

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННОГО ИНГИБИТОРА АПФ ЗОФЕНОПРИЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Напалков Д.А., Головенко Е.Н.

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из самых распространенных нозологических форм во многих странах мира. Она является одной из актуальных медико-социальных проблем. Это обусловлено высоким риском осложнений, широкой распространенностью и недостаточным контролем АГ в популяции. В развитых странах при повторных измерениях повышенное артериальное давление (АД) обнаруживают примерно у 40-50% взрослого населения, причем среди лиц старше 65 лет распространенность АГ составляет 60-70%.

Имеющиеся данные о роли ангиотензина II в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний дали толчок для создания фармакологических средств, регулирующих деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). К ним относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонисты ангиотензиновых рецепторов (АРА).

В Европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 года ингибиторы АПФ занимают одно из ведущих мест, поскольку в патогенезе этого синдрома важную роль играет активация РААС (схема 1). Как известно, ренин взаимодействует с α -глобулином ангиотензиногеном с образованием слабоактивного ангиотензина I, который под влиянием АПФ превращается в ангиотензин II. Ангиотензин II оказывает выраженное сосудосуживающее действие, а также стимулирует секрецию альдостерона и способствует задержке натрия в организме, увеличению объема циркулирующей крови и калийурезу. Кроме того, АПФ усиливает разрушение брадикинина и участвует в биохимических превращениях нейропептидов (метэнкефалина, нейротензина). В норме активации прессорных систем, вызывающих вазоконстрикцию,

«противостоит» действие депрессорной системы, вызывающей вазодилатацию. АПФ участвует в работе обеих систем: и вазодилиатирующей и вазоконстрикторной. При различных заболеваниях, в том числе при АГ, нормальная регуляция нарушается, и преобладают эффекты прессорных систем.

При длительной терапии иАПФ наблюдается понижение общего периферического сопротивления, пост- и преднагрузки на миокард, снижение систолического и диастолического артериального давления, уменьшение давления наполнения левого желудочка, частоты возникновения желудочковых и реперфузионных аритмий, улучшение регионарного (коронарного, церебрального, почечного, мышечного) кровообращения.

Большое число рандомизированных исследований, в которых антигипертензивные препараты сравнивались с плацебо или друг с другом, свидетельствуют о том, что иАПФ вызывают адекватное снижение АД и значительное снижение факторов риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В соответствии с рекомендациями 2007 года по лечению АГ данный класс препаратов подходит для стартовой и поддерживающей антигипертензивной терапии и может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Для пациентов с АГ, страдающих сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда и имеющих высокий сердечно-сосудистый риск, иАПФ являются препаратами первой линии (табл. 1).

Исследования, в которых изучалось влияние антигипертензивной терапии на динамику состояния органов-мишеней, продемонстрировали, что иАПФ более эффективно снижали гипертрофию левого



Схема 1. Основные эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Таблица 1
Состояния, являющиеся основанием для выбора
ИАПФ в качестве терапии первого ряда [1]

- Сердечная недостаточность
- Дисфункция левого желудочка
- Перенесенный инфаркт миокарда
- Диабетическая нефропатия
- Недиабетическая нефропатия
- Гипертрофия левого желудочка
- Атеросклероз сонных артерий
- Протеинурия / микроальбуминурия
- Фибрилляция предсердий
- Метаболический синдром

желудочка, включая ее фиброзный компонент. В двух исследованиях было показано, что регрессия гипертрофии левого желудочка является стойкой и достигает максимума через 2-3 года. В крупном многоцентровом исследовании LIFE было установлено, что снижение массы миокарда под влиянием антигипертензивной терапии сопровождается снижением риска основных сердечно-сосудистых исходов, инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности. Ингибиторы АПФ также достаточно эффективно уменьшают микроальбуминурию и протеинурию, сохраняют функцию почек и тормозят прогрессирование нефропатии [1].

Зофеноприл – ингибитор АПФ длительного действия. Молекула зофеноприла содержит две липофильных фенольных группы, одна из которых подвергается гидролитическому отщеплению сразу после всасывания из кишечника с образованием активной молекулы зофеноприлата, содержащей сульфгидрильную группу. Превращение зофеноприла в активную форму, происходит не только в плазме, но и в различных тканях. Зофеноприл является высоко липофильным соединением, что облегчает его всасывание и проникновение в ткани [2]. Это обуславливает его высокое сродство к тканевой РААС.

Как известно, действие тканевой и плазменной РААС отличается: плазменная РААС активируется быстро, но оказывает кратковременное действие. Активность тканевых РААС нарастает постепенно, однако сохраняется долговременно. Считается, что до 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани и всего 10% - на плазму. Именно тканевое звено РААС ответственно за развитие органных поражений. Так, ангиотензин II, синтезирующийся в миокарде, стимулирует гипертрофию и фиброз мышечных волокон. Кроме того, он активирует локальный синтез норадреналина. Аналогичные изменения наблюдаются в гладкой мускулатуре периферических сосудов и приводят к ее гипертрофии.

Таким образом, липофильность зофеноприла обеспечивает его высокую эффективность в подавлении активности РААС и органопротективное действие.

Зофеноприл быстро всасывается и почти полностью преобразуется в активный метаболит зофеноприлат, по эффективности превосходящий каптоприл, и действующий более длительно. Зофеноприл отличается быстрым наступлением фармакологического действия. Так, уже через час после приема внутрь он практически полностью ингибирует циркулирующий АПФ [3]. Более того, период полувыведения у зофеноприлата существенно больше, чем у каптоприла (5,5 против 1,9 ч). Однако его фармакологическое действие сохраняется гораздо более длительное время. Для зофеноприла характерен двойной путь элиминации, т.е. препарат выводится из организма как с мочой (на 69%), так и с желчью и калом (примерно на 26%), что облегчает его применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью [4] и у лиц с поражениями печени.

Эффективность зофеноприла была подтверждена большим количеством исследований, включавших пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС), в которых сравнивалось действие зофеноприла как с плацебо, так и с другими антигипертензивными препаратами. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Malacco et al. было показано, что зофеноприл в дозе 15 мг/сутки и более при однократном приеме достоверно снижал как систолическое (САД), так и диастолическое (ДАД) артериальное давление у пациентов с мягкой и умеренной АГ [5]. При этом наилучшие результаты были получены при использовании суточной дозы 30 и 60 мг зофеноприла.

Одним из первых сравнительных исследований с участием зофеноприла стала работа Lacourciere Y. C et al., в которую было включено 38 пациентов с мягкой и умеренной АГ, рандомизированных на две группы. Пациенты первой группы (n = 19) получали зофеноприл в дозе 30 мг/сут, пациенты второй группы (n = 19) – гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут. Оба препарата оказались одинаково эффективны в сравнении с плацебо [6]. Однако суточное мониторирование АД показало большую эффективность зофеноприла по сравнению с гидрохлортиазидом именно в часы активного бодрствования. Терапия хорошо переносилась пациентами, при этом отмечались лишь непродолжительные побочные эффекты (кашель, головная боль, диарея).

В сравнительное исследование по изучению эффективности зофеноприла и амлодипина у пациентов с мягкой и умеренной АГ вошли 303 пациента. В результате рандомизации было сформировано две группы: В первой группе пациенты получали зофеноприл в дозе 30 мг/сутки. Пациенты из второй группы принимали амлодипин в суточной дозе 5 мг. Снижение диастолического артериального давления до 90 мм рт.ст. и ниже или на 10 мм рт.ст. от исходного в группе зофеноприла и в группе амлодипина достоверно не различалось [7].

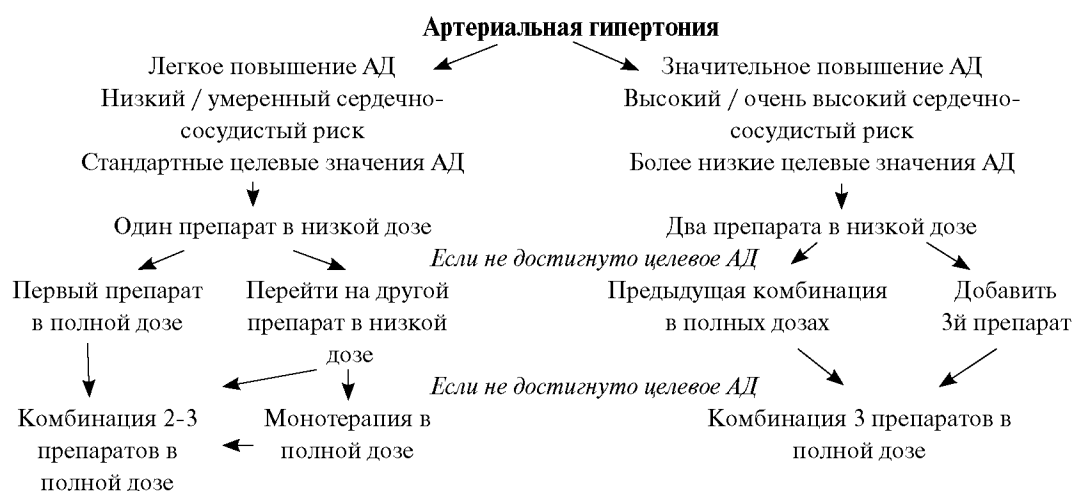


Схема 2. Стратегия современного лечения артериальной гипертензии [1].

Группа шведских ученых в своем исследовании сравнивала эффективность терапии зофеноприлом в дозе 30-60 мг/сут и атенолола в суточной дозе 50-100 мг у пациентов, страдающих мягкой и умеренной АГ. Через 4 недели среднее снижение АД в группе пациентов, получавших зофеноприл, было более выражено по сравнению с группой пациентов, принимавших атенолол (на 15,6/13,5 мм рт.ст. и 13,1/11,8 мм рт.ст. соответственно) [8]. По истечении трех месяцев эти различия перестали быть достоверными, однако количество пациентов, у которых были достигнуты целевые цифры ДАД, было больше в группе зофеноприла. При этом пациенты этой группы переносили терапию, лучше чем больные, получавшие атенолол.

Известно также, что зофеноприл по своему антигипертензивному эффекту не уступает другим ингибиторам АПФ. Еще в одном исследовании была продемонстрирована терапевтическая эквивалентность зофеноприла в дозе 30-60 мг/сутки и эналаприла в суточной дозе 20-40 мг [9]. В группе больных, получавших терапию зофеноприлом, частота побочных эффектов была ниже, чем у пациентов, принимавших эналаприл. По данным другого сравнительного многоцентрового исследования, антигипертензивная эффективность зофеноприла у лиц пожилого возраста была сопоставима с таковой у лизиноприла [10].

В исследовании Leonetti проводилось сравнение эффективности зофеноприла и кандесартана. После 2-недельного «отмывочного» периода были сформированы две группы. В 1-й группе 114 пациентов получали зофеноприл в дозе 30 мг/сутки, а 122 пациента из 2-й группы принимали кандесартан в суточной дозе 8 мг. Снижение САД и ДАД в обеих группах было сопоставимо (на $21 \pm 11/15 \pm 8$ и на $20 \pm 11/15 \pm 7$ соответственно). В 90% случаев в обеих группах были достигнуты целевые цифры АД при хорошей переносимости лечения [11].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что зофеноприл высокоэффективный и хорошо переносимый антигипертензивный препарат. Монотерапия зофеноприлом дает хорошие результаты у пациентов с мягкой и умеренной АГ, однако достичь целевых цифр АД, не прибегая к комбинированной терапии, удастся лишь у четверти пациентов. В рекомендациях ESH/ESC 2007 г. заявлено, что комбинация двух антигипертензивных препаратов может служить не только необходимым этапом после попытки монотерапии, но и альтернативой последней уже на первом этапе лечения (Схема 2).

Недостаток стартовой комбинированной терапии заключается в том, что один из назначенных препаратов может оказаться ненужным. Однако комбинированная терапия имеет следующие преимущества: два препарата могут быть использованы в низких дозах, что снижает риск побочных эффектов по сравнению с лечением одним препаратом в полной дозе; комбинированная терапия позволяет избежать безуспешных попыток выбора эффективной монотерапии у пациентов с очень высоким артериальным давлением или поражением органов-мишеней [1]. Начинать лечение с комбинации антигипертензивных средств следует, в первую очередь, у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, то есть при наличии значительного повышения артериального давления или при легкой гипертензии, сочетающейся с множественными факторами риска, бессимптомным поражением органов мишеней, сахарным диабетом, нефропатией или ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во всех этих случаях необходимо добиться более значимого снижения АД, что затруднено при использовании монотерапии.

Антигипертензивные препараты разных классов целесообразно сочетать друг с другом, если они имеют разные и, вместе с тем, взаимодополняющие механизмы действия. В рандомизированных клинических исследованиях эффективными и хорошо переносимыми показали себя комбинации ингибиторов АПФ с тиазидными диуретиками и антагонистами кальция [1].

Успешность применения комбинации ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков, по-видимому, связана с синергизмом их воздействия на РААС. Снижение объема циркулирующей жидкости вследствие салуретического действия тиазидных диуретиков приводит к стимуляции РААС, чему препятствуют ингибиторы АПФ [5]. У пациентов с низкой активностью ренина плазмы ингибиторы АПФ обычно недостаточно эффективны, и добавление тиазидного диуретика, приводящего к повышению активности РААС, позволяет ингибитору АПФ реализовать свое действие. Это расширяет круг больных, отвечающих на терапию, и целевые уровни АД достигаются более чем у 80% пациентов. Ингибиторы АПФ предотвращают развитие гипокалиемии и уменьшают негативное влияние тиазидных диуретиков на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Данная комбинация хорошо зарекомендовала себя в многочисленных клинических испытаниях и одобрена международными и отечественными рекомендациями.

Липофильность зофеноприла увеличивает его синергизм с тиазидными диуретиками. В исследовании Westendorp на мышах, перенесших инфаркт миокарда, было показано, что при назначении комбинации гидрохлортиазида и зофеноприла, возрастает концентрация последнего в тканях, в то время как увеличение концентрации гидрофильного лизиноприла происходит в плазме [12].

В клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность комбинации зофеноприла и гидрохлортиазида в лечении АГ, при этом комбинированная терапия была эффективнее, чем монотерапия любым из этих препаратов. В исследовании Malacco пациенты с мягкой и умеренной АГ были рандомизированы на три группы. В первой группе 113 пациентов получали терапию гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг/сут. Во второй группе 115 пациентов принимали зофеноприл в суточной дозе 30 мг. В третьей группе 225 пациентов получали комбинированную терапию гидрохлортиазидом (12,5 мг/сут) и зофеноприлом (30 мг/сут). В первой и второй группе было отмечено достоверное снижение САД и ДАД, однако эффективность терапии в третьей группе была более выражена. Количество пациентов, ответивших на комбинированную терапию также превосходило количество больных, у которых целевые цифры артериального давления были достигнуты при помощи монотерапии. Позднее этой же группой ученых было проведено дополнительное исследование, в котором после четырех недель терапии зофеноприлом в суточной дозе 30 мг/сутки часть пациентов, не достигших целевых цифр АД, случайным образом была разделена на две группы. Пациентам первой группы была продолжена монотерапия зофеноприлом, другим участникам исследования была начата комбиниро-

ванная терапия (зофеноприл 30 мг/сутки + гидрохлортиазид 12,5 мг/сутки). В течение последующих восьми недель у пациентов, переведенных на комбинированную терапию, было отмечено достоверно большее снижение АД, чем у пациентов, оставшихся на монотерапии [13].

Таким образом, в ряде международных клинических исследований зофеноприл зарекомендовал себя как высокоэффективный и хорошо переносимый ингибитор АПФ для проведения как моно-, так и комбинированной терапии. Однако, помимо собственно антигипертензивного действия, зофеноприл обладает рядом важных для пациентов с АГ свойств.

К числу ключевых особенностей ингибиторов АПФ относятся их способность улучшать функцию эндотелия, уменьшать агрегацию тромбоцитов и блокировать некоторые механизмы атерогенеза. Повышенное АД является одним из основных повреждающих факторов эндотелия сосудов, а эндотелиальная дисфункция в настоящее время считается начальным этапом системного атеросклероза. Именно дисфункция эндотелия приводит к повышению уровня свободных радикалов в крови, нарушению метаболизма липидов, изменению экспрессии цитокинов, факторов роста и молекул адгезии. Супероксиды инактивируют оксид азота (NO), что является непосредственной причиной эндотелиальной дисфункции. Наконец, пролиферация гладкомышечных клеток ведет к ремоделированию и гипертрофии сосудов.

Еще в 1990 году Mak et al. на культуре эндотелиальных клеток показали, что ингибиторы АПФ, содержащие в своем составе сульфгидрильную группу (к их числу относится зофеноприл), способны связывать до 65% свободных радикалов кислорода [14]. Это способствует улучшению эндотелиальной функции и увеличению продукции оксида азота.

В целом ряде экспериментальных исследований было показано, что зофеноприл обладает антиоксидантными свойствами благодаря сульфгидрильной группе, связывающей свободные радикалы. Зофеноприл подавляет выработку вазоконстрикторных факторов (в частности, эндотелина 1) и молекул адгезии, стимулирует продукцию оксида азота, приводя, таким образом, к уменьшению эндотелиальной дисфункции [15].

В последние годы положительное влияние зофеноприла на эндотелий сосудов было подтверждено в нескольких работах. Так, по данным Pasini A.F. et al., у пациентов с умеренной АГ зофеноприл достоверно уменьшал содержание продуктов перекисного окисления и молекул адгезии, а также увеличивал эндотелий-зависимую вазодилатацию [16]. В другом исследовании было установлено, что зофеноприл достоверно снижает уровень малонового диальдегида (маркер окисляемости липопротеинов низкой плотнос-

ти – ЛПНП), нормализует содержание изопростана, а также уменьшает концентрацию асимметричного диметил-L-аргинина, являющегося конкурентным ингибитором эндотелиальной NO-синтазы [17]. Кроме того, в сравнительных исследованиях было показано, что антиоксидантная активность зофеноприла превосходит таковую у других ингибиторов

АПФ, не содержащих в своем составе сульфгидрильную группу.

Таким образом, зофеноприл (Зокардис®) является высоко эффективным, длительно действующим ингибитором АПФ, обладающим выраженной антиоксидантной активностью и способностью улучшать эндотелиальную функцию.

Литература

1. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007 28: 14621–536.
2. Добровольский А.В., Сыркин А.Л. Место зофеноприла в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. 2007; том 15, №2 0: 14721–476
3. Marzo A, Dal Bo L, Mazzucchelli P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zofenopril in healthy volunteers. Arzneimittelforschung. 1999 Dec; 49(12): 992–6.
4. Fyhrquist F. Clinical pharmacology of the ACE inhibitors. Drugs. 1986; 32 Suppl 5: 339.
5. Ambrosioni E. Defining the role of zofenopril in the management of hypertension and ischemic heart disorders. Am J Cardiovasc Drugs 2007; 7 (1): 172–4.
6. Lacourcière Y, Provencher P. Comparative effects of zofenopril and hydrochlorothiazide on office and ambulatory blood pressures in mild to moderate essential hypertension. Br J Clin Pharmacol 1989 Mar; 27 (3): 3716–.
7. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. Blood Pressure. 2007; 16 (Suppl 2): 19–24.
8. Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. Blood Pressure. 2007; 16 (Suppl 2): 25–30.
9. Mallion JM. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. Blood Pressure. 2007; 16 (Suppl 2): 13–18.
10. Malacco E, Piazza S, Omboni S. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. Clin Drug Investig. 2005;25(3):175–182.
11. Leonetti G., Rappelli A., Omboni S. A similar 24-h blood pressure control is obtained by zofenopril and candesartan in primary hypertensive patients. Blood Pressure. 2006; 15(Suppl 1): 18–26.
12. Westendorp B., Schoemaker R., von Gilst WH. Hydrochlorothiazide increases plasma or tissue angiotensin-converting enzyme-inhibitor drug levels in rats with myocardial infarction: differential effects on lisinopril and zofenopril. Eur J Pharmacol 2005 Dec 19; 527 (13–): 1419–.
13. Malacco E., Ombosini S. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination is superior to that of single components (abstract). Eur Heart J. 2005; 26 Suppl.1: 401.
14. Mak IT, Freedman AM, Dickens BF, et al. Protective effects of sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells. Biochem Pharmacol 1990 Nov; 40 (9): 21697–5.
15. Evangelista S., Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril. The Journal of International Medical Research 2005; 33: 42 – 54.
16. Pasini AF, Garbin U, Nava MC, et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. Am J Hypertens 2007 Apr; 20(4):443–50.
17. 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. Am Heart J. 2004 Jul; 148(1): e5.

Поступила 26/10-2008
©Коллектив авторов, 2008.