

“Внецелевые” эффекты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента: больше преимуществ в терапии

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Минздрава России. Москва, Россия

Статья посвящена дополнительным, “внецелевым”, или “off-target” эффектам ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), в частности, зофеноприла. Это новое поле исследования фармакопрепаратов, и антигипертензивные средства — не исключение. Приводятся данные о возможном взаимодействии ИАПФ и ацетилсалициловой кислоты, результаты международных многоцентровых исследований.

Ключевые слова: простагландины, эндотелий, брадикинин, ишемическая болезнь сердца, функция почек.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (6): 21–23
Поступила 08/11–2013

Принята к публикации 11/11–2013

Off-target effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors: additional therapeutic benefits

Shaidyuk O. Yu., Taratukhin E. O.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University. Moscow, Russia

The paper is focused on additional, or off-target, effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), zofenopril in particular. This is a new area in the pharmacological research, which is also relevant to antihypertensive agents. The authors present the data on potential interaction between ACEI and acetylsalicylic acid, as well as the results of international multi-centre studies.

Key words: prostaglandins, endothelium, bradykinin, coronary heart disease, renal function.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (6): 21–23

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) по-прежнему остаются одним из классов наиболее эффективных и хорошо переносимых антигипертензивных средств (АГП). Это указывается в современных Рекомендациях Европейского общества артериальной гипертензии [1]. Другое важнейшее показание для этих препаратов — застойная сердечная недостаточность. Механизм действия ИАПФ довольно сложен. Блокада превращения ангиотензина I в ангиотензин II — только один из путей, наиболее выраженный. Другой путь — активация обмена брадикинина, одним из результатов которого является повышение уровня простагландинов, в частности простациклина. Будучи вазодилататорами, эти вещества не только способствуют снижению артериального давления (АД), но и улучшают локальный почечный кровоток, способствуя нормализации объема циркулирующей крови. Таким образом, чтобы антигипертензивный эффект ИАПФ проявился во всей своей полноте, препарат должен быть “свободным” от действия факторов, снижающих его активность.

Известно, что ацетилсалициловая кислота (АСК), блокирующая работу циклооксигеназы-2, не только уменьшает активность агрегации тромбоцитов, но и косвенно повышает риск язвенной болезни желудка. Это связано со снижением синтеза простагландинов, которое происходит под действием АСК. Любой врач помнит

об этом, назначая пациенту АСК даже в “кардиодозах”. Но есть и другие проблемы. Ранее вызывало много вопросов, следует ли каким-то образом корректировать дозировку или вовсе отменять АСК больным, принимающим ИАПФ. Этому и смежным вопросам был посвящен ряд обзоров, например, Streicher JM, et al. (2008), Gluszek J, et al. (2005) [2, 3]. Показано, что блокирование синтеза простагландинов может препятствовать полной реализации нефропротективного и антигипертензивного эффектов ИАПФ.

В последнее время эта проблема перестала активно обсуждаться, а между тем вопрос сочетания препаратов играет важную роль. Это касается не только лекарственного взаимодействия и побочных эффектов, но фармакодинамических пересечений, когда механизмы действия различных лекарственных препаратов “сталкиваются” друг с другом. ИАПФ имеют целый спектр показаний. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система участвует в развитии большого числа патологических процессов, среди которых повышение АД, ухудшение функции почек, ремоделирование миокарда и сосудов, отеки, нарушения водно-электролитного баланса. Поэтому блокирование ее ключевого звена — ангиотензин-превращающего фермента — совершенно необходимо при лечении артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточности и ряда других заболеваний.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +79166372978

e-mail: cardio03@list.ru

[Шайдюк О. Ю. — кардиолог, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Таратухин Е. О. — кардиолог, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета].

С другой стороны, те же состояния требуют профилактики тромботических осложнений. И при АГ, и при ИБС, и при многих других заболеваниях сердечно-сосудистой системы абсолютно показано назначение антитромбоцитарных средств — препаратов АСК. Проблема ее возможного негативного взаимодействия с ИАПФ хотя и перестала активно обсуждаться, окончательно не решена.

Совсем недавно были обнародованы результаты рандомизированного исследования SMILE-4 (the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation 4 study), посвящённого аспектам применения зофеноприла и рамиприла совместно с АСК при остром инфаркте миокарда.

Изначальной гипотезой SMILE-4 было то, что широко применяемые для профилактики дисфункции левого желудочка ИАПФ могут быть подвержены негативному влиянию АСК, обязательной для назначения в качестве антитромбоцитарного средства у пациентов с инфарктом миокарда [4]. Это исследование III фазы, рандомизированное и плацебо-контролируемое, проводимое в параллельных группах. Всего в него был включен 771 пациент с признаками левожелудочковой недостаточности после острого инфаркта миокарда: 365 в группу зофеноприла и 351 — рамиприла. Первый препарат применялся в дозе 60 мг/сут, второй 10 мг/сут. Все пациенты получали АСК 100 мг/сут. Длительность наблюдения составила 1 год. Первичной конечной точкой считалась смерть или госпитализация в связи с сердечно-сосудистой патологией. Результаты показали существенно и достоверно меньшую частоту конечных точек в группе зофеноприла по сравнению с рамипилом (отношение рисков 0,7, $p < 0,028$). Показатели переносимости и частоты побочных эффектов в группах были сходными. Авторы отчета делают вывод о том, что после острого инфаркта миокарда на фоне неизбежного применения АСК зофеноприл обладает явными преимуществами в профилактике сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с рамипилом. Дополнительный “post-hoc” анализ исследования SMILE-4 также показал, что зофеноприл является более выгодным препаратом с точки зрения затрат на оказание медицинской помощи [5].

Зофеноприл кальция — пролекарство для приема *per os*, после всасывания в желудочно-кишечном тракте метаболизируется в зофеноприлат. Максимальная концентрация после приёма достигается через 1,5 часа. Антигипертензивный эффект препарата сохраняется до 24 ч, достигая максимума спустя 4–6 ч после приёма. Период полувыведения 5,5 ч. Препарат выводится преимущественно почками (69%), через кишечник — 26%. Основной механизм действия — блокирование АПФ. Зофеноприлат более активен при высоком содержании ренина в плазме. Противопоказания — классические для средств этой группы: беременность и кормление грудью, двусторонний стеноз почечных артерий, гиперкалиемия.

Borghesi C, et al. (2013) сообщают о сравнительном исследовании зофеноприла и рамиприла у больных с застойной сердечной недостаточностью. При сходном влиянии на сердечно-сосудистую смертность, зофеноприл оказался эффективнее и обладал лучшей переносимостью, чем рамиприл, у пожилых больных, у мужчин и в случае более выраженного снижения фракции выброса левого желудочка [6].

Результаты длительного наблюдения в рамках исследований проекта SMILE, включивших в общей сложно-

сти 3500 пациентов с ИБС, демонстрируют преимущества зофеноприла перед лизиноприлом и рамиприлом в долгосрочном прогнозе больных [7]. По лабораторным данным Vozcali E, et al. (2012), зофеноприл более эффективен в предотвращении повреждения миокарда при реперфузии и при применении доксорубицина (препарата, обладающего кардиотоксичностью), нежели валсартан и эналаприл [8].

Самый известный побочный эффект ИАПФ — сухой кашель — был предметом изучения Omboni S, et al. (2011). По результатам мета-анализа 26 исследований 7249 пациентов, получавших зофеноприл, сухой кашель при приеме низких доз (7,5–15 мг/сут) развивался в 2,4% случаев, и в 2,6% при применении максимальных доз (30–60 мг/сут). Эти данные, как минимум, не превышают показатели других ИАПФ, в частности лизиноприла и эналаприла [9]. Для более определенного ответа, как указывают авторы, необходимо проведение прямого сопоставления.

Balan H, et al. (2011) провели анализ различных стратегий терапии зофеноприлом. Авторы обращают внимание на так называемую хронотерапию, ставшую в последние годы главной целью оптимизации контроля АД 24 часа в сут. Так, существует представление, что лучшее время приема ИАПФ — перед сном, поскольку это увеличивает долю “дипперов” в суточном профиле. В описываемом исследовании проводилось назначение монотерапии зофеноприлом пациентам с неосложненной артериальной гипертензией 1–2 стадии, ранее не получавшим терапию. Средний возраст больных 56 лет, 19 мужчин, 14 женщин. Всего были включены 33 пациента. Исходно препарат назначался перед сном на 30 сут, затем после контрольного двухсуточного мониторингирования АД прием той же дозировки смещался на утро еще на один мес. Результаты получены следующие. Степень снижения АД в течение дня не отличалась в зависимости от времени приема дозы после достижения стабильной концентрации препарата в плазме. С другой стороны, вечернее назначение существенно и достоверно лучше боролось с ночным повышением АД. Отношение АД днем/ночью при утреннем приеме было 60%, при вечернем 90%. Доля пациентов с контролируемой гипертензией также была выше при вечернем приеме — 51,5% и 84,8%, соответственно ($p < 0,001$). Авторы делают вывод, что в целом зофеноприл хорошо переносится и эффективен для контроля артериальной гипертензии как при утреннем, так и при вечернем приеме. Обнаруженные преимущества позволяют рекомендовать зофеноприл для вечернего приема, но только в случаях выявленного профиля АД типа “non-dipper” или “night-peaker”. В остальных ситуациях проблема требует более детального изучения [13].

В настоящее время активно изучаются дополнительные, не антигипертензивные эффекты зофеноприла. Показаны его антиокислительные и противоишемические свойства [10, 11], а также способность уменьшать негативные влияния гиперхолестеринемии у больных в долгосрочном наблюдении после перенесенного инфаркта миокарда [12]. Camicelli V, et al. (2011) обнаружили, что зофеноприл может влиять на экспрессию генов, вовлеченных в процессы миокардиальной ишемии и прогрессирования сердечной недостаточности. На модели хронической и острой ишемии была изучена РНК кардиомиоцитов при помощи обратной полимеразной цепной реак-

ции, чтобы оценить степень экспрессии генов альфа-тяжелой цепи миозина, супероксиддисмутазы, белков теплового шока, синтаз оксида азота и др. Выявлено, что зофеноприл оказывает благоприятное действие на экспрессию генов, в частности некоторых подтипов синтазы оксида азота. Другие наблюдения требуют более детального изучения, чтобы делать вывод об их терапевтическом значении. Однако авторы заключают, что среди плейотропного эффекта зофеноприла возможно влияние на экспрессию генов веществ, препятствующих ремоделированию миокарда [14].

Napoli C, et al. (2012) показали, что долгосрочная терапия зофеноприлом оказывает не только антигипертензивное действие, но и препятствует увеличению показателей толщины комплекса «интима-медиа» сонных артерий у пациентов с впервые диагностированной мягкой АГ. Авторы отмечают, что такое свойство, в основном, было связано с наличием в молекуле препарата сульфгидрильной группы. Ее наличие способствует улучшению функции эндотелия, модифицируя работу NO-синтазы. В проспективном исследовании 48 пациентов, получав-

ших зофеноприл или эналаприл, проводилось измерение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий исходно, через 1, 3 и 5 лет. Параллельно оценивались уровни нитритов/нитратов, асимметричного диметил-L-аргинина и изопростанов. Было установлено, что в группе зофеноприла толщина интима-медиа прогрессивно уменьшалась в течение 5 лет наблюдения, в отличие от группы эналаприла. Положительный эффект сопровождался улучшением показателей оксида азота и маркеров окислительного повреждения [15].

ИАПФ — один из наиболее важных и часто применяемых в кардиологии классов препаратов. Ключевые показания для них, безусловно, сердечная недостаточность и АГ, а также ИБС. В большинстве случаев обязательно назначение антитромбоцитарных средств — препаратов АСК. Возможные проблемы взаимодействия с уменьшением выраженности эффекта ИАПФ, как обнаружило исследование SMILE-4, решены для зофеноприла. Этот препарат, имея ряд преимуществ, может применяться совместно с АСК без оглядки на возможное негативное взаимодействие.

Литература

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; doi:10.1093/eurheart/ehs151.
2. Streicher JM, Wang Y. The role of COX-2 in heart pathology. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2008; 6 (1): 69–79.
3. Gluszek J, Tykarski A, Jankowska K. Is it recommended simultaneous use of acetylsalicylic acid and angiotensin converting enzyme inhibitors? Pol Arch Med Wewn. 2005; 114 (3): 906–12.
4. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S, et al. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). Clin Cardiol. 2012;35 (7): 416–23.
5. Borghi C, Ambrosioni E, Omboni S, et al. Cost-effectiveness of zofenopril in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a post hoc analysis of SMILE-4. Clinicoecon Outcomes Res. 2013 Jul 8; 5: 317–25.
6. Borghi C, Cosentino ER, Rinaldi ER, Cicero AF. Effect of zofenopril and ramipril on cardiovascular mortality in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol. 2013;112 (1):90–3.
7. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D. Long-term clinical experience with zofenopril. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012; 10 (8): 973–82.
8. Bozcali E, Dedeoglu DB, Karpuz V, et al. Cardioprotective effects of zofenopril, enalapril and valsartan against ischaemia/reperfusion injury as well as doxorubicin cardiotoxicity. Acta Cardiol. 2012; 67 (1): 87–96.
9. Omboni S, Borghi C. Zofenopril and incidence of cough: a review of published and unpublished data. Ther Clin Risk Manag. 2011;7:459–71.
10. Cacciatore F, Bruzzese G, Vitale DF, et al. Effects of ACE inhibition on circulating endothelial progenitor cells, vascular damage, and oxidative stress in hypertensive patients. Eur J Clin Pharmacol. 2011; 67 (9):877–83.
11. Uzar E, Acar A, Evliyaoğlu O, et al. The antioxidant and anti-apoptotic effects of nebivolol and zofenopril in a model of cerebral ischemia/reperfusion in rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012; 36 (1):22–8.
12. Borghi C, Cicero AF, Bacchelli S, et al. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study. Serum cholesterol levels on admission and survival in patients with acute myocardial infarction treated with zofenopril: a post hoc analysis of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation trial. Fundam Clin Pharmacol. 2009; 23 (5):641–8.
13. Bălan H, Popescu E, Angelescu G. Comparing different treatment schedules of Zomen (zofenopril). Rom J Intern Med. 2011;49 (1):75–84.
14. Carnicelli V, Frascarelli S, Zucchi R. Effect of acute and chronic zofenopril administration on cardiac gene expression. Mol Cell Biochem. 2011; 352 (1–2):301–7.
15. Napoli C, Bruzzese G, Ignaro L, et al. Long-term treatment with sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012; 11: 93–101. Russian (Наполи К, Бруццесе Дж, Игнаро Л. Дж. и др. Долгосрочная терапия сульфгидрильным ингибитором ангиотензин-превращающего фермента замедляет утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, улучшает показатели обмена оксида азота и окислительного стресса у пациентов с впервые диагностированной первичной мягкой артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11:93–101).
16. Morozova TE, Andrushchitsina TB. Possible antihypertensive interventions in comorbid coronary heart disease and systemic hypertension. Russ J Cardiol. 2013; 4:88–94. Russian (Морозова Т.Е., Андрущицина Т.Б. Возможности комбинированной антигипертензивной терапии при сочетании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2013; 4:88–94).