

ЗОФЕНОПРИЛ — КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Скавронская Т. В., Маренич А. В., Колпакова Е. В.
Учебно-научный медицинский центр УД Президента Российской Федерации, Москва

В 2005 г. исполнилось 30 лет с того времени, как под руководством D. W. Cushman и M. A. Ondetti был синтезирован первый ингибитор ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ), пригодный для приема внутрь, — каптоприл. Вскоре, в середине 70-х годов прошлого века, были синтезированы два других ингибитора АПФ — лизиноприл и эналаприл. В 80-е годы появились несколько десятков химических соединений, способных тормозить активность превращения ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II. Большая часть новых ингибиторов АПФ в отличие от каптоприла не содержит сульфгидрильной группы, а связывается с активным центром ангиотензина I-превращающего фермента своей карбоксильной группой. Кроме того, карбоксиалкильные ингибиторы АПФ обычно оказывают более продолжительное действие и отличаются лучшей переносимостью. Учитывая все эти особенности, лизиноприл, эналаприл и другие длительнодействующие ингибиторы АПФ, не содержащие сульфгидрильной группы, иногда относят ко второму поколению ингибиторов АПФ, тем самым противопоставляя их первому поколению ингибиторов АПФ, типичным представителем которого служит каптоприл.

Одним из немногих исключений являются зофеноприл и фозиноприл. Первый, как и каптоприл, относится к сульфгидрильным ингибиторам АПФ, однако оказывает более продолжительное действие. Второй связывается с активным центром ангиотензина I-превращающего фермента своей фосфинильной группой.

Ингибиторы АПФ можно классифицировать по-разному. Разделение их на группы, в зависимости от того, как химическая группа в молекуле ингибитора АПФ взаимодействует с активными центрами АПФ, по-видимому, не имеет практического значения. В то же время большее клиническое значение имеет разделение ингибиторов АПФ в зависимости от наличия или отсутствия в их молекуле сульфгидрильной группы. Каптоприл и зофеноприл — два известных ингибитора АПФ, содержащих сульфгидрильную группу, в то время как большая часть доступных ингибиторов АПФ не содержат такой группы.

Сульфгидрильные ингибиторы АПФ отличаются от несulfгидрильных препаратов, к которым относится подавляющее большинство доступных ингибиторов АПФ, наличием (или большей выраженностью) некоторых особых свойств (например, антиоксидантной активностью или активацией АТФ-зависимых калие-

вых каналов), которые, как полагают, имеют клиническое значение.

В многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что кардиопротективные эффекты каптоприла и, в особенности, зофеноприла выражены в значительно большей степени, чем у несulfгидрильных препаратов. Более выраженное кардиопротективное действие зофеноприла, по сравнению с каптоприлом, объясняется как наличием у него двух сульфгидрильных групп, так и способностью открывать АТФ-зависимые калиевые каналы, благодаря чему уменьшается перегрузка кардиомиоцитов кальцием. Антиоксидантная активность сульфгидрильных ингибиторов АПФ делает их препаратами первого ряда для лечения артериальной гипертензии (АГ), различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета, в патогенезе которых важную роль играет окислительный стресс [1—3].

Всего четыре ингибитора АПФ (каптоприл, либенаприл, лизиноприл и церонаприл) непосредственно обладают биологической активностью. Все другие известные ингибиторы АПФ сами по себе являются неактивными веществами или пролекарствами. Лишь в результате гидролиза они превращаются в активные диацидные метаболиты, например, эналаприл превращается в эналаприлат, зофеноприл — в зофеноприлат. Следовательно, ингибиторы АПФ можно разделить на активные лекарственные формы и пролекарства [4—6].

Ингибиторы АПФ различаются не только химической структурой, но и особенностями фармакокинетики, что послужило основанием для разделения их на три основные группы (табл. 1).

Среди новых ингибиторов АПФ особого упоминания заслуживает зофеноприл, который выпускается фармацевтической компанией Menarini International под торговым названием Зокардис. Зофеноприл выделяется среди доступных ингибиторов АПФ длительного действия физико-химическими свойствами и особенностями фармакодинамики и фармакокинетики, из которых наибольшее клиническое значение имеют его выраженная антиоксидантная активность, высокая липофильность, селективность к тканям сердечно-сосудистой системы.

1. Клиническая фармакология зофеноприла

Как и каптоприл, зофеноприл по химической структуре относится к сульфгидрильным ингибиторам АПФ. В отличие от каптоприла, в молекуле зофеноприла две сульфгидрильные группы, из которых одна

Таблица 1

Фармакокинетическая классификация ингибиторов АПФ**Класс I — липофильные лекарства:**

Каптоприл
Алацеприл
альтиоприл
Фентиаприл

Класс II — липофильные пролекарства

Подкласс IIA — препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60%):

Беназеприл
Делаприл
Зофеноприл
Квинаприл
Периндоприл
Цилазаприл
Эналаприл

Подкласс IIB — препараты с двумя основными путями элиминации:

Моэксиприл
Рамиприл
Спираприл
Фозиноприл

Подкласс IIC — препараты с преимущественно печеночной элиминацией (более 60%):

Темокаприл
Трандолаприл

Класс II — гидрофильные препараты:

Лизиноприл
Либензаприл
Церонаприл

образует тиоэфирную с бензоильным остатком, а другая — прочно связана с фениловым остатком. Зофеноприл выпускается в виде кальциевой соли. Наличием двух сульфгидрильных групп объясняется, почему антиоксидантные свойства зофеноприла более выражены, чем у других ингибиторов АПФ, возможно, за исключением каптоприла.

Активный диацидный метаболит — зофеноприлат прочно связывается с активным центром АПФ и тормозит активность этого фермента в плазме крови в течение более 24 часов. В стенке аорты зофеноприл, рамиприл и лизиноприл тормозят активность АПФ в течение более 2 суток, что соответствует длительному антигипертензивному действию этих ингибиторов АПФ.

Зофеноприл выделяется среди других ингибиторов АПФ более выраженным и более длительным торможением активности АПФ в сердце. Зофеноприл вызывает значительное (на 70-90%) снижение активности АПФ в сердце через 4 часа после приема препарата внутрь, причем этот эффект сохраняется в течение 24 часов [7, 8].

Благодаря своему мощному антиоксидантному действию, зофеноприл в большей степени, чем каптоприл,

ослабляет повреждение миокарда и нарушения его сократительной функции в условиях ишемии—реперфузии. Это проявляется в уменьшении высвобождения креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, более быстром восстановлении сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) и увеличении коронарного кровотока. Зофеноприл также ослабляет реперфузионное повреждение эндотелия коронарных артерий, что проявляется быстрым восстановлением коронарного кровотока после и во время реперфузии. Все эти кардио- и вазопротективные эффекты наблюдаются при назначении зофеноприла и в меньшей степени — каптоприла. Только зофеноприл и каптоприл усиливают расслабление ЛЖ на модели изолированного работающего сердца морской свинки. Этот эффект не наблюдается при назначении лизиноприла и квинаприла.

В отличие от других ингибиторов АПФ зофеноприл и каптоприл увеличивают образование в ишемизированном миокарде простагландинов, которые, как полагают, играют кардиопротективную роль. Этот эффект не зависит от торможения активности АПФ или от накопления брадикинина, а, вероятнее всего, связан с антиоксидантной активностью сульфгидрильных ингибиторов АПФ. Это предположение подтверждается тем, что кардиопротективное действие эналаприла в условиях ишемии миокарда не проявляется при его совместном назначении с индометацином, а кардиопротективное действие зофеноприла лишь незначительно ослабевает под влиянием индометацина.

Как и другие ингибиторы АПФ, зофеноприл ослабляет эндотелиальную дисфункцию, что проявляется вазодилатацией в ответ на введение ацетилхолина или брадикинина. Однако лишь зофеноприл потенцирует сосудорасширяющее действие оксида азота, причем как эндогенного, высвобождаемого из эндотелия, так и экзогенного, который высвобождается, например, из нитроглицерина. Этот потенцирующий эффект связывают с антиоксидантными свойствами сульфгидрильных ингибиторов АПФ, которые нейтрализуют свободные радикалы кислорода и супероксид-анионами, которые инактивируют оксид азота. Потенцирующим влиянием сульфгидрильных ингибиторов АПФ на активность оксида азота объясняется, почему только зофеноприл и каптоприл потенцируют антиишемическое действие нитроvasодилаторов и предотвращают развитие толерантности к нитратам.

Следовательно, наряду с особым кардиопротективным действием, зофеноприл выделяется среди других ингибиторов АПФ (включая каптоприл) особым вазопротективным действием — способностью предохранять оксид азота от инактивации. Учитывая, что нарушения эндотелиальной функции, которые проявляются, в частности, пониженным высвобождением оксида азота, играют важную роль в патогенезе как АГ, так и атеросклероза, уникальное оксид азота-сберегающее

Таблица 2

Возможные антиишемические эффекты зофеноприла и других ингибиторов АПФ

Эффект	Зофеноприл	Каптоприл	Эналаприл	Лизиноприл	Рамиприл
↓ АД	+	+	+	+	+
↓ Ангиотензин II	+	+	+	+	+
↑ Парасимпатический эффект	+	+	+	+	+
↑ Уровни кининов	+	+	+	+	+
↑ Связывание с сердечным АПФ	+++	++	+	+	+
- Периферическая вазодилатация	++	++	+	+	+
- Коронарный кровоток	+++	++	+	+	+
Антиоксидантная активность	+++	++	+	+	+
↓ Реперфузионное повреждение миокарда					
↑ Эндотелий-зависимая вазодилатация	+++	++	+	+	+
↑ Эффект нитратов на коронарный кровоток	++	++	+	+	+
↑ Активность АПФ-зависимых калиевых каналов	++	0	0	0	0

действие сульфгидрильного ингибитора АПФ зофеноприла делает его препаратом выбора для длительного лечения АГ, а также сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и сахарного диабета.

Зофеноприл защищает эндотелий сосудов от ишемического повреждения, тормозит апоптоз эндотелиальных клеток коронарного русла, а также способствует их митозу и пролиферации под влиянием эндотелиального фактора роста. Зофеноприл вызывает новообразование капилляров (ангиогенез), что объясняют его влиянием на пролиферацию эндотелиальных клеток или торможением их апоптоза [1-3].

Таким образом, в отличие от несulfгидрильных ингибиторов АПФ, зофеноприл и каптоприл обладают особыми кардио- и вазопротективными эффектами, благодаря которым они могут считаться препаратами первого ряда для лечения АГ, различных форм ИБС и сахарного диабета (табл. 2).

Как и другие ингибиторы АПФ, зофеноприл и каптоприл тормозят перекисное окисление липидов макрофагами и образование супероксид-аниона в нейтрофилах, которые стимулируются ангиотензином II. Однако только сульфгидрильные ингибиторы АПФ и, в особенности, зофеноприл тормозят окисление липопротеидов низкой плотности в плазме крови и снижают содержание свободных радикалов кислорода в плазме и клетках. Каптоприл как антиоксидант значительно слабее, чем зофеноприл. В частности, он не уменьшает образование супероксид-аниона в нейтрофилах. Возможно, это связано с тем, что менее липофильный каптоприл хуже проникает через клеточные мембраны, чем высоколипофильный зофеноприл. В отличие от зофеноприла, каптоприл также не улучшает эндотелий - зависимой вазодилатации. Поэтому предполагают, что существует связь между эндотелий - зависимой вазодилатацией и образованием супероксид-аниона.

Повышенное содержание свободных радикалов кислорода в крови и артериальной стенке и увеличение образования супероксид-аниона — все это проявления окислительного стресса в артериальной стенке, кото-

рый в настоящее время рассматривается в качестве одного из основных механизмов развития атеросклероза. Сульфгидрильные ингибиторы АПФ более эффективно подавляют окислительный стресс, чем несulfгидрильные препараты, причем зофеноприл значительно более эффективен, чем каптоприл.

Антиоксидантная активность зофеноприла, впервые обнаруженная в экспериментальных исследованиях, имеет важное клиническое значение. Недавно это было продемонстрировано С. Napoli et al. [9] на нелеченных больных с артериальной гипертензией. Они обнаружили, что атерогенные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) у больных с артериальной гипертензией более легко окисляются по сравнению со здоровыми лицами. А окисленные ЛПНП, как известно, обладают более выраженной атерогенной активностью, чем неокисленные. Способность ЛПНП окисляться у больных с артериальной гипертензией значительно уменьшалась или нормализовалась после 12-недельной терапии зофеноприлом, но не изменялась при лечении эналаприлом. Косвенным образом, с использованием конкурентного ингибитора нитрооксид-синтетазы, получены доказательства, что у больных с артериальной гипертензией ингибиторы АПФ увеличивают синтез оксида азота эндотелиальными клетками, причем эффект зофеноприла значительно более выражен, чем эффект эналаприла [9].

Следовательно, зофеноприл можно считать ингибитором АПФ для первичной или вторичной профилактики атеросклероза (и, в частности, ИБС) у больных с АГ или сахарным диабетом. Антиатерогенные эффекты зофеноприла доказаны в опытах на модели атеросклероза у крыс.

Кардиопротективное действие зофеноприла связано не только с его антиоксидантной активностью, но и со способностью активировать АТФ-зависимые калиевые каналы и тормозить активность внутрисердечной ренин-ангиотензиновой системы. Помимо прочего, зофеноприл открывает АТФ-зависимые калиевые каналы, что является одним из механизмов кардиопротек-

Таблица 3

Индекс липофильности активных форм различных ингибиторов АПФ*

Ингибитор АПФ/ активный метаболит	Индекс липофильности
Фозиноприл	»500
Фозиноприлат	0,33
Зофеноприл	3,5
Зофеноприлат	0,22
Трандолаприл	1,49
Трандолаприлат	1,46
Рамиприл	1,12
Рамиприлат	0,011
Эналаприл	0,07
Эналаприлат	<0,001
Каптоприл	0,004
Лизиноприл	<0,001
Энаприлат	<0,001
Эналаприл	0,07
Лизиноприл	<0,001

текции. В экспериментальных исследованиях показано, что зофеноприлат предотвращает апоптоз эндотелиальных клеток и вызывает ангиогенез коронарных артерий.

Зофеноприл отличается высокой липофильностью, благодаря которой он легко проникает в органы и ткани и может оказывать органопротективное действие в результате торможения активности локальных РАС и потенцирования активности кинин-калликреиновых систем.

Индекс липофильности зофеноприла составляет 3,5 и свидетельствует о том, что он более липофилен, чем большинство других ингибиторов АПФ, за исключением фозиноприла и трандолаприла (табл. 3). После метаболической трансформации липофильность зофеноприла, как и других ингибиторов АПФ, уменьшается. Тем не менее, активный диацидный метаболит зофеноприла — зофеноприлат — по липофильности превосходит каптоприл, лизиноприл, эналаприлат.

Зофеноприл (зофеноприлат) отличается от других ингибиторов АПФ более избирательным и более длительным действием в отношении сердечной АПФ. Хо-

тя период полужизни зофеноприлата в плазме крови довольно короткий, в сердце он подавляет активность АПФ в течение более 24 часов. В сердце накапливается как зофеноприл, так и зофеноприлат. Накопление наиболее липофильного ингибитора АПФ фозиноприла в сердце примерно в 1,5 раза больше, чем накопление зофеноприла. Что касается активных диацидных метаболитов — этих ингибиторов АПФ, то захват зофеноприлата сердечной мышцей более чем в 30 раз превышает захват фозиноприлата, не говоря уже о других активных метаболитах других ингибиторов АПФ (табл. 4).

Предполагают, что избирательное накопление зофеноприлата в сердце связано с тем, что в отличие от рамиприла и фозиноприла гидролиз зофеноприла с образованием активного метаболита может происходить в сердечной ткани крысы. Так или иначе, но после назначения зофеноприла (зофеноприлата) активность сердечной АПФ снижается в значительно большей степени, чем после назначения фозиноприла (фозиноприлата), рамиприла (рамиприлата) и других доступных ингибиторов АПФ. Это означает, что в отличие от всех доступных ингибиторов АПФ, зофеноприл (вернее сказать, зофеноприлат) способен не только тормозить активность циркулирующей и тканевых ренин-ангиотензиновых систем, но и действовать на внутриклеточном уровне и, в частности, внутри кардиомиоцитов. Клиническое значение внутриклеточных эффектов зофеноприла требует дальнейшего изучения.

Обнаруженные в экспериментах *in vitro* и *in vivo* особые кардиопротективные эффекты, уникальные для класса ингибиторов АПФ, были подтверждены в контролируемых исследованиях у человека. В частности, кардиопротективное действие зофеноприла была продемонстрировано в крупном плацебо-контролируемом исследовании SMILE-1. Как известно, в исследовании SMILE-1 (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) участвовали 1556 больных с острым инфарктом миокарда передней локализации, которые по разным причинам не получали тромболитической терапии [10-12]. Половина больных получала зофеноприл (начальная доза 7,5 мг/сут и целевая доза — 60 мг/сут), а другая половина — плацебо. Терапию начина-

Таблица 4

Относительное распределение ингибиторов АПФ и их активных метаболитов в сердечной ткани крысы

Ингибитор АПФ	Эффективность захвата		Относительный захват ²	Относительный процент гидролиза пролекарства в сердце ³
	Свободный ингибитор	Пролекарство ¹		
Фозиноприл	100	9,2	9,2	0,9
Зофеноприл	61	310	510	100
Каптоприл	15			
Лизиноприл	6,9			
Эналаприл	6,5	0,2	3,1	0,2
Рамиприл	2,2	1,5	68	4,4

Примечание: 1 - Результаты выражены в процентах, причем данные по фозиноприлату приняты за 100%; 2 - Пролекарство в сравнении со свободным ингибитором АПФ (%); 3 - После 2 часов инкубации с сердечной тканью.

Таблица 5

Смертность среди больных инфарктом миокарда в зависимости от сроков начала терапии ингибиторами АПФ и подхода к отбору больных

Исследование	Смертность на плацебо	Смертность на ингибиторе АПФ	Снижение относительного риска (%)	Число спасенных жизней на 1000 леченых больных
Отсроченное начало терапии у больных с дисфункцией ЛЖ (не ранее 3-го дня)				
SAVE	24,6%	20,4%	19	42
AIRE	22,6%	16,9%	27	57
TRACE	42,3%	34,7%	22	76
В среднем за 6 недель	7,9%	6,1%	24	18
В среднем за 1 год	17,6%	15,3%	16	23
В среднем за 2 года	23,4%	19,2%	23	32
В среднем на 4 года	28,0%	22,7%	25	53
Раннее начало терапии, недифференцированный подход				
CONSENSUS II	9,4%	10,2%	Э 9	- 9
ISIS-4	7,2%	7,7%	7	5
GISSI-3	6,7%	5,9%	11	8
CCS-1	9,6%	9,0%	5	6
В целом за 30 дней	7,6%	7,1%	7	5
Раннее начало терапии, избирательный подход				
SPIRIT (ИМ с ТЛТ)	...	...	Э 13	...
CAPTIN (передний ИМ с ТЛТ)	...	...	Э ...	-13
CATS (передний ИМ с ТЛТ)	4,0%	6,0%	Э 50	- 20
FAMIS (передний ИМ с ТЛТ)	...	...	Э ...	...
SMILE-1 (передний ИМ без ТЛТ)	6,5%	4,9%	25	16

Обозначения: ИМ — инфаркт миокарда, ТЛТ — тромболитическая терапия; Э и знак (-) указывают на увеличение смертности по сравнению с плацебо.

ли в течение первых 24 часов после развития острого инфаркта миокарда и продолжали в течение 6 недель. Эффективность терапии зофеноприлом оценивали через 6 недель и через 1 год.

Применение зофеноприла привело к достоверному снижению риска развития тяжелой застойной сердечной недостаточности (в среднем на 46%; $p=0,018$). Общее число случаев смерти и тяжелой застойной сердечной недостаточности за 6 недель уменьшилось под влиянием зофеноприла на 34% ($p=0,018$). Это означает, что этот ингибитор АПФ предотвращает 35 случаев смерти и тяжелой сердечной недостаточности на 1000 леченых больных.

Анализ результатов исследования SMILE-1 по подгруппам показал, что зофеноприл наиболее эффективно снижал общую частоту случаев смерти и тяжелой сердечной недостаточности у больных с повторным инфарктом миокарда (снижение риска в среднем на 83%), у больных с сахарным диабетом или артериальной гипертензией в анамнезе (на 61% и 47% соответственно).

Протективные эффекты 6-недельной терапии зофеноприлом сохранялись до 1 года. Через 1 год общая смертность в группе больных, получавших 6-недельный курс лечения зофеноприлом, начиная с первых суток острого инфаркта миокарда, оставалась на 29% ниже, чем в контрольной группе ($p=0,011$). Расчеты пока-

зывают, что 6-недельная терапия зофеноприлом позволяет сохранить 41 жизнь на 1000 леченых больных за 1 год, что значительно больше, чем при отсроченном назначении ингибиторов АПФ больным с постинфарктной сердечной недостаточностью или систолической дисфункцией ЛЖ в исследованиях SAVE, AIRE, TRACE (табл. 5).

Таким образом, у больных с передним ИМ раннее назначение ингибитора АПФ зофеноприла не только улучшает выживаемость, но и предотвращает прогрессирование постинфарктного ремоделирования ЛЖ и развитие застойной сердечной недостаточности.

Фармакокинетика зофеноприла. По особенностям фармакокинетики зофеноприл относится к ингибиторам АПФ II класса [1, 5, 13, 14]. Он становится активным только после превращения в результате гидролиза в диацидный метаболит, называемый зофеноприлат. При гидролизе тиоловый эфир расщепляется, в результате образуется зофеноприлат, содержащий свободную сульфгидрильную группу. Следовательно, зофеноприл по химическому строению напоминает каптоприл, а по фармакокинетике сходен с большинством других ингибиторов АПФ, которые являются пролекарствами и становятся активными только после превращения в результате гидролиза.

После приема внутрь зофеноприл быстро и пол-

ностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (96%). Биодоступность зофеноприлата составляет в среднем 78%. Совместный прием с пищей замедляет всасывание зофеноприла (примерно на 1 час), однако не оказывает существенного влияния на его степень. Это указывает на то, что антигипертензивный и другие эффекты зофеноприла не зависят от того, принимается ли он натощак или во время еды.

В течение 30 минут после приема внутрь плазменные концентрации зофеноприлата достигают максимума. В крови зофеноприлат циркулирует в основном в связи с плазменными белками (75–85%).

Зофеноприлат — самый важный метаболит зофеноприла. Кроме того, в результате метаболизма зофеноприлата и зофеноприла в печени образуется несколько других метаболитов. Во всяком случае, в моче человека обнаруживается в общей сложности 8 метаболитов зофеноприла, из которых 22% приходится на неизмененный зофеноприлат, а 57% — на продукты его дальнейшего превращения.

Зофеноприлат легко проникает в органы и ткани, но проявляет особое сродство к сердцу и сосудам, в которых он накапливается в больших количествах, чем, например, в скелетных мышцах. Накоплением зофеноприлата в сердце объясняют его особое кардиопротективное действие, а накоплением в сосудах — его способность защищать эндотелий сосудов от повреждения свободными радикалами и уменьшать инактивацию оксида азота.

Основной путь элиминации зофеноприлата — почечная экскреция (около 70%), причем препарат выводится только путем клубочковой фильтрации. В отличие от большинства других ингибиторов АПФ (за исключением фозиноприла), зофеноприлат не выводится путем активной канальцевой секреции канальцами, а потому не взаимодействует с такими препаратами, как пробенецид, циметидин и др. Остальная часть зофеноприлата и его метаболитов (около 30%) выводится с желчью и фекалиями.

Преимущественно почечный путь элиминации зофеноприлата позволяет отнести зофеноприл, согласно фармакокинетической классификации, к ингибиторам АПФ ПА подкласса наряду с большинством других ингибиторов АПФ.

Нарушение функции почек не оказывает влияния на превращение зофеноприла в зофеноприлат. Более того, гидролиз зофеноприла даже усиливается у больных с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью. Суточные дозы зофеноприлата подбираются с учетом скорости клубочковой фильтрации. При легкой почечной недостаточности зофеноприл назначают 1 раз в день. Однократный прием зофеноприла рекомендуется лицам пожилого и старческого возраста, а также больным, получающим блокатор Н₂-гистаминовых рецепторов циметидин (но не ранитидин!). У больных с

умеренной и тяжелой почечной недостаточностью начальную дозу препарата следует уменьшить вдвое.

У больных с дисфункцией печени скорость превращения зофеноприла в зофеноприлат замедляется, однако гидролиз зофеноприла происходит полностью. При печеночной недостаточности изменения дозы зофеноприла не требуется.

II. Опыт применения зофеноприла при лечении артериальной гипертензии

Благодаря своим разнообразным фармакологическим свойствам и хорошей переносимости, ингибиторы АПФ широко используются в клинической практике. Общепризнанными показаниями к назначению ингибиторов АПФ считаются: (1) лечение АГ; (2) лечение ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ; (3) вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (главным образом — при наличии систолической дисфункции ЛЖ); и (4) лечение диабетической нефропатии и некоторых других паренхиматозных заболеваний почек.

Зофеноприл наиболее широко зофеноприл используется при лечении различных форм артериальной гипертензии, хотя имеются бесспорные доказательства его эффективности и безопасности при назначении в ранние сроки инфаркта миокарда.

Длительное лечение АГ — основное показание для назначения ингибиторов АПФ вообще и зофеноприла (зокардиза) в частности. В современных рекомендациях по лечению АГ ингибиторы АПФ рассматриваются (наряду с диуретиками, β-адреноблокаторами, антагонистами кальция и блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов) как основной класс антигипертензивных средств, которые пригодны как для длительного лечения как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Ингибиторы АПФ — единственный класс антигипертензивных препаратов, о которых известно, что они способны улучшать отдаленный прогноз не только при неосложненной АГ, но и у больных, которые перенесли инфаркт миокарда или мозговой инсульт, или страдают сердечной недостаточностью, сахарным диабетом или заболеванием почек, или имеют высокий риск развития ИБС [14, 15].

Зофеноприл занимает достойное место среди ингибиторов АПФ как препарат длительного действия, который обладает особыми кардио- и вазопротективными свойствами. Антигипертензивная эффективность и безопасность зофеноприла при мягкой и умеренной формах АГ изучалась в нескольких контролируемых исследованиях [2, 3, 16–21].

Так, в рандомизированных исследованиях показано, что антигипертензивный эффект зофеноприла увеличивается в диапазоне от 7,5 до 60 мг/сут, причем в дозе выше 7,5 мг/сут препарат вызывает достоверное снижение диастолического АД по сравнению с плацебо. Антигипертензивный эффект зофеноприла сохраняется

ся в течение 24 часов. Степень снижения диастолического АД через 24 часа после приема препарата в дозе 15 мг, 30 мг и 60 мг составляет, в среднем, 3,3, 7,2 и 7,9 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо). Степень снижения систолического АД через 24 часа после приема препарата в дозе 15 мг, 30 мг и 60 мг составляет в среднем 4,8, 9,1 и 10,2 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо) [17, 18].

На основании результатов этих исследований была установлена доза зофеноприла для начальной терапии — 30 мг/сут. У пожилых больных или больных с почечной недостаточностью начальная доза зофеноприла составляет 15 мг/сут. При недостаточной антигипертензивной эффективности зофеноприла в дозе 30 мг в сутки дозу препарата удваивают или добавляют небольшие дозы тиазидного диуретика. За рубежом выпускается комбинированный антигипертензивный препарат, в состав которого входит 30 мг зофеноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида.

В многоцентровых рандомизированных исследованиях показано, что монотерапия зофеноприлом (30—60 мг/сут) позволяет получить хороший клинический эффект у 55—80% больных с мягкой и умеренной формами АГ. Зофеноприл одинаково эффективен у больных среднего и пожилого возраста [9, 10, 17–21].

Важным достоинством зофеноприла (зокардиса) является его способность при приеме один раз в день эффективно и равномерно снижать АД на протяжении 24 часов, не изменяя естественного суточного ритма колебаний АД и предотвращая подъем АД в ранние утренние часы [2, 3, 17].

Как известно, для объективной оценки длительности и равномерности антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов длительного действия в 1988 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) был использован особый показатель — отношение остаточного (конечного) эффекта к наибольшему (пиковому) эффекту. Остаточный эффект (ОЭ) — это степень снижения АД в конце междозового интервала (т. е. через 24 ч после приема препарата — при назначении антигипертензивных препаратов, предназначенных для приема 1 раз в сутки). Наибольший эффект (НЭ) — это степень снижения АД на максимуме действия данного препарата. Величина как ОЭ, так и НЭ, рассчитывается с поправкой на эффект плацебо. Считается, что величина отношения ОЭ/НЭ для новых антигипертензивных препаратов должна быть не менее 50% (или 0,50). А вообще, чем ближе величина отношения ОЭ/НЭ к 100% (или 1,00), тем равномернее действие антигипертензивного препарата в течение суток, а значит, меньше вариабельность АД, которая, как известно, является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По мнению Р. Meredith [22], в идеале величина отношения ОЭ/НЭ должна состав-

лять не менее или превышать 60%.

Средние значения отношения ОЭ/НЭ для диастолического АД у зофеноприла составляют 73%. Это означает, что в большинстве случаев зофеноприл при приеме один раз в сутки эффективно и равномерно контролирует уровень АД на протяжении суток. Следовательно, зофеноприл удовлетворяет требованиям, которые Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) предъявляет к антигипертензивным препаратам длительного действия.

По средней величине отношения ОЭ/НЭ зофеноприл сравним с деллаприлом и фозиноприлом и уступает лишь трандолаприлу (табл. 6).

При длительном назначении зофеноприл, как и другие ингибиторы АПФ, вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных с АГ и уменьшает микроальбуминурию у больных с диабетической нефропатией.

В ряде сравнительных исследований показано, что по антигипертензивной эффективности зофеноприл не уступает другим антигипертензивным препаратам, например, диуретику гидрохлортиазиду, β -адреноблокатору атенололу, антагонисту кальция амлодипину, ингибиторам АПФ — эналаприлу и лизиноприлу, а также блокатору АТ₁-ангиотензиновых рецепторов кандезартану. Более того, обнаружено, что зофеноприл лучше переносится, чем эналаприл, атенолол и амлодипин [2, 3, 16, 19–21]. В частности, в контролируемом исследовании показано, что у больных с мягкой и умеренной формами АГ зофеноприл (30—60 мг/сут) столь же эффективно снижает АД, как и антагонист кальция длительного действия амлодипин (5—10 мг/сут). После 12 недель лечения достаточный антигипертензивный эффект (снижение диастолического АД ниже 90 мм рт. ст.) был достигнут при лечении зофеноприлом у значительно большего числа больных, чем при лечении амлодипином (60,8% против 45,1%; $p < 0,01$). Общая частота побочных эффектов между сравниваемыми группами практически не различалась (17% в группе зофеноприла и 21% — в группе амлодипина), однако амлодипин чаще приходилось отменять из-за побочных эффектов, чем зофеноприл (8,5% против 1,9%). Наиболее частыми побочными эффектами были: у получавших зофеноприл — кашель (3,4%); у получавших амлодипин — периферические отеки (11,5%) [21]. Зофеноприл хорошо переносится больными с АГ. В 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 211 больных с АГ, побочные эффекты отмечены у 7 (3,3%) больных, трем из которых изучавшиеся препараты пришлось отменить (2 больных получали зофеноприл и 1 — плацебо) [20]. В плацебо-контролируемом исследовании SMILE-1 из-за побочных эффектов зофеноприл пришлось отменить у 8,6% больных с инфарктом миокардом, а плацебо — у 6,8%. В обеих группах основ-

Таблица 6

**Отношение остаточный эффект/наибольший эффект ингибиторов АПФ
(препараты расположены в порядке убывания значений ОЭ/НЭ)***

Ингибиторы АПФ с величиной ОЭ/НЭ > 50%		Ингибиторы АПФ с величиной ОЭ/НЭ < 50%	
Препарат	Отношение ОЭ/НЭ (%)	Препарат	Отношение ОЭ/НЭ (%)
Трандолаприл	84	Лизиноприл	48
Зофеноприл	73	Беназеприл	40
Делаприл	70	Периндоприл	35
Фозиноприл	64	Квинаприл	27
Рамиприл	56	Моэксиприл	5
Эналаприл	51	Каптоприл (х 2 раза в день)	20
Цилазаприл	51		

ными причинами отмены были симптомная или тяжелая гипотония.

Таким образом, зофеноприл (Зокардис) является новым ингибитором АПФ длительного действия, который хорошо переносится больными с АГ. По антигипертензивной эффективности и безопасности он не уступает таким перспективным препаратам, как антагонист кальция амлодипин и блокатор АТ1-ангиотензиновых рецепторов кандезартан, не говоря уже о таких традиционных препаратах, как гидрохлортиазид, атенолол и эналаприл. Зофеноприл отличается от других

ингибиторов АПФ особенными кардио- и вазопротективными эффектами, связанными с его антиоксидантными свойствами. Эти антиоксидантные свойства делают применение зофеноприла особенно перспективным при лечении АГ у больных в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза или сахарным диабетом. Как и другие ингибиторы АПФ, зофеноприл является препаратом первого ряда для лечения АГ у больных с сахарным диабетом или систолической дисфункцией ЛЖ, а также у больных, перенесших инфаркт миокарда или инсульт.

Литература

- Subissi A., Evangelista E., Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: An angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. — Cardiovascular Drug. Reviews, 1999; 17: 115—133.
- Borghi C., Ambrosioni E. The role of zofenopril in the treatment of cardiovascular diseases. — Milano, 2001.
- Borghi C., Bacchelli S., Esposti D. D., Ambrosioni E. A review of the angiotensin converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. — Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2004; 5 (9): 1965—1977.
- Opie L. H. Angiotensin converting enzyme inhibitors. 3th edition. — New York, 1999.
- Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. — Москва, 1998.
- Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Батыралиев Т. А. Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности. — Москва, 2004.
- Cushman D. W., Wang F. L., Fung W. C. et al. Comparisons in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). — Brit. J. Clin. Pharmacol., 1989; 28 (suppl. 2): 115S—131S.
- Cushman D. W., Wang F. L., Fung W. C. et al. Differentiation of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors by selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. — Amer. J. Hypertension, 1989; 2 (4): 294—306.
- Napoli C., Sica V., de Nigris F. et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. — Amer. Heart J., 200; 148 e5 (pp. K1—K7).
- Borghi C., Bacchelli S., Esposti D. D., et al., on behalf of the SMILE study investigators. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute myocardial infarction in patients with arterial hypertension. — Amer. J. Hypertension, 1999; 12: 665—672.
- Borghi C., Bacchelli S., Esposti D. D., et al., on behalf of the SMILE study investigators. Effects of the early ACE inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior acute myocardial infarction. — Diabetes Care, 2003; 26: 1862—1868.
- Borghi C., Ambrosioni E., on behalf of the SMILE-2 working party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. — Amer. Heart J., 2003; 145 (1): 80—87.
- Brown N. J., Vaughan D. E. Angiotensin converting enzyme inhibitors. — Circulation, 1998; 97 (14): 1411—1420.
- Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Батыралиев Т. А. Ингибиторы АПФ и АТ1-блокаторы в клинической практике. Часть третья. — Москва, 2004.
- Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Часть третья. — Москва, 2001.
- Borghi C., Ambrosioni E. Zofenopril. Una rassegna sull'evidenza dei suoi effetti vantaggiosi nell'ipertensione e nell'infarto miocardico acuto (in Italian). — Clin. Drug Invest., 2000; 2 (5): 371—384.
- Malacco E., Giusti A., on behalf of the Zofenopril Study Group. Once-daily zofenopril provides 24-hour ambulatory blood pressures control in hypertensive patients aged under 65 years. — Amer. J. Hypertension, 1998; 11 (4 part 2): 70.
- Malacco E., Castiglioni G., Corradi L. et al. Dose-response relationship of zofenopril in essential hypertension. — Clin. Drug Invest., 2002; 22 (1): 9—15.
- Lacourciere Y., Provencher P. Comparative effects of zofenopril and hydrochlorothiazide on office and ambulatory blood pressures in mild to moderate essential hypertension. — Brit. J. Clin. Pharmacol., 1989; 2 (11): 861—864.
- Giusti A., Bertolotti M., Llabres S. et al. Comparison of the efficacy of zofenopril or enalapril in patients with mild to moderate hypertension. — Amer. J. Hypertension, 1999; 12 (4 part 2): 28.
- Giusti A., Bertolotti M., Clark W. I. C. et al. The efficacy and safety of zofenopril compared to amlodipine in patients with mild to moderate hypertension. — Amer. J. Hypertension, 1999; 12 (4 part 2): 140.
- Meredith P. A. // Role of trough to peak efficacy in the evaluation of antihypertensive efficacy — J. Hypertension, 1998; 16 (suppl. 1): S59—S64.

Поступила 20/01-2006