

Зофеноприл в терапии больных с артериальной гипертонией и стабильной ишемической болезнью сердца. Влияние на окислительный стресс и поток-зависимую вазодилатацию

Ф.Т. Агеев*, А.Г. Овчинников, А.Г. Плисюк, Н.Е. Арзамасцева, Б.Д. Кулев, А.Е. Кузьмина, И.Ф. Патрушева

НИИ кардиологии им. А.А. Мясникова ФГУ «РКНПК Минздравсоцразвития». Москва, Россия

Zofenopril in the treatment of patients with arterial hypertension and stable coronary heart disease: effects on oxidative stress and flow-dependent vasodilatation

F.T. Ageev*, A.G. Ovchinnikov, A.G. Plisyuk, N.E. Arzamastseva, B.D. Kulev, A.E. Kuz'mina, I.F. Patrusheva

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical complex. Moscow, Russia

Цель. Сравнить влияние ИАПФ зофеноприла и периндоприла на функцию эндотелия и показатели окислительного стресса (ОС) у больных со стабильной ИБС и АГ.

Материалы и методы. 40 больных со стабильной ИБС и АГ 1-2 степени (ст.) в течение 12 нед. принимали зофеноприл 7,5-30 мг/сут. (средняя доза — $18,6 \pm 8,8$ мг/сут.; $n=17$) или периндоприл 2-8 мг/сут. (средняя доза — $4,1 \pm 2,1$ мг/сут.; $n=23$). Исходно и в конце исследования у всех больных была выполнена проба с реактивной гиперемией (ПРГ) для оценки потокозависимой вазодилатации плечевой артерии и определено содержание показателей ОС: малонового диальдегида (МДА) в липопротеинах низкой плотности (МДА_{ЛНП}) и антиокислительной системы (АОС) — активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатион-пероксидазы (ГПО) в эритроцитах.

Результаты. В обеих группах (гр.) отмечалось сопоставимое достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления. В гр. зофеноприла выявлено достоверное увеличение прироста диаметра плечевой артерии при ПРГ, а также достоверное повышение активности ГПО и тенденция к снижению содержания МДА_{ЛНП}, что свидетельствует об активизации АОС и уменьшении выраженности ОС. В гр. периндоприла отсутствовало сколько-нибудь значимое изменение указанных показателей.

Заключение. У больных со стабильной ИБС и АГ зофеноприл, в отличие от периндоприла, уменьшал ст. выраженности ОС и активизировал АОС, что ассоциировалось с улучшением вазодилатирующих свойств сосудистого эндотелия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, зофеноприл, окислительный стресс.

Aim. To compare the effects of ACE inhibitors zofenopril and perindopril on endothelial function and oxidative stress (OS) in patients with stable CHD and AH.

Material and methods. In total, 40 patients with stable CHD (Functional Class II-III effort angina) and Stage 1-2 AH received zofenopril (7,5-30 mg/d; mean dose $18,6 \pm 8,8$ mg/d; $n=17$) or perindopril (2-8 mg/d; mean dose $4,1 \pm 2,1$ mg/d; $n=23$) for 12 weeks. At baseline and in the end of the study, all patients underwent reactive hyperemia test (RHT), to assess flow-dependent vasodilatation of brachial artery, and the measurement of OS parameters (malone dialdehyde, MDA, in low-density lipoproteins, MDA_{LDL}) and antioxidant parameters (superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPO) activity in erythrocytes).

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: ageev@cardio.ru

Тел./факс: (495) 414-66-12

[Агеев Ф.Т. (*контактное лицо) — руководитель научно-диспансерного отдела, Овчинников А.Г. старший научный сотрудник отдела, Плисюк А.Г. — врач-кардиолог отдела, Арзамасцева Н.Е. — младший научный сотрудник отдела, Кулев Б.Д. — научный сотрудник отдела, Кузьмина А.Е. — старший научный сотрудник отдела, Патрушева И.Ф. — старший научный сотрудник отдела].

Results. In both groups, a similar reduction in systolic and diastolic blood pressure levels was observed. In the zofenopril group, a significant elevation in brachial artery diameter increase during RHT, a significant increase in GPO activity, and some reduction in MDA_{LDL} levels were observed, which points to antioxidant system (AOS) activation and OS reduction. No similar changes of these parameters were observed in the perindopril group.

Conclusion. In patients with stable CHD and AH, zofenopril, but not perindopril, reduced OS severity and increased AOS system activity, which was associated with improved endothelial-dependent vasodilatation.

Key words: Coronary heart disease, zofenopril, oxidative stress.

Считается доказанным, что окислительный стресс (ОС) является универсальным механизмом, посредством которого реализуется патологическое воздействие атерогенных факторов риска (ФР) на функцию эндотелия [1-4]. Интенсификация процессов свободнорадикального окисления приводит к снижению активности NO-синтазы и ускорению деградации оксида азота (NO) — ключевого механизма развития дисфункции сосудистого эндотелия [5,6]. Активизация окислительных процессов приводит к повышению скорости образования активных форм кислорода (АФК) и продуктов свободнорадикального окисления липидов, прежде всего липогидропероксидов. Липогидропероксиды — весьма нестойкие соединения и быстро подвергаются дальнейшей окислительной деструкции с образованием карбонильных соединений, важнейшим из которых является малоновый диальдегид (МДА). Накопление МДА, в свою очередь, приводит к изменению структуры липопротеиновых частиц и существенно повышает их атерогенный потенциал [7,8]. Накопление свободнорадикальных продуктов в условиях ишемии может быть связано с ингибированием активности антиокислительных ферментов, прежде всего супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) [11]. Нарушение равновесия окислительных и антиокислительных свойств плазмы способствует более интенсивному развитию атеросклероза, начиная с изменения проницаемости эндотелия и кончая формированием атеросклеротических бляшек (АБ) и их последующего разрыва.

Для уменьшения активности ОС в настоящее время используются фенольные антиокислители (α-токоферол, восстановленная форма коэнзима Q₁₀) [12], представляющие собой своеобразные “ловушки радикалов”. Положительное влияние на процессы свободнорадикального окисления могут оказывать статины. Считается, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в определенной степени также обладают антиокислительными свойствами, прежде всего препараты, содержащие сульфгидрильную (SH) группу (гр) (каптоприл, зофеноприл, альцеприл). Именно сульфгидрильная гр придает ИАПФ антиокислительные свойства. В ряде экспериментальных исследований было показано, что зофеноприл, в отличие от ИАПФ, не содержащих SH гр, уменьшает ОС и тем самым способствует нормализации структуры и функции сосудистой стенки [13].

Однако неясно, насколько антиокислительные свойства “сульфгидрильных” ИАПФ могут иметь самостоятельное клиническое значение.

Цель исследования — сравнить влияние ИАПФ, содержащего SH гр зофеноприла и ИАПФ, содержащего карбоксильную гр периндоприла на функцию эндотелия и показатели ОС у больных артериальной гипертензией (АГ) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 40 больных в возрасте 18-75 лет (средний возраст — 62 [58;72]) со стабильной ИБС — стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов и АГ 1-2 степени (ст.) согласно классификации ВОЗ-МОАГ. В исследование не включали больных с: высокими цифрами артериального давления (АД) >180/110 мм рт.ст.; симптоматической АГ, симптоматической сердечной недостаточностью (СН) II-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) — фракцией выброса (ФВ) <50 %; значимыми поражениями клапанов сердца, например, митральной регургитацией >II ст.; выраженной дисфункцией почек — уровнем креатинина (Кр) сыворотки >220 мкмоль/л; тяжелой стенокардией IV ФК; двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки. Всем больным, вошедшим в исследование, исходно, а также спустя 12 нед. с момента начала терапии было проведено клиническое и инструментальное обследование, включавшее помимо прочего, пробу с реактивной гиперемией (ПРГ) и определение показателей ОС.

От каждого больного было получено письменное информированное согласие на его добровольное участие в исследовании.

Всем пациентам на каждом визите проводилось офисное измерение АД. Каждый больной вел дневник самоконтроля АД.

Верификация ИБС у пациентов, ранее не переносивших инфаркт миокарда (ИМ), основывалась на клинических данных и результатов нагрузочных тестов.

ПРГ была выполнена на ультразвуковом аппарате EnVisor фирмы “Филипс” по стандартной методике [14] опытным специалистом, находившимся в неведении относительно того, какую терапию принимал тот или иной участник исследования.

О ст. выраженности процессов ОС судили по содержанию МДА в изолированных липопротеинах низкой плотности (МДА_{LDL}). Для оценки состояния антиокислительной системы (АОС) определяли эритроцитарную активность супероксиддисмутазы (СОД), ответственную за обезвреживание синглетного кислорода и глутатионпероксидазы

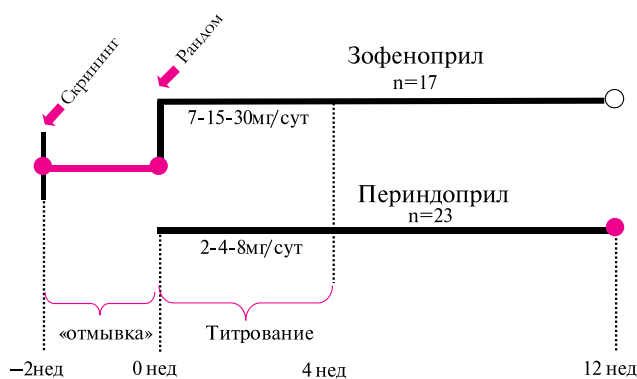


Рис. 1 Дизайн исследования.

(ГПО), участвующую в утилизации липидных гидропероксидов. Определение уровня МДА_{ЛНП}, СОД и ГПО осуществлялось по стандартной методике [15].

Дизайн исследования (рисунок 1). Все больные были случайным образом распределены в группы (гр.) приема I (n=23) ИАПФ периндоприла 2 мг/сут. или II (n=17) ИАПФ зофеноприла 7,5 мг/сут. (Зокардис, Берлин Хеми АГ/группа Менарини, Германия). В случае если начальный прием ИАПФ не сопровождался нормализацией АД, дозу препаратов увеличивали (периндоприла до 4–8 мг/сут., зофеноприла до 15–30 мг/сут.). Помимо исследуемых препаратов больные могли принимать любую другую антигипертензивную (АГТ), антиангинальную, антитромботическую и гиполипидемическую терапию при условии, что данная терапия остается стабильной на протяжении, как минимум, 4 последних нед. В случае если больной на момент скрининга уже принимал ИАПФ или блокатор ангиотензиновых рецепторов (БРА), данные препараты были отменены с целью создания “чистого фона”, как минимум, за 2 нед. до предполагаемого старта. Продолжительность исследования составила 12 нед. с момента приема первой дозы одного из исследуемых препаратов.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена независимым медико-биологическим статистиком с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с использованием стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для “количественных” показателей рассчитывали медиану и интерквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей). Для “качественных” и “порядковых” показателей определяли частоту выявления показателя в процентах или частоту регистрации разных ранговых оценок показателя, соответственно. При анализе межгрупповых различий количественных показателей рассчитывали значения U-критерия Манна-Уитни; при анализе внутригрупповой динамики исследуемых показателей применялся парный тест Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Результаты

Больные, распределенные в гр. приема зофеноприла и периндоприла, не отличались друг от друга по своим исходным клинико-демографическим показателям (таблица 1). Средняя доза зофеноприла составила $18,6 \pm 8,8$ мг/сут., периндоприла — $4,1 \pm 2,1$ мг/сут. Все больные на протяжении всего исследования демонстрировали хорошую приверженность исследу-

емой терапии (коэффициент приверженности от 80 % до 120 %; различия между гр. терапии не достоверны). За время наблюдения было зафиксировано возникновение сухого кашля у 2 больных из гр. периндоприла, что потребовало отмены препарата. В обеих гр. лечения к концу исследования было достигнуто сопоставимое и достоверное снижение как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД) (рисунок 2), а также уменьшилось количество приступов стенокардии: в гр. зофеноприла с 2,5 до 0,5 нед⁻¹; в гр. периндоприла — с 2,0 до 0,0 нед⁻¹, в обоих случаях $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

Влияние ИАПФ на потокозависимую вазодилатацию (ПЗВД) (таблица 2). При ПРГ в гр. зофеноприла было выявлено достоверное увеличение прироста диаметра плечевой артерии, в то время как в гр. периндоприла отмечено лишь незначительное и не достоверное увеличение степени вазодилатации (различия между гр. сравнения по степени изменения показателя на фоне терапии не достоверны).

Влияние ИАПФ на показатели ОС и АОС (таблица 2). Прием зофеноприла сопровождался достоверным повышением активности ГПО ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением), а также четкой тенденцией к снижению содержания МДА_{ЛНП} ($p < 0,1$ по сравнению с исходным значением), что свидетельствует об активизации АОС и уменьшении ст. выраженности ОС. В гр. периндоприла отсутствовало сколько-нибудь значимое изменение указанных показателей. Вместе с тем, между гр. отсутствовали достоверные различия по ст. изменения показателей ОС.

Взаимосвязь изменений ОС и ПЗВД на фоне терапии ИАПФ.

Корреляционный анализ выявил наличие высоко достоверной положительной связи между степенью повышения активности АОС и ст. улучшения ПЗВД: $r = 0,635$; $p = 0,008$ на фоне лечения (рисунок 3).

Обсуждение

Полученные данные о тесной и высоко достоверной корреляционной связи динамики уровня СОД и степени изменения ПЗВД подтверждают концепцию ключевой роли нарушения окислительного равновесия плазмы в развитии эндотелиальной дисфункции (ЭД). Это позволяет предположить, что наибольшее влияние на нарушенную сосудистую функцию будет оказывать то лечение, которое будет более эффективно воздействовать на ОС.

Улучшение эндотелиальной функции — “класс”-эффект ИАПФ. Результаты многочисленных экспериментальных исследований свидетельствуют о способности ИАПФ предотвращать процессы структурной перестройки сосудов и замедлять развитие атеросклероза. Предположение о благотворном влиянии ИАПФ на сосуды было высказано на основании данных исследований SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) и SAVE (Survival And Ventricular

Таблица 1

Исходные характеристики участников исследования

Показатели	Зофеноприл (n=17)	Периндоприл (n=23)	p
Возраст, лет	60 (58;69)	64 (57;73)	нд
Мужчины/женщины	14/3	16/7	нд
ФК ИБС	2	2	нд
САД, мм рт.ст.	145 (135;150)	140 (125;148)	нд
ДАД, мм рт.ст.	90 (80;95)	85 (80;90)	нд
ЧСС, мин ⁻¹	62 (55;71)	61 (54;68)	нд
ИМТ, кг/м ²	26 (25;29,9)	25 (24;26)	нд
ОХС, ммоль/л	5,1 (4,7;6,1)	5,0 (4,3;6,2)	нд
Анамнез			
ИМ	29 %	48 %	нд
длительность АГ, лет	10 (7;15)	8,5 (5;22,5)	нд
число приступов стенокардии, нед ⁻¹	2,5 (1,5;5)	2 (1;3)	нд
Терапия:			
ИАПФ	50 %	40 %	нд
аспирин	100 %	100 %	нд
β-АБ	85 %	75 %	нд
статины	40 %	40 %	нд
АК	25 %	25 %	нд
нитраты	15 %	15 %	нд

Примечание: данные представлены как медиана (25-ый процентиль; 75-ый процентиль); ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин; β-АБ — β-адреноблокаторы; АК — антагонисты кальция.

Таблица 2

Влияние ИАПФ на показатели ОС и ПЗВД
плечевой артерии у больных ИБС + АГ

Показатель	Зофеноприл (n=17)			Периндоприл (n=23)		
	исходно	12 нед	P0-12	исходно	12 нед	P0-12
МДАЛНП нмоль/мг белка	4,49 (3,97;5,01)	4,05 (3,57;4,71)	<0,1	4,07 (3,45;4,52)	4,14 (3,08;4,45)	нд
СОД, ед/г Нб	8270 (7722;9647)	8769 (7939;9332)	нд	7946 (7014;9017)	8207 (7593;9077)	нд
ГПО, ед/г Нб	80,7 (70,2;95,3)	89,3 (71,5;98,9)	<0,05	91,0 (76,5;99,6)	88,4 (75,9;104,3)	нд
ПЗВД, %	5,7 (3,9;6,8)	7,4 (4,6;8,4)	<0,01	5,9 (4,1; 7,4)	6,2 (4,6;7,6)	нд

Примечание. Данные представлены как медиана (25-ый процентиль; 75-ый процентиль).

Enlargement study), в которых ИАПФ не только снижали риск развития СН у больных после ИМ и улучшали их прогноз, но и снижали риск сосудистых осложнений, например риск развития повторного ИМ [16,17]. Очевидно, что помимо гемодинамической разгрузки сердца и предотвращения постинфарктного ремоделирования, ИАПФ оказывали позитивное влияние и на структуру и функцию сосудов. В последующем, концепция о защитном сосудистом действии ИАПФ была подтверждена в таких крупных исследованиях, как HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) с рамиприлом и EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) с периндоприлом [18,19]. В этих исследованиях прием ИАПФ у больных с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) сопровождался достоверным снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. ИМ — осложнения, напрямую связанного с прогрессированием атеросклеротического процесса. Результаты испытаний HOPE и EUROPA во многом способствовали смещению акцента в сторону назначения ИАПФ, уже начиная с самых ранних стадий атеросклеротического

процесса. Как показывают экспериментальные данные, ИАПФ способны подавлять практически все аспекты атерогенеза, включая развитие ЭД [20,21], активацию сосудистых провоспалительных сигналов [22], окислительную модификацию ЛНП [23-28], адгезию макрофагов на поверхности сосудов и их миграцию в интиму сосудистой стенки [26-29], пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток в очаг атеросклеротического поражения [30,31], синтеза коллагена, а также поглощение макрофагами ЛНП [29].

В основе позитивного влияния ИАПФ на сосудистое ремоделирование лежит их способность улучшать функцию сосудистого эндотелия, главным образом, через нормализацию метаболизма брадикинина и соответствующего увеличения выработки клетками эндотелия NO [32]. Способность ИАПФ восстанавливать эндотелиальную функцию была неоднократно подтверждена как экспериментально [20,21], так и клинически. Например, в исследовании TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) прием ИАПФ квинаприла у больных с подтвержденным коронарным атеросклерозом сопровождался улучше-

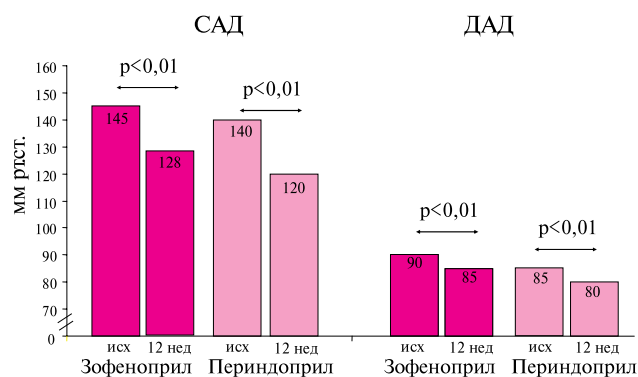


Рис. 2 Влияние ИАПФ на величину АД у больных ИБС + АГ.

нием эндотелиальной функции коронарных артерий (КА) [33].

Различия между ИАПФ по влиянию на эндотелиальную функцию и процессы сосудистого ремоделирования. Как показывают клинические и экспериментальные данные, между ИАПФ могут существовать определенные различия по влиянию на процессы сосудистого ремоделирования. В исследовании BANFF (Brachial Artery ultrasound Normalization of Forearm Flow) квинаприл — ИАПФ с высокой аффинностью к тканевым ренин-ангиотензиновым системам (РАС), — превосходил эналаприл (ИАПФ с менее выраженным сродством к тканевой РАС) по влиянию на ПЗВД плечевой артерии у больных ИБС [34]. Помимо высокого сродства к тканевой РАС в реализации сосудистых эффектов ИАПФ определенное значение имеет наличие в молекуле SH гр.

Именно SH гр. придает ИАПФ антиокислительные свойства. Это может иметь самостоятельное значение во влиянии на ремоделирование сосудов, поскольку доказано участие процессов свободнорадикального окисления в формировании ЭД и развитии атеросклероза [9–10].

В экспериментальном исследовании ИАПФ с SH гр зофеноприл препятствовал образованию свободных радикалов в эндотелиальных клетках, подвергшихся воздействию со стороны окисленных ЛНП, чего не наблюдалось при использовании эналаприла, ИАПФ с другой биохимической структурой [26]. В опыте на мышах с дефектом гена апопротеина Е зофеноприл превосходил не только эналаприл, но и другой “сульфгидрильный” ИАПФ каптоприл по способности замедлять атеросклеротические процессы, причем этот эффект зависел от дозы препарата [28]. Данные экспериментов были подтверждены в ходе клинического исследования, где 12-недельная терапия зофеноприлом у больных АГ, в отличие от терапии эналаприлом, сопровождалась снижением уровня МДА [35].

В основе антиокислительных свойств ИАПФ, содержащих SH гр, лежит их способность повышать активность NO (через подавление процессов свобод-

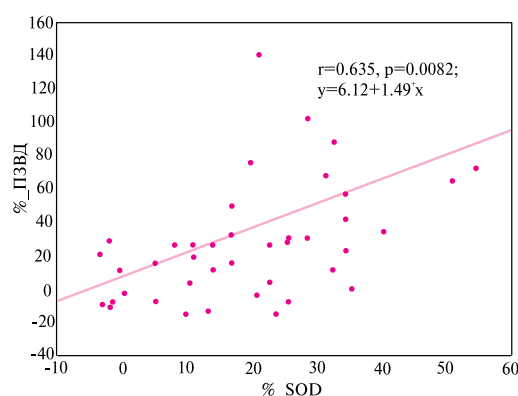


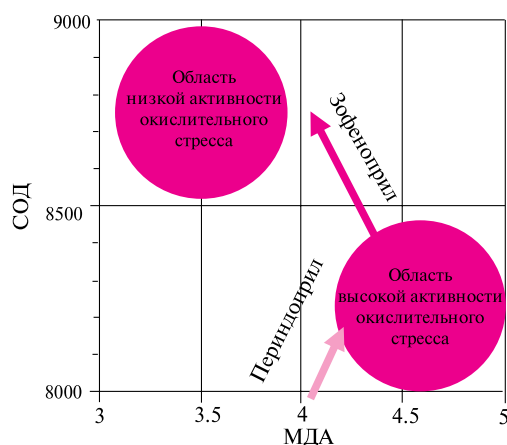
Рис. 3 Корреляционная связь изменений уровня СОД (% СОД) и величины ПЗВД (% ПЗВД) на фоне терапии.

норадикального окисления), что способствует восстановлению функции эндотелия и торможению атеросклеротического процесса [36]. Через SH гр зофеноприл может напрямую связываться с NO и тем самым увеличивать его период полувыведения. В эксперименте лишь зофеноприл увеличивал содержание NO и цГМФ (медиатора активации NO) в эндотелиальных клетках, в то время как при использовании эналаприла и каптоприла концентрация этих веществ не менялась [13]. В реализации сосудистых эффектов зофеноприла определенное значение может иметь и его высокий уровень липофильности. Данное свойство позволяет соединению проникать в клетки и подавлять активность тканевых РАС. Возможно, именно этим объясняются указанные выше различия в сосудистых эффектах между зофеноприлом и другим “сульфгидрильным” ИАПФ каптоприлом.

Выраженные сосудистые эффекты зофеноприла проявили себя с положительной стороны в серии исследований SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation), проведенных у больных с острым ИМ [39–41]. В этих многоцентровых работах ранее использование зофеноприла ассоциировалось с более значимыми клиническим и антиишемическим улучшением, которое связывали с его дополнительными антиокислительными свойствами.

Большое значение уникальных АОС в реализации сосудистых эффектов ИАПФ достаточно наглядно продемонстрировано в настоящем исследовании, в котором сравнивалось влияние ИАПФ зофеноприла и периндоприла на функцию эндотелия и показатели ОС у больных ИБС + АГ. Только прием зофеноприла сопровождался снижением ст. выраженности ОС и активизации защитных АОС (рисунок 4). В гр. периндоприла сколько-нибудь значимого изменения показателей ОС и АОС достигнуто не было. Это согласуется с данными эксперимента, в котором из 5 тестируемых ИАПФ только препараты, содержащие SH гр, продемонстрировали высокий потенциал в нейтрализации свободных радикалов кислорода [36].

С помощью ПРГ попытались понять, насколько антиокислительные свойства зофеноприла имеют самостоятельное значение в восстановлении эндо-



Примечание: зофеноприл, уменьшая содержание МДА_{ЛНП} и повышая содержание СОД, смещал “окислительный баланс” в область низкой активности ОС. В отличие от этого, периндоприл практически не влиял на “окислительный баланс”.

Рис. 4 Влияние ИАПФ на МДА_{ЛНП} (маркер ОС) и СОД.

телиальной функции. Отметим, что в качестве ингибитора “сравнения” использовали периндоприл — ИАПФ, доказавший свою высокую эффективность у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [19]. Считают, что в основе положительного влияния периндоприла на прогноз таких больных лежит способность препарата улучшать эндотелиальную функцию. В настоящем исследовании только прием зофеноприла сопровождался улучшением вазодилатирующих свойств сосудистого эндотелия (достоверным увеличением ПЗВД плечевой артерии). В группе же периндоприла отмечалась лишь тенденция к увеличению степени дилатации, что, возможно, является проявлением не более чем “стандартных” сосудистых эффектов ингибиторов АПФ и отражает некоторое “оживление” эндотелиальных клеток. Достоверное же усиление ПЗВД в группе зофеноприла, по-видимому, как раз связано с дополнительными антиокислительными свойствами этого препарата.

В исследовании прием обоих препаратов сопровождался сопоставимым снижением АД, что позволяет исключить гемодинамический фактор из рассмот-

рения в качестве одной из возможных причин, могущих объяснить выявленные между препаратами различия. Отдельного рассмотрения заслуживает факт обнаружения у больных достоверного снижения частоты приступов стенокардии, причем как при приеме зофеноприла, так и периндоприла. Не исключено, что в данном случае сказался непрямой антиишемический эффект этого класса препаратов, связанный не только с улучшением функции сосудистого эндотелия, но и со снижением постнагрузки на ЛЖ (и соответствующим уменьшением потребности миокарда в кислороде) и уменьшением симпатической активности [38]. При этом, однако, следует помнить, что ИАПФ не могут быть использованы в качестве антиангинальных средств [37].

Ограничение исследования. В настоящем исследовании средняя доза периндоприла составила 4,1 мг/сут., что было ниже уровня, рекомендованного для лечения больных АГ (8 мг/сут.). Теоретически это могло послужить причиной отсутствия сколь-нибудь значимого влияния препарата на показатели ОС. Однако дизайном исследования не предусматривалось выведение всех больных на заранее оговоренный уровень дозы, и доза титровалась в зависимости от величины АД — достижения целевого уровня АД. Во многом это было связано с тем, что на момент исследования большинство больных уже принимали те или иные АГП. Тем не менее, поскольку гр. периндоприла и зофеноприла не различались по ст. снижения АД, можно предположить, что в исследовании использовались эквивалентные дозы ИАПФ.

Заключение

Таким образом, у больных со стабильной ИБС и АГ прием ИАПФ зофеноприла сопровождался достоверным снижением АД и уменьшением числа приступов стенокардии. В основе положительного клинического эффекта зофеноприла могло лежать улучшение вазодилатирующих свойств сосудистого эндотелия, обусловленное в т.ч. значительным уменьшением выраженности ОС. По влиянию на ОС и ПЗВД терапия зофеноприлом превосходила действие периндоприла.

Литература

1. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew T, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-24.
2. Steinberg D, Witztum J. Lipoproteins and atherogenesis: current concepts. *JAMA* 1990; 264: 3047-52.
3. Witztum J, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-92.
4. Witztum J. The oxidation hypothesis atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793-5.
5. Napoli C, Ignaro L. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 2001; 5: 88-97.
6. Ferrari R, Agnoletti L, Comini L, et al. Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: B2-11.
7. Witz G. Biological interactions of alpha, beta-unsaturated aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1989; 7: 333-49.
8. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 1992; 13: 341-90.
9. Hess M, Manson N, Okabe E. Involvement of free radical in the pathophysiology of ischemic heart disease. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60: 1382-9.
10. Hess M, Manson N. Molecular oxygen: friend and foe. The role of the oxygen free radical system in the calcium paradox, the oxygen paradox and ischemia/reperfusion injury. *J Moll Cell Cardiol* 1984; 16: 969-85.
11. Ланкин В., Коган А., Ковалевская А. и др. Ферменты детоксикации активных форм кислорода и липоперексидов при

- экспериментальной ишемии и инфаркте миокарда. Бюлл эксперим биол мед 1982; 93: 58-60.
12. Зенков Н., Кандалинцева Н., Ланкин В. и др. Фенольные биоантиоксиданты. Изд-во СО РАМН, Новосибирск 2003; 328 стр.
13. Scribner A, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 95-9.
14. Celermajer D, Sorensen K, Gooch V, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
15. Недосугова Л., Ланкин В., Балаболкин М. и др. Взаимосвязь между компенсацией углеводного обмена и выраженностью проявлений окислительного стресса при сахарном диабете II типа. Бюлл эксперим биол мед 2003; 136: 152-5.
16. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
17. SAVE Study. Effect of captopril on mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
18. HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
19. Fox K. European Trial On Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators: efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA Study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
20. Rolland P, Souchet T, Friggi A, et al. Aorta viscoelasticity and arterial histopathology of atherosclerotic pigs treated by angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1991; 9: S178-9.
21. Buikema H, Monnick S, Tio R, et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1999-2007.
22. Gonzalez W, Fontaine V, Pueyo M, et al. Molecular plasticity of vascular wall during N (G)-nitro- -arginine methyl ester-induced hypertension modulation of proinflammatory signals. *Hypertension* 2000; 36: 103-9.
23. Haek T, Keidar S, Mei Y, Aviram M. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on LDL lipid peroxidation and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. *Circulation* 1995; 92: 2290-8.
24. Haek T, Attias J, Smith J, et al. Antiatherosclerotic and antioxidative effects of captopril in apolipoprotein E deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 540-4.
25. Haek T, Attias J, Coleman R, et al. The angiotensin-converting enzyme inhibitor, fosinopril and angiotensin II receptor antagonist, losartan, inhibit LDL oxidation and attenuate atherosclerosis independent of lowering blood pressure, in apolipoprotein E deficient mice. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 579-87.
26. Napoli C, Cicala C, D'Armiento F, et al. Beneficial effects of the ACE-inhibition with zofenopril on plaque formation and low-density lipoprotein oxidation in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Gen Pharmacol* 1999; 33: 467-77.
27. Keidar S, Attias J, Coleman R, et al. Attenuation of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by ramipril is dissociated from its antihypertensive effect and from potentiation of bradykinin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 64-72.
28. de Nigris F, D'Armiento F, Somma P, et al. Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce susceptibility of LDL to in vitro oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice. *Int J Cardiol* 2001; 81: 107-15.
29. Kowala M, Grove R, Aberg G. Inhibitors of angiotensin converting enzyme decrease early atherosclerosis in hyperlipidemic hamsters. Fosinopril reduces plasma cholesterol and captopril inhibits macrophage-foam cell accumulation independently of blood pressure and plasma lipids. *Atherosclerosis* 1994; 108: 61-72.
30. Daemen M, Lombardi D, Bosman F, Schwartz S. Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. *Circ Res* 1991; 68: 450-6.
31. Li J, Hirose N, Kawamura M, Arai Y. Antiatherogenic effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (benazepril) and angiotensin II receptor antagonist (valsartan) in the cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1999; 143: 315-26.
32. Linz W, Wiemer G, Gohlke P, et al. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 25-49.
33. TREND Study. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-65.
34. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber H, Charbonneau FA. Comparative study of four anti hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *JACC* 1998; 31 (2, suppl A): 327A. Abstract.
35. Napoli C, Sica V, de Nigris F, et al. Sulfhydryl angiotensin-converting inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; 148: 1-7.
36. Chopra M, Beswick H, Clapperton M, et al. Antioxidant effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors: free radical and oxidant scavenging are sulfhydryl dependent, but lipid peroxidation is inhibited by both sulfhydryl- and nonsulfhydryl-containing ACE inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 330-40.
37. Prasad A, Mincemoyer R, Quyyumi AA, et al. Anti-ischemic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension. *JACC* 2001; 38: 1116-22.
38. Pepine CJ, Rouleau JL, Annis K, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: The quinapril anti-ischemia and symptoms of angina reduction (QUASAR) trial. *JACC* 2003; 43: 2049-50.
39. Ambrosione E, Borghi C, Magnani B, et al. Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
40. Borghi C, Ambrosione E. Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation-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. *Am Heart J* 2003; 145(1): 88-97.
41. Ambrosione E, Bachelli S, Borghi C, et al. Anti-ischemic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors: a future therapeutic perspective *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37 (suppl): S3-9.

Поступила 03/02-2011