл стимулирует значительно большую выработку NO из эндотелиальных клеток, чем каптоприл и эналаприл [20, 21].

Антиоксидантные эффекты зофеноприла, выявленные в исследованиях *in vitro*, были подтверждены в клинической группе больных АГ. Пациенты лечились зофеноприлом в дозе 15–30 мг/сут или эналаприлом в дозе 20 мг/сут (по 48 больных в каждой группе). В исходе и после 12-недельной терапии оценивались показатели системного оксидативного стресса: малоновый диальдегид (МДА), изопростаны и активность эндотелиальной NO-синтазы. В группе пациентов с АГ было выявлено значительное увеличение уровня окисляемости ЛПНП и системного оксидативного стресса. На фоне лечения зофеноприлом (но не эналаприлом) значительно уменьшилась выработка МДА и изопростанов и увеличилась активность NO-синтазы [22] (рис. 5).

Таким образом, зофеноприл нивелирует проявления оксидативного стресса и улучшает выработку NO у больных эссенциальной АГ, что обуславливает его вазопротективный эффект с замедлением развития сосудистой дисфункции и атерогенеза.

Известно, что АГ может привести к ремоделированию сердца, главным образом путем накопления коллагена в миокардиальном интерстиции и увеличения объема кардиомиоцитов, и эти эффекты в конечном счете приводят к гипертрофии ЛЖ. Ингибирование АПФ приводит к регрессии миокардиального фиброза, но для достижения этого эффекта препарат должен иметь высокую степень проникновения в ткани (высокая степень липофильности) и антиоксидантные свойства. Зофеноприл, обладая всеми этими особенностями, способен значительно уменьшать общее количество коллагена в ЛЖ при спонтанной гипертензии крыс. Также в исследованиях с каптоприлом было обнаружено, что сульфгидрильная группа ИАПФ, обладающая антиоксидантными свойствами, может играть важную роль в норма-

Рис. 5. Влияние зофеноприла и эналаприла на продукцию МДА.



Mak T et al. Biochem Pharmacol 1990; 40 (9): 2169–75

лизации распределения коллагена при миокардиальной гипертрофии [23].

Применение зофеноприла при АГ

Для изучения дозозависимого влияния зофеноприла в дозах 7,5–60 мг/сут на регуляцию уровня артериального давления (АД) в течение 24 ч (СМАД) было проведено многоцентровое исследование. Установлено, что зофеноприл в дозах 30 и 60 мг при АГ 1 и 2-й степени оказывал выраженное гипотензивное действие как в отношении снижения абсолютных значений диастолического АД (ДАД), так и в отношении доли пациентов, у которых удавалось добиться нормализации ДАД (54,3 и 69,4% соответственно) [24].

На основе результатов этого исследования, принимая во внимание, что эффективными дозами зофеноприла являются 30–60 мг/сут, был проведен ряд других рандомизированных двойных слепых, в параллельных группах, многоцентровых исследований для оценки его эффективности и безопасности в сравнении с плацебо и другими антигипертензивными препаратами основных классов, которые в настоящее время рекомендуют применять при лечении АГ (антагонисты кальция, β -блокаторы, блокаторы АТ₁-рецепторов).

В исследовании зофеноприла в сравнении с эналаприлом приняли участие 360 пациентов в возрасте 18–70 лет с диагнозом АГ 1 и 2-й степени. Цель этого исследования состояла в оценке эффективности и безопасности 12-недельной терапии зофеноприлом в дозе 30 и 60 мг/сут и эналаприлом 20 и 40 мг/сут. Гипотензивная эффективность зофеноприла была сопоставима с эналаприлом. Оба препарата показали хороший профиль безопасности, однако побочных эффектов, ассоциированных с препаратом, в группе зофеноприла было меньше в сравнении с эналаприлом (11,0 и 17,9% соответственно) [25].

В сравнительном исследовании с ателололом участвовали 304 пациента в возрасте 18–75 лет с несложной АГ 1 и 2-й степени. Пациенты получали 30 мг зофеноприла или 50 мг ателолола с удвоением дозы при неадекватном контроле АД. Результаты этого исследования показали, что зофеноприл обладает сопоставимой с ателололом эффективностью и переносимостью при отсутствии воздействия на частоту сердечных сокращений (ЧСС) [26].

В другом исследовании зофеноприла в сравнении с амлодипином участвовали 303 пациента в возрасте 18–75 лет с АГ 1 и 2-й степени стабильного течения. Пациенты получали 30 мг зофеноприла или 5 мг амлодипина. Эти дозы могли быть удвоены при неадекватном контроле цифр АД к концу первых 4 нед терапии. Снижение среднего ДАД при лечении этими двумя препаратами было статистически и клинически эквивалентно. При изучении безопасности главным побочным эффектом в группе зофеноприла был сухой кашель (5 пациентов) и отек голеней в группе амлодипина (17 пациентов). Случаев прекращения лечения из-за развития неблагоприятных событий было больше в группе амлодипина [27].

В сравнительном исследовании зофеноприла и лизиноприла в группе пожилых пациентов с АГ 1 и 2-й степени было установлено, что 30 или 60 мг зофеноприла сопоставимы по эффективности с 10 или 20 мг лизиноприла. В остальных показателях статистически значимой разницы также выявлено не было [28].

Эффективность зофеноприла также сравнивали с кандесартаном. Пациенты получали зофеноприл в дозе 30 мг/сут или кандесартан 8 мг/сут с удвоением дозы при недостаточном гипотензивном эффекте. При обработке полученных результатов не было выявлено достоверных различий между двумя группами терапии.

Хороший 24-часовой контроль АД при монотерапии зофеноприлом был подобен таковому кандесартана [29].

В целом в клинических испытаниях при несложной АГ 1 и 2-й степени выявлено, что зофеноприл в дозе 30–60 мг/сут обладает сопоставимой гипотензивной эффективностью и переносимостью в сравнении с антигипертензивными препаратами основных классов (ателолол, лизиноприл, амлодипин, кандесартан). Нежелательные эффекты были классоспецифичными, легкими и преходящими и только в редких случаях были настолько выраженными, что приводили к отмене препарата. К этим нежелательным эффектам относились гипотония, повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови, острое поражение почек при двустороннем стенозе почечной артерии, гиперкалиемия, кашель, ангионевротический отек. Хороший профиль переносимости может повышать приверженность пациентов к терапии, увеличивая эффективность лечения.

Комбинация ИАПФ и тиазидовых диуретиков является благоприятной по двум причинам: более низкая доза мочегонного препарата позволяет избежать неблагоприятных метаболических эффектов диуретиков и препараты в этой комбинации обладают синергизмом. В исследовании участвовали 369 пациентов с неконтролируемой АГ (ДАД 90–109 мм рт. ст.). Изучалась эффективность и безопасность комбинации зофеноприла 30 мг и гипотиазида 12,5 мг. Была доказана высокая эффективность данной комбинации по сравнению с монотерапией этими препаратами. При оценке безопасности комбинированной терапии не было найдено статистически значимых различий в количестве побочных эффектов между пациентами, получающими монотерапию зофеноприлом или комбинированную терапию [30].

Применение зофеноприла при остром инфаркте миокарда

Для оценки применения зофеноприла при лечении различных групп пациентов с острым ИМ была проведена крупная исследовательская программа SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation). В этой программе, представляющей собой целый ряд исследований, оценивались различные клинические конечные точки от безопасности до эффективности, участвовали разные группы больных ИМ. Многие из этих исследований были предназначены для подтверждения гипотезы, что особенности фармакологического профиля зофеноприла могут обеспечить некоторый дополнительный эффект помимо подавления активности АПФ.

В исследовании SMILE оценивалось влияние зофеноприла на смертность и частоту развития сердечной недостаточности у пациентов с ИМ. Были включены 1556 пациентов из группы высокого риска, не получавших тромболитической терапии вследствие поздней госпитализации или наличия противопоказаний. Пациентов с передним ИМ рандомизировали для получения 7,5 мг зофеноприла или плацебо в течение 24 ч после развития клинических проявлений ИМ с титрацией дозы по уровню систолического АД (САД) (>100 мм рт. ст.). Назначение зофеноприла по сравнению с плацебо при остром ИМ снизило комбинированный показатель смертности и развития застойной сердечной недостаточности на 34% ($p=0,018$). В течение 6 нед терапии зофеноприлом риск смерти от любых причин снизился на 22%. Назначение зофеноприла у больных с острым ИМ в течение первых 6 нед приводило к 29% уменьшению летальности после первого года от развития ИМ. Эти данные были сопоставимы с результатами исследо-

вания GISSI-3, AIREX, в особенности ISIS-4, в котором наибольшая степень клинического эффекта от лечения каптоприлом наблюдалась при остром переднем ИМ в отсутствие тромболитика. Показатель ранней смертности в первые 24 ч был еще более значимым и снизился в группе зофеноприла на 46% ($p=0,018$), что также сопоставимо с упомянутыми исследованиями. Данный факт позволяет предположить, что наибольший эффект от подавления АПФ, который можно получить в раннюю фазу ИМ, нельзя объяснить только предотвращением ремоделирования ЛЖ, которое обычно наблюдается при лечении застойной СН ИАПФ, а следует, вероятно, считать результатом взаимодействия ряда кардиопротективных механизмов (рис. 6) [31].

Помимо клинической эффективности при ИМ зофеноприл продемонстрировал удовлетворительным профиль безопасности. В исследовании SMILE частота развития артериальной гипотонии на фоне приема зофеноприла была выше, чем на фоне плацебо (17,1% против 8,9%; $p<0,001$), но это нежелательное явление только в небольшом количестве случаев стало причиной отмены лечения (3,9% против 2,7% соответственно). Тяжелые нежелательные явления при лечении зофеноприлом развивались несколько реже, чем на фоне плацебо (15,7% против 17,3% соответственно). Среди других тяжелых нежелательных явлений в 1 (против 0) случае была описана тяжелая почечная недостаточность и в 3 (против 1) случаях – выраженный кашель. Случаев развития ангионевротического отека выявлено не было; также ни в одной из групп не было описано значимых изменений гематологических показателей [31].

Исследование SMILE-2 было проведено у 1024 пациентов с ИМ (менее 12 ч после развития симптомов) на фоне тромболитика; основная цель исследования – сравнить частоту развития выраженной лекарственной артериальной гипотонии (определяемой как САД $<$ 90 мм рт. ст.) у пациентов, получающих зофеноприл по 30–60 мг/сут и лизиноприл по 5–10 мг/сут. Оба препарата назначали в течение 12 ч после окончания тромболитика и в соответствии с рандомизированным двойным слепым протоколом исследования. Как показали результаты исследования SMILE-2, общая частота развития выраженной гипотонии при лечении зофеноприлом оказалась несколько ниже (10,9%), чем при лечении лизиноприлом (11,7%; $p=0,38$). Частота развития выраженной лекарственной гипотонии (первичный критерий исхода) была статистически значимо ниже при лечении зофеноприлом (6,7% против 9,8%; $p=0,048$).

Основная цель исследования SMILE-3 Ишемия – оценить влияние зофеноприла на "общую ишемическую нагрузку" после тромболитика по поводу ИМ при сохранной систолической функции ЛЖ. Предварительные результаты свидетельствуют в пользу противоише-

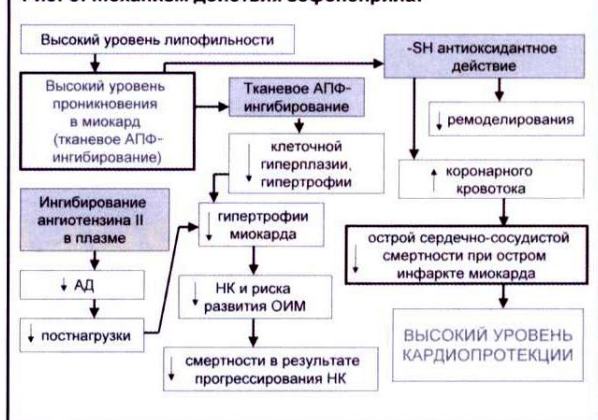
мического влияния зофеноприла и указывают на статистически значимо меньшую частоту развития снижения сегмента ST при холтеровском мониторировании ЭКГ. Исследование SMILE-4 предназначено для оценки влияния 12-месячной терапии зофеноприлом или рамиприлом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) на систолическую дисфункцию ЛЖ у 900 пациентов, перенесших острый ИМ. Первичная цель исследования состоит в том, чтобы продемонстрировать эффективность зофеноприла в комбинации с АСК на уменьшение сердечно-сосудистой летальности по сравнению с рамиприлом с АСК.

Таким образом, зофеноприл является ИАПФ с высокой тканевой аффинностью, обладает кардио- и вазопротективными свойствами с дополнительными преимуществами в виде высокой антиоксидантной активности, что позволяет использовать его для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. На основании данных целого ряда клинических исследований доказана высокая эффективность зофеноприла у пациентов с АГ, острым ИМ при хорошем профиле переносимости.

Литература

1. Carl J, Pepine, David S, Celermajer, Helmut Drexler. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. University of Florida, 1998.
2. Busse R, Lamontagne D. Endothelium-derived bradykinin is responsible for the increase in calcium produced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in human endothelial cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1991; 344: 126–9.
3. Scholkens BA, Unger T. ACE Inhibitors, Endothelial function and Atherosclerosis. Amsterdam Medica Medica Publications. March 1993.
4. ESC Guidelines on Diagnosis and Treatment of CHF. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–60.
5. Беленков Ю.Н., Маев В.Ю., Арутюнов Г.П., Азеев Ф.Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность. 2003; 4 (6): 276–97.
6. Maggioni AP. ACE inhibitor treatment after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; Suppl Q: 7–10.
7. Hall AD, Murray GD, Ball SG, on behalf of the AIREX Study Investigators. Follow-up study of patients randomly allocated to ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIREX Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997; 349: 1493–7.
8. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
9. Creager MA, Roddy MA. Effects of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 24: 499–505.
10. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber H, Charbonneau FA. Comparative study of four anti-hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (2, suppl. A): 327A. Abstract.
11. Mancini GBJ, Henry G, Macaya C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258–65.
12. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. и др. Информационное письмо. ВНОК. Результаты исследования EUROPA: периндоприл показан больным стабильной ИБС. Фарматека. 2004; 2: 14–5.
13. HOPE study. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
14. Califf RM. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies. *Eur Heart J* 2003; 5: 13–8.
15. Opie LH et al. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453–8.
16. Subissi A et al. Preclinical Profile of Zofenopril: An angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovascular Drug Reviews* 1999; 17 (2): 115–33.
17. Sun Y, Mendelsohn FA. Angiotensin converting enzyme inhibition in heart, kidney, and serum studied ex vivo after administration of Zofenopril, captopril, and lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (4): 478–86.
18. Cominacini L et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens* 2002; 15 (10 Pt 1): 891–5.
19. De Nigris F et al. Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduces susceptibility of plasma LDL to "in vitro" oxidation: formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice. *Int J Cardiol* 2001; 81 (2–3): 107–15.
20. Scribner AW et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 95–9.
21. Buikema H et al. Comparison of Zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol* 2000; 130 (8): 1999–2007.
22. Napoli C et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the

Рис. 6. Механизм действия зофеноприла.



nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; 148 (1): e5.

23. Gagnon C et al. Inverse 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.

24. Malacco E (coordinator), Castiglioni G, Corradi L et al. Zofenopril in the treatment of essential hypertension: a multicentre study for the assessment of dose response curves by means of 24-hour blood pressure monitoring – Menarini Ricerche SpA.

25. Carrè A. Multicentre, randomised, double-blind, 2-arm parallel group comparison of the efficacy and safety of Zofenopril (30 mg od and 60 mg od) versus enalapril (20 mg od or 40 mg od) for 12 weeks in patients with mild to moderate essential hypertension – Menarini France.

26. Perlík F. Comparative evaluation of the anti-hypertensive effect of Zofenopril – an angiotensin converting enzyme inhibitor – versus atenolol,

in the treatment of mild to moderate hypertension. Multicentre, double-blind, randomised, parallel-group study – Menarini Ricerche SpA.

27. Harrison F, Clark WIC, Bertolotti M et al. Randomised, double-blind, phase III study to compare the therapeutic efficacy of Zofenopril and amlodipine in the treatment of uncomplicated mild to moderate essential hypertension – Menarini Ricerche SpA.

28. Malacco E, Piazza S, Omboni S. Zofenopril versus lisinopril in the treatment of essential hypertension in elderly patients: a multicentre, randomised, double-blind study. *Clin Drug Invest* 2005; 25 (3): 175–82.

29. Leonetti G et al. A similar 24 h blood pressure control is obtained by zofenopril and candesartan in essential hypertensive patients. ESH Annual Meeting, Milan, June 2005.

30. Zancibetti et al. Data on File.

31. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators: The effect of the angiotensin-converting,

Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью

Н.П.Дорофеева, А.А.Кастанаян, С.В.Шлык, В.В.Дорофейков*, А.А.Барбина*, О.И.Нахрацкая, Р.Л.Калмаков, А.А.Дмитриева, Р.В.Сидоров, С.В.Гребенюк, А.А.Зубкова, А.И.Козаренко
Ростовский государственный медицинский университет, *ФГУ НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова
Росгосздрава, Санкт-Петербург

Резюме. Целью исследования является поиск связи полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ангиотензиногена (АТГ) и рецепторов типа 1 ангиотензина II с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ). Обследованы 100 человек, в том числе 80 больных ИБС, 10 пациентов с гипертонической болезнью, 10 здоровых лиц. Показано отсутствие ассоциации ID полиморфизма гена АПФ, MT полиморфизма гена АТГ и AC полиморфизма гена ATR1 с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных ИБС и АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, полиморфизм генов, ренин-ангиотензиновая система.

GENE polymorphism of the renin-angiotensin system in patients with arterial hypertension and coronary heart disease complicated by chronic heart failure

N.P. Dorofeev, A.A. Kastanayan, S.V. Shlyk, V.V. Dorofeykov, A.A. Barbina, O.I. Nakhratskaya, R.L. Kalmakov, A.A. Dmitrieva, R.V. Sidorov, S.V. Grebenyuk, A.A. Zubkova, A.I. Kozarenko

Summary. The purpose of the study was to search for an association of the gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE), angiotensinogen (ATG) and type 1 receptors of angiotensin II with the risk for chronic heart failure in patients with coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH). A hundred persons, including 80 patients with CHD, 10 patients with hypertensive disease, and 10 healthy individuals were examined. There was no association of the ID gene polymorphism of ACE, MT gene polymorphism of ATG, and the AC gene polymorphism of ATR1 with the risk for heart failure in patients with CHD and AH.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, heart failure, gene polymorphism, renin-angiotensin system.

Последнее десятилетие XX века стало временем бурного внедрения молекулярно-генетических методов исследования в кардиологию. Изменению генной экспрессии отводится важная роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Идентифицирован полиморфизм десятков генов, претендующих на роль их генетических маркеров, и в первую очередь основных компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС): гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гена ангиотензиногена (АТГ) и гена рецепторов 1 типа ангиотензина II (АТР1).

Одним из ключевых звеньев РАС является активность АПФ. Уровень АПФ в организме примерно на 50% находится под генетическим контролем [1–2]. К настоящему времени накоплено множество данных об ассоциации полиморфизма гена АПФ с ишемической болезнью сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) [3–4], внезапной смертью [5], артериальной гипертензией (АГ) [6], гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) [7], гипертрофической кардиомиопатией [8], дисфункцией эндотелия [9]. Однако на сегодняшний день остается малоизученной связь полиморфизма гена АПФ с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных

ИБС. Оптимистические результаты первых работ в данном направлении в последующем были поставлены под сомнение в более крупных исследованиях.

Для гена АТГ описано 15 различных полиморфных состояний, из них наиболее активно изучается полиморфизм, приводящий к замене метионина (М) в 235-м положении АТГ на треонин (Т) – М235Т. По данным ряда авторов, полиморфизм М235Т ассоциируется с повышением активности АТГ плазмы крови, увеличением содержания ангиотензина II (АII) и, следовательно, с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [10, 11]. В целом анализ литературы показывает, что сегодня нет оснований считать структурный полиморфизм гена АТГ значимой детерминантой сердечно-сосудистого ремоделирования, однако его роль в данном процессе не исключается, особенно с учетом возможных ген-генных взаимодействий.

Ген АТР1 локализуется в 3-й хромосоме (3q21–3q25). A. Bonnardeaux и соавт. [12] описали 16 его полиморфных состояний, из которых влияет на функциональную активность рецептора и эффекты АII в клетке только мутация в 1166-м положении нуклеотидной последовательности гена, приводящая к замене аденина (А) на ци-