

4. *Torshin I.Yu.* Bioinformatics in the post-genomic era: studies in clinical genetics. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2008, in press.
5. *de Bruijn S.F., Stam J., Koopman M.M., Vandenbroucke J.P.* Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group // *BMJ*. 1998; 316: 7131: 589–592.
6. *Martinelli I., Sacchi E., Landi G., Taioli E., Duca F., Mannucci P.M.* High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives // *N Engl J Med*. 1998; 338: 25: 1793–1797.
7. *Vandenbroucke J.P., Koster T., Briet E., Reitsma P.H., Bertina R.M., Rosendaal F.R.* Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation // *Lancet*. 1994; 344: 8935: 1453–1457.
8. *Tang Z., Tracy R.P.* Candidate genes and confirmed genetic polymorphisms associated with cardiovascular diseases: a tabular assessment //

- J Thromb Thrombolysis*. 2001; 11: 1: 49–81.
9. *Williams M.S., Bray P.F.* Genetics of arterial prothrombotic risk states // *Exp Biol Med* (Maywood). 2001; 226: 5: 409–419.
10. *Torshin I.Yu.* Bioinformatics in the post-genomic era: the role of bio-physics. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2006; ISBN: 1600210481.
11. *Dielis A.W., Smid M., Spronk H.M., Hamulyak K., Kroon A.A., ten Cate H., de Leeuw P.W.* The prothrombotic paradox of hypertension: role of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems // *Hypertension*. 2005; 46: 6: 1236–42.
12. *Fogari R., Zoppi A.* Antihypertensive drugs and fibrinolytic function // *Am J Hypertens*. 2006; 19: 12: 1293–1299.
13. *Bataineh A., Raji L.* Angiotensin II, nitric oxide, and end-organ damage in hypertension // *Kidney Int Suppl*. 1998; 68: S14–S19.
14. *Szklo M.M., Nieto F.J.* Epidemiology: beyond the basics, Aspen Publishers, Inc. 2002.

Эффективность зофеноприла при мягкой и умеренной артериальной гипертензии: сравнение с лозартаном

А.П. Переверзев, Н.В. Стуров

РУДН, Москва

Большинство антигипертензивных лекарственных средств, рекомендованных к использованию при артериальной гипертензии (АГ), снижают уровень артериального давления (АД) на 10–15 % [1, 2]. При изначально высоком уровне АД инициальная монотерапия обычно эффективна у 50 % больных, поэтому для лечения АГ II и III ст. обычно требуется назначение нескольких антигипертензивных препаратов, поскольку достижение целевого уровня АД является необходимым условием успешной терапии.

Согласно результатам клинических исследований, эффективность большинства современных средств в плане редукции АД при назначении адекватных доз в монотерапии примерно одинакова, тем не менее, при подборе препарата важнейшая роль сохраняется за фармакодинамическими различиями как между классами антигипертензивных средств, так и особенностями действия отдельных представителей внутри группы [1–3]. В целом, выбор препарата является результатом комплексной оценки кардиоваскулярного риска, тяжести сопутствующей патологии, ответа на предшествующую терапию, медикаментозных осложнений в анамнезе, с обязательным учётом возраста, пола и этнической принадлежности пациента.

Согласно результатам крупных исследований [4–9], препаратами выбора у больных АГ с сопутствующим СД, нефропатией и/или высоким сердечно-сосудистым риском являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны).

Зофеноприл (Зокардис, Берлин-Хеми/Менарини), наряду с другими ИАПФ, продемонстрировал свою эффективность как при АГ, так и у больных ишемической болезнью сердца, в т. ч. осложнившейся острым инфарктом миокарда.

Зофеноприл является пролекарством, быстро всасывается и почти полностью конвертируется в активный метаболит зофеноприлат путём деэтерификации. Образование зофеноприлата происходит как в сыворотке крови, так и в тканях. Эта особенность отличает зофеноприл от других соединений класса ИАПФ (рамиприл, фозиноприл, эналаприл). Зофеноприл и его активный метаболит являются высоколипофильными соединениями [10].

Согласно обобщенным данным сравнительных исследований [11, 12], зофеноприл (30–60 мг/сут однократно) по степени снижения диастолического АД в целом эквивалентен ателололу (50–100 мг/сут), амлодипину (5–10 мг/сут) и эналаприлу (20–40 мг/сут).

Для оценки эффективности и безопасности применения зофеноприла при мягкой и умеренной АГ было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование. После 2-недельной вводной фазы приёма плацебо пациенты были рандомизированы в группы приёма зофеноприла или плацебо. В итоге нормализация АД произошла у 54,3 % пациентов, получавших монотерапию зофеноприлом в дозе 30 мг/сут, и у 69,4 % больных, принимавших препарат в дозе 60 мг/сут, что достоверно отличалось от плацебо-контроля (5,6 %) [13].

Показана рациональность и безопасность комбинированного использования зофеноприла и тиазидных диуретиков [14]. Комбинирование зофеноприла с гидрохлортиазидом (30/12,5 мг соответственно) позволяет быстрее достигать целевого уровня АД и обеспечивает более надёжную профилактику его повышения, что усиливает комплаентность больных [15].

Помимо эффективности при АГ, показано положительное влияние зофеноприла на прогноз пациентов с острым инфарктом миокарда. В исследовании SMILE (n = 1556) больные в возрасте от 18–80 лет с инфарктом передней стенки, не получавшие тромболитической терапии, рандомизировались в течение 24 часов от появления симптомов инфаркта в группы приёма зофеноприла или плацебо в течение 6 недель. Начальная доза зофеноприла составила 7,5 мг, повторно препарат давался через 12 часов, а затем доза удваивалась, пока систолическое АД (САД) сохранялось на уровне > 100 мм рт. ст. или до достижения суточной дозы 30 мг 2 раза в день. Снижение риска тяжёлой сердечной недостаточности на фоне острого инфаркта миокарда составило 46 % (p = 0,018), а риска смерти – 25 % (p = 0,19) [16].

Интерес представляет сопоставление зофеноприла по эффективности и эквивалентности реко-

Зокардис®

зофеноприл таб. 7,5 мг; 30 мг №28

- Максимальное кардиопротективное действие
- Оптимальная антигипертензивная активность
- Максимальное снижение смертности при ОИМ



**МГНОВЕННОЕ РЕШЕНИЕ –
СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ!**



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Таблица 1. Изменение показателей САД и ДАД на фоне терапии зофеноприлом и лозартаном ($p < 0,001$)

Уровень АД	САД/ДАД, мм рт. ст.	
	группа зофеноприла	группа лозартана
Исходный	158,1 ± 12,4/98,8 ± 3,2	157,9 ± 12,0/99,0 ± 3,0
Через 4 недели приёма	141,3 ± 13,9/85,9 ± 7,8	144,7 ± 16,1/88,5 ± 8,1
Через 8 недель приёма	141,2 ± 13,1/84,9 ± 8,0	141,2 ± 14,7/86,2 ± 8,0
Через 12 недель приёма	139,7 ± 14,6/84,3 ± 8,1	139,6 ± 15,0/85,8 ± 8,2

мендуемых доз при мягкой и умеренной АГ с сартанами, в частности, с лозартаном как одним из наиболее популярных представителей группы ввиду ограниченного числа публикаций на эту тему. Лозартан обладает убедительной доказательной базой в плане положительной активности при АГ, СД, ХСН, способности профилактировать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [8, 17, 18].

В недавно опубликованном двойном слепом многоцентровом исследовании [19] было проведено сравнение зофеноприла (Зокардис, Берлин-Хеми/Менарини) и лозартана у пациентов с мягкой и умеренной АГ. В нём приняло участие 327 пациентов в возрасте 18–75 лет. Одним из критериев включения была стабильная диастолическая АГ с показателями диастолического АД (ДАД) в интервале 95–110 мм рт. ст. Пациенты с тяжёлой или вторичной формами АГ, нефропатией, СД 1 типа, а также принимавшие два и более антигипертензивных препарата в исследование не включались.

Участников исследования рандомизировали в группы приёма зофеноприла в дозе 30 мг/сут однократно внутрь (с последующим возможным увеличением дозы до 60 мг/сут однократно) или лозартана в дозе 50 мг/сут однократно (с последующим возможным увеличением дозы до 100 мг/сут). Приём других антигипертензивных средств не допускался. Контрольный осмотр у врача проводился утром, измерение АД осуществлялось в положении лежа после 10-минутного отдыха, затем оценивалось в положении сидя и стоя.

В течение первых 4 недель лечения показатель САД/ДАД был снижен на $16,6 \pm 11,4/12,8 \pm 6,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) в группе зофеноприла и $13,2 \pm 11,2/10,5 \pm 7,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) в группе лозартана. Во время визитов к врачу степень снижения АД была более выражена в группе зофеноприла, но в целом разница между величинами АД, наблюдавшимися при измерении дома и во время визитов к врачу, объяснялась «эффектом белого халата». При дальнейшем исследовании разницы между препаратами в степени редукции ДАД выявлено не было. К 8-ой и 12-ой неделе лечения АД незначительно снизилось у пациентов обеих групп (табл. 1). В ходе исследования увеличить дозу зофеноприла потребовалось у 48 паци-

Таблица 2. Уровни ДАД у пациентов, «ответивших» на начальные дозы зофеноприла и лозартана, и у пациентов, которым потребовалось увеличение дозы в ходе исследования ($p < 0,001$)

Без увеличения дозы	Зофеноприл 30 мг/сут	Лозартан 50 мг/сут
Исходный уровень АД	98,2 ± 2,7	98,5 ± 2,8
Через 4 недели приёма	81,6 ± 4,9	83,4 ± 5,8
Через 8 недель приёма	82,2 ± 7,1	83,0 ± 6,8
Через 12 недель приёма	81,4 ± 6,8	83,4 ± 6,9
С увеличением дозы	Зофеноприл 60 мг/сут	Лозартан 100 мг/сут
Исходный уровень АД	100,1 ± 3,9	99,8 ± 3,2
Через 4 недели приёма	94,8 ± 4,7	95,5 ± 5,1
Через 8 недель приёма	90,5 ± 6,9	90,6 ± 7,5
Через 12 недель приёма	90,6 ± 6,9	89,2 ± 8,8

СОСТАВ

Одна таблетка содержит зофеноприла кальция 7,5 мг или 30 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; магния стеарат; МКЦ; крахмал кукурузный; кремния диоксид высокодисперсный.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Зофеноприл кальция быстро и полностью абсорбируется в ЖКТ и практически полностью метаболизируется в печени с образованием активного метаболита зофеноприлата, C_{max} которого в крови достигается через 1,5 часа после приёма Зокардиса.

Приблизительно 88 % зофеноприла кальция связывается с белками плазмы крови.

$T_{1/2}$ зофеноприлата – 5,5 часов, его общий клиренс составляет 1300 мл/мин после перорального приёма зофеноприла кальция. Выводится зофеноприлат преимущественно почками – 60 %, через кишечник – 40 %.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Гипотензивный эффект более выражен при высокой концентрации ренина плазмы крови, чем при нормальной или сниженной его концентрации. Понижение АД в терапевтических пределах не оказывает влияния на мозговое кровообращение, кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне и на фоне пониженного АД. Усиливает коронарный и почечный кровоток.

При длительном применении уменьшается гипертрофия левого желудочка миокарда и миоцитов стенок артерий, предотвращает прогрессирование сердечной недостаточности и замедляет развитие дилатации левого желудочка. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Понижает агрегацию тромбоцитов.

Зофеноприл кальция является пролекарством, поскольку активным ингибитором является свободное сульфгидрильное соединение – зофеноприлат, образующееся в результате тиюэфирного гидролиза.

Гипотензивный эффект при приёме внутрь наступает через один час, достигает максимума через 4–6 часов и сохраняется до 24 часов. У некоторых больных для достижения оптимального уровня АД необходима терапия на протяжении нескольких недель. При сердечной недостаточности заметный клинический эффект наблюдается при длительном лечении – 6 месяцев и более.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия мягкой и средней степени тяжести.

Острый инфаркт миокарда с симптомами сердечной недостаточности у пациентов со стабильными показателями гемодинамики и не получавших тромболитическую терапию.

Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Способ применения и дозы, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

ентов (33,1 %), а дозу лозартана – у 58 (42,1 %) (табл. 2). Переносимость препаратов оказалась одинаково хорошей.

Итак, зофеноприл (Зокардис, Берлин-Хеми/Менарини) является эффективным антигипертензивным средством и может служить препаратом выбора, в частности, у пациентов с мягкой или умеренной АГ. Зофеноприл может быть использован в качестве монотерапии при этом заболевании, а степень редукции АД на фоне приёма препарата в дозе 30–60 мг/сут эквивалентна таковой при использовании лозартана в дозе 50–100 мг/сут, а также рекомендованных в клинических исследованиях суточных доз атенолола, амлодипина и эналаприла. Ежедневный однократный приём способствует повышению комплаентности пациентов. Препарату можно отдать предпочтение при лечении диастолической АГ. В сравнении с лозартаном, на фоне терапии АГ зофеноприлом наращивание дозы требуется меньшему числу больных.

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 Jun; 28: 12: 1462–536.
2. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure: National High Blood Pressure education Program Coordinating Committee // *JAMA*. 2003; 289: 2560–2572.
3. Turnbull F., Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: Results of prospectively designed overviews of randomised trials // *Lancet*. 2003; 362: 1527–1535.
4. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // *Lancet*. 2004; 363: 2049–2051.
5. Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B. et al. The Collaborative Study Group. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial // *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2170–2179.
6. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-

BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2005; Sep 10–16; 366: 9489: 895–906.

7. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet*. 2004; Jun; 19; 363: 9426: 2022–31.

8. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. 2002; Mar; 23: 359: 9311: 995–1003.

9. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2001; Sep; 20: 345: 12: 851–60.

10. Subissi A., Evangelista S., Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties // *Cardiovascular Drug Review*. 1999; 17: 2: 115–33.

11. Mallion J.M. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension // *Blood Press Suppl*. 2007; Oct; 2: 13–8.

12. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients // *Blood Press Suppl*. 2007; Oct; 2: 19–24.

13. Malacco E., Gastiglioni G., Corradi L. et al. Dose-response relationship of zofenopril in essential hypertension // *Clin Drug Invest*. 2002; 22: 1: 9–15.

14. Borghi C., Bacchelli S., Esposti D.D. et al. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2004; 5: 9: 1965–77.

15. Zanchetti A., Parati G., Malacco E. Zofenopril plus hydrochlorothiazide: Combination therapy for the treatment of mild to moderate hypertension // *Drugs*. 2006; 66: 8: 1107–15.

16. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators // *N Engl J Med*. 1995; Jan; 12; 332: 2: 80–5.

17. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B. et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol // *Lancet*. 2002; 359: 1004–1010.

18. Kjeldsen S.E., Westheim A.S., Os I. Prevention of cardiovascular events and diabetes with angiotensin-receptor blockers in hypertension: LIFE, SCOPE, and VALUE // *Curr Hypertens Rep*. 2005; 7: 155–157.

19. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan // *Blood Press Suppl*. 2007; Oct; 2: 7–12.