

Оценка антигипертензивной эффективности зофеноприла в сравнении с эналаприлом в начале лечения и при длительной терапии мягкой и умеренной артериальной гипертензии

Ж.-М. Мэллион

Введение

Необходимость блокирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности, бессимптомной дисфункции левого желудочка, остром инфаркте миокарда, диабетической нефропатии, а также у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных осложнений, на сегодняшний день является очевидной [1, 2]. Благодаря наличию выраженных терапевтических и профилактических свойств, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) считаются препаратами первой линии при мягкой и умеренной АГ, в частности, у лиц с сахарным диабетом. При использовании ИАПФ в качестве монотерапии при мягкой и умеренной АГ целевые уровни артериального давления (АД) достигаются у 40–50 % пациентов [1]. Подобно диуретикам и бета-блокаторам, ИАПФ снижают частоту осложнений и смертность у сердечно-сосудистых больных [2].

Достоверное положительное влияние ИАПФ, как группы лекарственных средств (ЛС), на продолжительность жизни и прогноз пациентов с АГ продемонстрировано в большом числе исследований. Все ИАПФ различаются степенью и продолжительностью снижения АД, профилактическим потенциалом в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, а также частотой и тяжестью побочного действия. При этом взаимные преимущества отдельных препаратов внутри группы ИАПФ при АГ до сих пор изучены в недостаточной степени. Следует помнить, что положительные эффекты ИАПФ обусловлены как угнетением гиперактивности РААС, так и множеством других свойств (активацией кининовой системы, улучшением NO-зависимой вазодилатации, антиоксидантным потенциалом), на уровне которых могут присутствовать отличия между разными ИАПФ, имеющие клиническое значение. В данном исследова-

нии сравнивали начальные и отсроченные эффекты липофильного ИАПФ III поколения зофеноприла (Зокардис®, «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия) и ИАПФ II поколения эналаприла (Ренитек, MSD) у пациентов с мягкой и умеренной АГ.

Пациенты и методы исследования

В сравнительное двойное слепое многоцентровое исследование [3] были включены 323 пациента с мягкой и умеренной АГ (стабильно повышенное диастолическое АД в пределах 95–115 мм рт. ст. как минимум в течение 6 мес.) в возрасте 17–70 лет (подробнее см. табл. 1). АД измерялось в положениях лежа и стоя.

Пациентов рандомизировали на группы, получающие зофеноприл 30 мг один раз в сутки внутрь (с повышением при необходимости до 60 мг один раз в сутки) или эналаприл 20 мг один раз в сутки (с повышением при необходимости до 40 мг один раз в сутки). Контроль осуществлялся на 2-, 4-, 8- и 12-й неделе после начала лечения. Доза препаратов повышалась на 4-й неделе, если диастолическое АД (ДАД) было выше 90 мм рт. ст. или снизилось менее чем на 10 мм рт. ст. в сравнении с исходным уровнем. Во время каждого визита больных опрашивали на предмет развития побочных реакций. Лабораторные исследования проводились при рандомизации и в конце исследования.

В исследование не включались пациенты с вторичными формами артериальной гипертензии, получающие два и более антигипертензивных препарата, с сердечно-сосудистыми и почечными осложнениями, инсулин-зависимым сахарным диабетом. Критерием исключения служил также факт приёма ЛС по поводу сопутствующей патологии, которая могла повлиять на результаты настоящего исследования. Препараты давались в капсулах для обеспечения «ослепления». Никакие другие антигипертензивные ЛС, кроме зофеноприла и эналаприла, не использовались.

Результаты

После начала лечения уровни САД и ДАД снижались в обеих группах (см. табл. 2 и 3). Уровень АД в положении лёжа в группе зофеноприла снизился за первые 2 недели приёма на $17,5 \pm 9,7/13,8 \pm 8,0$ мм рт. ст., а через 4 недели от начала терапии – на $19,8 \pm 10,0/15,6 \pm 9,1$ мм рт. ст. Аналогичные показатели в группе эналаприла составили $14,2 \pm 11,1/11,4 \pm 8,0$ и $17,0 \pm 11,9/13,8 \pm 9,1$ мм рт. ст. (через 2 и 4 недели соответственно). Преобладание зофеноприла в степени снижения АД на 2- и 4-й неделе над эналаприлом составило $3,3/2,4$ и $2,7/1,8$ мм рт. ст. (указано САД/ДАД). Аналогичные достовер-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включённых в исследование

Показатель	Зофеноприл	Эналаприл	p
Число больных, n	152	156	-
Пол (м/ж)	73/79	76/80	0,946
Возраст, лет	$52,0 \pm 9,7$	$53,3 \pm 10,3$	0,236
Индекс массы тела, кг/м ²	$28,1 \pm 5,0$	$27,7 \pm 4,5$	0,430
Получали / не получали антигипертензивные ЛС ранее	57/95	65/91	0,483
САД/ДАД в положении лежа	$160,3 \pm 9,7/101,0 \pm 5,5$	$160,3 \pm 9,7/100,8 \pm 4,0$	0,614/ 0,628
ЧСС в положении лежа (ударов/мин)	$72,7 \pm 8,3$	$73,6 \pm 9,4$	0,374
Расовая принадлежность			
• европеоиды	142 (93 %)	150 (96 %)	0,342
• темнокожие	3 (2 %)	3 (2 %)	-
• монголоиды	4 (3 %)	3 (2 %)	-
Другие	3 (2 %)	0 (0 %)	-

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Динамика снижения АД в положении лежа у пациентов в течение 12 недель исследования			
Срок измерения АД	Зофеноприл (САД/ДАД)	Эналаприл (САД/ДАД)	p
Базовый уровень	160,7 ± 12,1/101,3 ± 4,6	161,3 ± 12,5/101,1 ± 4,5	-
2-я неделя	143,1 ± 9,5/87,5 ± 6,2	147,0 ± 13,1/89,8 ± 8,4	0,006/0,005
4-я неделя	140,9 ± 9,2/85,7 ± 5,5	144,2 ± 13,5/87,4 ± 8,9	0,030/0,038
8-я неделя	140,5 ± 9,9/85,2 ± 7,0	141,7 ± 13,4/86,0 ± 9,1	0,621/0,296
12-я неделя	140,6 ± 10,5/84,6 ± 7,1	141,7 ± 12,5/85,7 ± 8,1	0,678/0,187
Примечание. Все уровни АД достоверно ниже исходных до начала лечения (p < 0,001)			

Таблица 3. Динамика снижения АД в положении стоя у пациентов в течение 12 недель исследования			
Срок измерения АД	Зофеноприл (САД/ДАД)	Эналаприл (САД/ДАД)	p
Базовый уровень	159,6 ± 12,1/101,7 ± 5,8	160,6 ± 13,5/101,9 ± 8,2	-
2-я неделя	142,5 ± 9,5/87,7 ± 5,3	146,8 ± 13,8/91,9 ± 9,7	0,015/< 0,001
4-я неделя	140,4 ± 9,2/85,8 ± 5,8	143,8 ± 14,1/89,2 ± 9,6	0,099/0,001
8-я неделя	140,3 ± 9,9/86,1 ± 6,5	141,6 ± 14,0/88,1 ± 9,8	0,771/0,075
12-я неделя	140,4 ± 10,5/85,9 ± 6,4	142,5 ± 14,1/87,3 ± 8,7	0,464/0,228
Примечание. Все уровни АД достоверно ниже исходных до начала лечения (p < 0,001)			

ные различия были выявлены при измерении АД в положении стоя. В дальнейшем, на 8- и 12-й неделе приёма достоверных отличий в достигнутых уровнях АД в обеих группах обнаружено не было. Уровни ЧСС не различались в группах ни на одном из этапов исследования.

Скорость ответа на лечение

Скорость ответа на лечение (быстрота достижения уровня ДАД ниже 90 мм рт. ст. или его снижения ниже исходного на 10 мм рт. ст.) была сравнимой в обеих группах. После 4 недель терапии на лечение согласно приведённому критерию ответили 64 % пациентов группы зофеноприла и 59 % пациентов группы эналаприла. Через 12 недель показатель составил 71 % и 69 % соответственно.

Безопасность и переносимость

О неблагоприятных побочных реакциях (НПР) сообщили 67 пациентов, принимавших зофеноприл, и 81 пациент, принимавший эналаприл. Всего было зарегистрировано 383 побочные реакции, из них 143 – мягкого, 162 – умеренного, 73 – тяжёлого течения. Большинство побочных реакций были проходящими и расценены как несвязанные с исследуемыми ЛС. На зофеноприл развилось 142 НПР у

155 пациентов, на эналаприл – 186 побочных реакций у 168 пациентов (табл. 4). В группе эналаприла было достоверно больше НПР, расцененных как возможно или определённо связанные с приёмом ЛС.

Обсуждение

В клинической практике ИАПФ могут быть использованы в качестве средства начальной (инициальной) терапии у пациентов с АГ, что часто наблюдается при нарушении толерантности к глюкозе или сахарном диабете [4]. В исследовании CAPPP [5] были продемонстрированы преимущества назначения ИАПФ в сравнении с диуретиками и бета-адреноблокаторами в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ на фоне сахарного диабета, особенно при метаболической декомпенсации. Частота развития комбинированных первичных конечных точек (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и другие кардиоваскулярные события) была заметно ниже в группе ИАПФ (p = 0,018). В этом же исследовании назначение антигипертензивной терапии с применением ИАПФ ассоциировалось с более выраженным снижением риска развития диабета в сравнении с назначением медикаментозной терапии, основанной на бета-адреноблокаторах и/или

Информация о препарате	
СОСТАВ Одна таблетка содержит зофеноприла кальция 7,5 мг или 30 мг.	
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 – 69 %, через кишечник – 26 %.	
ФАРМАКОДИНАМИКА Гипотензивный эффект более выражен при высокой концентрации ренина плазмы крови, чем при нормальной или сниженной его концентрации. Снижение 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.	
ЗОКАРДИС 30 (Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия) Зофеноприл табл. п.о. 7,5 мг; 30 мг Регистрационное удостоверение № ЛС-000778	
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. 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.	

Таблица 4. НПР при приеме ЛС на протяжении исследования			
Показатель	Зофеноприл	Эналаприл	p
Пациенты с НПР	155	168	-
Общее число НПР	142	186	-
• мягкого течения	78	65	-
• умеренной тяжести течения	57	105	-
• тяжёлого течения	57	16	-
Пациенты, сообщившие о НПР	67	81	0,369
Пациенты, прервавшие лечение в связи с НПР	6	5	-
НПР, возможно, вероятно или определённо связанные с ЛС	32	49	-
• мягкого течения	18	13	-
• умеренной тяжести течения	13	31	0,008
• тяжёлого течения	1	5	-

диуретиках [4–6]. Таким образом, в дополнение к антигипертензивному действию при использовании ИАПФ наблюдают позитивные метаболические изменения, которые в итоге и приводят к снижению риска диабета [7].

Зофеноприл в дозе 30 мг однократно в сутки приводил к более раннему достижению целевых значений АД, чем эналаприл в дозе 20 мг однократно в сутки. После начала приёма обоих ЛС наблюдалось постепенное снижение САД и ДАД. Были выявлены преимущества зофеноприла в степени инициального снижения АД (САД/ДАД) в начале лечения на 4/2 мм рт. ст. в положении лежа и 4/4 мм рт. ст. – стоя. По прошествии 4 недель терапии и необходимого увеличения доз получаемых препаратов различия в степени снижения АД между группами не наблюдались.

Можно с определённой долей уверенности утверждать, что скорость достижения стойкого антигипертензивного эффекта и степень его выраженности сильно отражается на частоте осложнений АГ даже при самых незначительных отличиях в степени редукции АД под влиянием сравниваемых ЛС. Так, в исследовании VALUE [8] антигипертензивный эффект амлодипина был выше такового у валсартана, особенно в начальном периоде лечения. Через 1 месяц приёма АД (САД/ДАД) оказалось на 4,0/2,1 мм рт. ст., а через 1 год – на 1,5/1,3 мм рт. ст. ниже в группе амлодипина, чем в группе валсартана ($p < 0,001$). В результате в группе амлодипина инфаркт миокарда регистрировался реже на 19 %, а инсульт – на 15 %. Степень медикаментозного контроля АД уже по истечении 1 месяца в этом исследовании оказалась важным предиктором сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, небольшая разница в степени антигипертензивного ответа может реализоваться в значительных отличиях частоты развития неблагоприятных исходов.

Благоприятное влияние должного медикаментозного контроля АД на частоту инсультов продемонстрировано в работе Arakawa et al. [9], которые наблюдали за состоянием амбулаторных больных с АГ и перенесённым геморрагическим инсультом в течение в среднем 2,8 лет. Исследователи срав-

нили АД и другие клинические показатели у пациентов с развившимся повторным геморрагическим инсультом и без такового. В итоге было показано, что разница в показателе ДАД между группами с повторным инсультом и без такового в 6 мм рт. ст. (88 ± 8 против 82 ± 7 мм рт. ст.; $p = 0,04$) значительно повышала риск повторного инсульта (до 10 %, $p < 0,001$). При этом отличия в уровне САД и других параметрах достоверно не сказывались на риске повторного инсульта. Ни у одного пациента с ДАД ниже 70 мм рт. ст. за период наблюдения повторного инсульта не произошло.

При подборе средства начальной антигипертензивной терапии следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим доказанной терапевтической эффективностью, низким уровнем НПР и хорошей переносимостью. В приводимом исследовании частота тяжёлых НПР и НПР средней тяжести была ниже в группе зофеноприла, хотя и зофеноприл, и эналаприл продемонстрировали в целом одинаково хорошую переносимость. Выявленные отличия могут сказываться на приверженности больных к назначаемой длительной фармакотерапии [10].

Проведённое исследование показало, что применение зофеноприла в рекомендованных дозах вызывает более выраженный антигипертензивный эффект, чем назначение эналаприла в соответствующей дозе. Тем не менее, в популяции больных с АГ подобные, на первый взгляд незначительные отличия могут, сильно повлиять на частоту инфаркта миокарда и инсульта в отдалённом периоде.

Литература.

1. Brown B., Hall A.S. Renin-angiotensin system modulation; The weight of evidence // *Am J Hypertens.* 2005; 18: 127–133.
2. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *Blood Press.* 2007; 16.
3. 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.* 2007; 16: Suppl 2: 13–18.
4. Niskanen L., Hedner T., Hansson L. et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker based treatment regimen: A subanalysis of the Captopril Prevention Project // *Diabetes Care.* 2001; 24: 2091–2096.
5. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial // *Lancet.* 1999; 353: 611–616.
6. Niklason A., Hedner T., Niskanen L. et al. Development of diabetes is retarded by ACE inhibition in hypertensive patients – a subanalysis of the Captopril Prevention Project (CAPPP) // *J Hypertens.* 2004; 22: 645–652.
7. Mancina G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs // *J Hypertens.* 2006; 24: 3–10.
8. 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; 363: 2022–2031.
9. Arakawa S., Saku Y., Ibayashi S. et al. Blood pressure control and recurrence of hypertensive brain hemorrhage // *Stroke.* 1998; 29: 1806–1809.
10. Svensson S., Kjellgren K.I., Ahlner J. et al. Reasons for adherence with antihypertensive medication // *Int J Cardiol.* 2000; 76: 157–163.