

# Зофеноприл (зокардис): новые возможности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в современной кардиологической практике

Вдовиченко В.П.<sup>1</sup>, Бронская Г. М.<sup>2</sup>, Коршак Т.А.<sup>1</sup>, Гончарук В.В.<sup>1</sup>, Хребтова О.М.<sup>3</sup>, Маханькова Т.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь

<sup>3</sup>Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Россия

<sup>4</sup>Витебский государственный медицинский университет, Беларусь

Vdovichenko V.P.<sup>1</sup>, Bronskaya G.M.<sup>2</sup>, Korshak T.A.<sup>1</sup>, Goncharuk V.V.<sup>1</sup>, Hrebtova O.M.<sup>3</sup>, Mahankova T.V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Belarus

<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Belarus

<sup>3</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

<sup>4</sup>Vitebsk State Medical University, Belarus

## Zofenopril (zocardis): a new possibilities of use of ace inhibitors in modern cardiological practice

**Резюме.** Ингибиторы АПФ представляют собой одну из самых популярных в клинике групп лекарственных веществ для лечения разнообразной сердечно-сосудистой патологии. Доказательная база применения ингибиторов АПФ более обширная, чем у блокаторов рецепторов ангиотензина II. Новый представитель ингибиторов АПФ зофеноприл (Зокардис®, Берлин-Хеми/Менарини) является высокоэффективным современным ингибитором АПФ с длительным действием и уникальным среди лекарственных средств этого класса антиишемическим действием, доказанным в обширных контролируемых исследованиях. Антиоксидантные и антиишемические свойства, присущие зофеноприлу, делают его препаратом выбора среди ингибиторов АПФ при необходимости назначения ингибитора АПФ у пациентов с любой сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

**Ключевые слова:** ингибиторы АПФ, зофеноприл (Зокардис), кардиология, сочетанная сердечно-сосудистая патология.

Медицинские новости. – 2013. – № 11. – С. 38–43.

**Summary.** ACE inhibitors represent one of the most popular groups of drug in clinic for the treatment of a various cardiovascular pathology. Demonstrative base of application ACE inhibitors is more extensive, than at angiotensin II receptor blocker. The new representative of ACE inhibitors zofenopril (Zocardis) is highly effective modern ACE inhibitor with long action and unique among drug this class the antiischemic action proved in extensive controllable trials. Antioxidant and antiischemic properties of zofenopril do it the drug of choice among ACE inhibitors for the patients with any complex cardiovascular pathology.

**Keywords:** ACE inhibitors, zofenopril (Zocardis), cardiology, complex cardiovascular pathology.

Meditsinskie novosti. – 2013. – N 11. – P. 38–43.

В клинической практике в настоящее время применяется 11 лекарственных средств (ЛС), относящихся к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Это каптоприл, эналаприл, лизиноприл, фозиноприл, хинаприл, рамиприл, трандолаприл, мозексиприл, беназеприл, цилазаприл и новейший представитель этой группы – зофеноприл. Все они, за исключением каптоприла, отличаются длительным действием, что позволяет назначать их один или два раза в день. Каптоприл отличается кратковременным действием (требует назначения 2–3 раза в день), но зато эффект наступает быстро. Поэтому каптоприл может применяться при гипертонических кризах для оказания срочной помощи. Из эналаприла в организме образуется активное вещество эналаприлат, который используется в клинике в качестве средства для оказания неот-

ложной помощи при гипертонических кризах. Таким образом, эналаприлат – это единственный представитель ингибиторов АПФ для парентерального (в/в) назначения [1, 2].

### Механизм действия и клинически значимые эффекты ингибиторов АПФ

В стенках сосудов ингибиторы АПФ блокируют превращающий фермент пептидилдипептидазу, что препятствует превращению ангиотензина I в мощное сосудосуживающее вещество ангиотензин II, а также предохраняет (за счет блокады в плазме киназазы) от разрушения сильный эндогенный вазодилататор – брадикинин. Сосудорасширяющее действие брадикинина объясняется усилением высвобождения в сосудистой стенке оксида азота (NO) и простаглицлина. Кроме того, снижение образования ангиотензина II, который непрямо стимулирует симпатическую нервную систему (СНС), приводит

к снижению ее тонуса и синтеза альдостерона, уменьшению задержки в организме натрия и воды (т.е. способствует повышению диуреза). Также тормозится стимулирующее действие ангиотензина II на пролиферацию соединительной ткани в сосудах. Вследствие расширения артериол снижается общее периферическое сопротивление и постнагрузка на сердце, улучшается кровоток в почках. В результате снижения синтеза альдостерона и уменьшения задержки натрия и воды (т.е. повышения диуреза), некоторого расширения вен снижается объем циркулирующей крови и венозный возврат к сердцу (постнагрузка на сердце). В конечном итоге снижается артериальное давление (АД). Вследствие блокады барорецепторного контроля АД отсутствует рефлексорная тахикардия (соответственно отсутствует нагрузка на сердце), поэтому эти ЛС не опасны при сопутствующей

ишемической болезни сердца (ИБС). Все это приводит к снижению пред- и постнагрузки на сердце, поэтому ингибиторы АПФ высокоэффективны не только при артериальной гипертензии (АГ), но и при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Причем ингибиторы АПФ полезны всем больным с ХСН: от асимптоматичных до имеющих проявления тяжелой ХСН [1–4]. Наряду с диуретиками ингибиторы АПФ должны рассматриваться как препараты первого ряда для лечения ХСН [1–4]. Однако они не могут заменить сердечные гликозиды (дигоксин) у пациентов, уже получающих их, поскольку при замене дигоксина ингибиторами АПФ обычно наступает ухудшение [3]. У пациентов с дисфункцией левого желудочка (но без отеков) ингибиторы АПФ считаются препаратами выбора. Их эффект пропорционален дозе, что требует строго индивидуального подбора дозировок. Считается, однако, что не меньшую терапевтическую ценность имеет их уникальное среди антигипертензивных средств качество блокировать активность локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что выражается в торможении процессов гипертрофии миокарда и устранении эндотелиальной дисфункции [1, 4]. Эндотелиальная дисфункция настолько важна в патогенезе АГ, что АГ не без основания называют «болезнью эндотелия». Это подтверждается тем, что в основе осложнений АГ (атеросклероза, ИБС, мозгового инсульта, хронической почечной недостаточности) лежат эндотелиальные расстройства. На сегодняшний день доказательств способности улучшать функцию эндотелия имеются лишь по трем классам антигипертензивных средств: ингибиторам АПФ, блокаторам рецепторов ангиотензина II и антагонистам кальция [1, 2, 4]. Для коррекции дисфункции эндотелия ингибиторы АПФ считаются равными по эффективности статинам – основной группе гиполипидемических средств, широко применяемых при лечении больных с ИБС для уменьшения процессов атерогенеза [1, 2, 4].

Вследствие своей распространенности АГ является одним из основных факторов возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, инсульт, нарушения периферического кровообращения. АГ – главный фактор, обуславливающий постнагрузку на левый желудочек, риск инфаркта миокарда, АГ непосредственно повышает смертность пациентов [1, 2]. Ухудшение прогноза у

постинфарктных больных на фоне АГ в анамнезе связано с нарушением эндотелия, атеросклерозом, устойчивостью к инсулину, сердечными аритмиями и гипертрофией левого желудочка. Благодаря контролю АД ингибиторы АПФ улучшают долгосрочный прогноз у пациентов с симптомами левожелудочковой дисфункции после инфаркта миокарда. Кроме того, они способны уменьшать зону инфаркта миокарда, предупреждать или уменьшать ремоделирование левого желудочка у пациентов с АГ [1–4].

Последние международные рекомендации подтвердили место ингибиторов АПФ среди пяти основных антигипертензивных классов (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА II), бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и диуретики) [5]. Такие рекомендации опираются на солидную доказательную базу: эффективность всех классов при АГ в отношении сердечно-сосудистых осложнений согласно метаанализу 25 крупных контролируемых исследований оказалась примерно одинаковой [6]. Отдельные различия касались следующих факторов:

1) показатель общей смертности у бета-адреноблокаторов (атенолол) был выше, чем у БРА II (относительный риск (ОР): 1,14; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,02–1,28);

2) в потенциале профилактики инсульта ингибиторы АПФ уступали антагонистам кальция (ОР: 1,19; ДИ: 1,03–1,38), но превосходили их в профилактике сердечной недостаточности (ОР: 0,82; ДИ: 0,69–0,94);

3) диуретики более эффективно снижали риск инфаркта миокарда по сравнению с бета-адреноблокаторами (ОР: 0,82; ДИ: 0,68–0,98) и риск сердечной недостаточности по сравнению с антагонистами кальция (ОР: 0,73; ДИ: 0,62–0,84) и бета-адреноблокаторами (ОР: 0,73; ДИ: 0,54 – 0,96);

4) риск диабета при назначении диуретиков возрастал по сравнению с ингибиторами АПФ (ОР: 1,43; ДИ: 1,12–1,83) и антагонистами кальция (ОР: 1,27; ДИ: 1,05–1,57).

Проведенные контролируемые исследования сравнительной эффективности ингибиторов АПФ и БРА II при сердечной недостаточности не доказали преимущества БРА II, за исключением отсутствия у них риска сухого кашля – побочного эффекта ингибиторов [7].

Таким образом, БРА II уступают ингибиторам АПФ в доказательной базе эффективности при лечении сердечной

недостаточности. Одна из недавних публикаций так и называется: «Angiotensin II receptor antagonists and heart failure: angiotensin-converting-enzyme inhibitors remain the first-line option» (антагонисты ангиотензин II-рецепторов и сердечная недостаточность: ингибиторы АПФ остаются препаратами выбора) [8]. В Российской Федерации и в Республике Беларусь ингибиторы АПФ были и остаются наиболее часто назначаемым классом ЛС при АГ [9–13].

В одном из недавних обзоров сравнивались достоинства и недостатки добавления к стандартной комбинированной терапии пациентов со стабильной ИБС и сохраненной функцией левого желудочка: АПФ; БРА II; обеих этих групп ЛС [14]. Использованы все общепризнанные источники медицинской информации, включая базу данных MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials и Cochrane Database of Systematic Reviews. Исследовалось влияние каждого варианта лечения на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистой патологии, риск нефатального инфаркта миокарда и инсульта у взрослых пациентов, имеющих в анамнезе ИБС, нарушения периферического или центрального кровообращения, диабет и повреждение органов-мишеней. Сделан вывод, что добавление ингибиторов АПФ к стандартной терапии достоверно снижает все упомянутые показатели. При этом не отмечено различий между различными ингибиторами АПФ. Однако использование более значительных дозировок замедляет атеросклеротические изменения. Данных о применении БРА II очень мало, и они не позволяют сделать какой-либо вывод. В то же время комбинация обеих этих групп ЛС не имеет преимуществ по сравнению с добавлением лишь ингибиторов АПФ, но создает больший риск побочных реакций.

Поскольку АГ лечится пожизненно, то фармакоэкономические аспекты лечения АГ имеют первостепенную важность. Сравнение стоимости лечения БРА II и ингибиторами АПФ показало, что единственное преимущество БРА II перед ингибиторами АПФ состоит в отсутствии обычного побочного эффекта АПФ – сухого кашля и обходится потребителям этих ЛС недешево. Так, в 2006 году выбор лечения АГ в пользу ингибиторов АПФ позволил бы больным в Канаде сэкономить на лечении 77 миллионов долларов [15].

В одном из недавних обзоров проводилось сравнение влияния БРА II и

ингибиторов АПФ на общую смертность от сердечно-сосудистой патологии, риск инфаркта миокарда, инсульта, смерть от любых причин, развитие сердечной недостаточности и сахарного диабета у пациентов группы риска без сердечной недостаточности [16]. В этой работе сделан метаанализ 26 плацебо-контролируемых исследований (108 212 пациентов), в которых изучалось влияние БРА II и ингибиторов АПФ на перечисленные выше параметры. Обнаружено, что ингибиторы АПФ превосходят БРА II, поскольку они снижали не только общую смертность у пациентов группы риска без сердечной недостаточности от сердечно-сосудистой патологии, риск инфаркта миокарда и инсульта, но и смерть от любых причин, развитие сердечной недостаточности и сахарного диабета.

Снижение смертности от всех причин у пациентов с АГ, получавших блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (БРА II и ингибиторы АПФ), убедительно доказано в метаанализе 20 контролируемых исследований, включающих 158 998 пациентов [17]. В целом отмечено снижение общей смертности на 5%, смертности от сердечно-сосудистой патологии на 7%. При этом статистически достоверное снижение общей смертности обеспечивали лишь ингибиторы АПФ (снижение на 10%), но не БРА II.

Хотя для лечения АГ по-прежнему рекомендуются БРА II (особенно у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой патологии) как ЛС первого выбора, но мнение экспертов на этот счет не столь едино. Преимуществами БРА II считались отсутствие метаболических изменений и прямое кардио- и нефропротективное действие, не зависящие от уровня АД (так называемые плейотропные эффекты). Однако шесть обширных контролируемых исследований не подтвердили кардиопротекторное действие БРА II, а в двух исследованиях при назначении БРА II обнаружено повышение смертности от сердечно-сосудистой патологии. Постулируемое профилактическое влияние БРА II на фибрилляцию предсердий не подтверждено во всех четырех проведенных для этого контролируемых клинических испытаниях. Кроме того, обнаружено, что БРА II могут ухудшить функцию почек, что выражается микроальбуминурией и снижением скорости клубочковой фильтрации. Сделан вывод, что роль БРА II в профилактике сердечно-сосудистой и почечной патологии должна быть пересмотрена [18].

Таким образом, накопленный обширнейший клинический опыт свидетельствует о высокой эффективности и безопасности при АГ всех известных на сегодняшний день представителей этого класса ЛС. Это касается и новейшего представителя ингибиторов АПФ – зофеноприла (Зокардис®, Берлин-Хеми/Менарини). Доказано, что монотерапия зофеноприлом в дозе 30–60 мг в день обеспечивает уровень АД, сопоставимый с терапией эналаприлом и лизиноприлом, атенололом, амлодипином, гидрохлортиазидом, кандесартаном [19]. При этом выявлена лучшая переносимость зофеноприла по сравнению с гидрохлортиазидом, эналаприлом, каптоприлом, атенололом и амлодипином [20–24]. Отмечается особенность зофеноприла при приеме 1 раз в день эффективно и равномерно снижать артериальное давление (АД) на протяжении 24 ч, не изменяя естественного суточного ритма колебаний АД и предотвращая подъем АД в ранние утренние часы [19, 25]. Учитывая эти и другие сведения о клинической эффективности зофеноприла, важно знать, насколько его назначение оправдано с точки зрения фармакоэкономики. Фармакоэкономический анализ выполняли методом моделирования, которое включало два этапа. На первом этапе моделировали применение стратегии раннего лечения зофеноприлом пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) и метаболическим синдромом в сравнении с плацебо, на втором – применение стратегий лечения зофеноприлом и лозартаном пациентов с АГ I–II [19]. Из полученных данных следует, что применение зофеноприла (Зокардис) фармакоэкономически выгодно при АГ, поскольку он имеет преимущества в стоимости лечения по сравнению с лозартаном (Козаар) – блокатором рецепторов ангиотензина II [19].

Назначение ингибиторов АПФ эффективно не только при ХСН, но и в ранние сроки после инфаркта миокарда. Причиной такого благоприятного лечебного эффекта является устранение основных пусковых стимулов процесса гипертрофии: механического стресса (повышенного АД) и воздействия на миокард ангиотензина II (блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС). Активация РААС при ИМ – важнейший фактор патогенеза сердечной недостаточности и прогрессирования ИБС в постинфарктном периоде [26–28]. Роль ингибиторов АПФ при ИМ изучена в нескольких крупных контролируемых исследованиях. Лучшие

результаты получены в исследованиях с отсроченным (не ранее 3 дней от начала инфаркта миокарда) началом приема ингибиторов АПФ (каптоприл, рамиприл, трандолаприл) и последующим их назначением в течение нескольких лет у пациентов с дисфункцией левого желудочка (SAVE, TRACE и AIRE) [26, 29–31]. Результаты этих контролируемых исследований показывают, что такая тактика лечения позволяет снизить общую смертность примерно на 23–25%, риск развития повторного инфаркта – на 16%, частоту госпитализации вследствие ХСН – на 27%, что соответствует спасению 42–76 больных из каждой 1000 пролеченных [26, 32]. Ранний (начиная с первого дня инфаркта) режим назначения ингибиторов АПФ (каптоприл, лизиноприл), согласно результатам контролируемых исследований ISIS-4, GISSI-3, CCS-1, CONSENSUS-I, обеспечил сравнительно худшие результаты: снижение риска смерти на 6,7% ( $p < 0,006$ ; спасение 5 из 1000 пролеченных пациентов) [26, 33]. Возможным объяснением этого феномена является высокий риск гипотензии (17,6 против 9,3% в группе плацебо,  $p < 0,01$ ), приводящей к усугублению ишемии миокарда [26, 34]. Поэтому для повышения эффективности лечения ингибиторами АПФ необходимо знать и учитывать наличие возможных дополнительных (кроме конкурентного ингибирования превращения ангиотензина I в ангиотензин II) свойств у отдельных представителей этого класса ЛС [35].

В связи с этим необходимо отметить, что зофеноприл отличается очень высокой липофильностью, обеспечивающей ему хорошее (выше, чем у каптоприла, также имеющего в химической структуре сульфгидрильные группы) проникновение в эндотелий сосудов и в миокард. Это свойство зофеноприла, наряду с его подтвержденными антиоксидантными свойствами, приводит к устранению дисфункции эндотелия и снижению уровня оксидативного стресса [36–42]. Зофеноприл исследовался в серии контролируемых исследований SMILE.

В исследование SMILE-1 были включены 1556 постинфарктных больных, не получавших тромболитическую терапию [43]. Не включались пациенты, которые ранее получали какой-либо ингибитор АПФ или имеющие противопоказания к их назначению, пациенты с ХСН. Зофеноприл назначался, начиная с первых суток, в дозе 7,5 мг 2 раза в день, с последующим повышением дозы до 30 мг 2 раза в день ( $n=772$ ). Контрольная группа ( $n=784$ ) получала плацебо.

Контролируемое лечение продолжалось 6 недель, затем пациентов обеих групп наблюдали в течение одного года. Исследование SMILE-1 показало, что назначение зофеноприла привело через 6 недель к достоверному снижению риска общей смертности или тяжелой ХСН на 34%. При этом тенденция к снижению смертности (в основном за счет снижения частоты смертельных исходов (на 18,8%), связанных с ХСН, или (на 42,7%) с внезапной смертью) к концу 1-го года наблюдения приобрела статистически достоверный характер (уменьшение на 29%). Особенно заметно смертность снизилась в группах пациентов с повторным инфарктом миокарда (в среднем на 83%), с сахарным диабетом или АГ в анамнезе (на 53 и 39,3% соответственно), а также у пациентов старше 64 лет (на 34,1%) [44–46]. За 6 недель лечения гибель пациентов или тяжелая ХСН отмечены у 10,3% пациентов группы плацебо и лишь у 3,6% – группы зофеноприла (снижение общего риска на 65%). За 1 год наблюдения в группе плацебо умерли 15,8% пациентов, в группе зофеноприла – 7,9%, т.е. почти вдвое меньше (снижение общего риска на 43%). Эти результаты доказывают наличие у зофеноприла клинически значимых антиишемических и антиатеросклеротических свойств [26, 47, 48]. Уменьшение заболеваемости и смертности под влиянием зофеноприла не зависело от снижения систолического АД, что свидетельствует об АД-независимых механизмах кардио- и вазопротекции зофеноприла [26].

В исследовании SMILE-2 сравнивались эффективность и безопасность зофеноприла и лизиноприла [49]. Лизиноприл и зофеноприл существенно отличаются друг от друга по фармакокинетике и фармакодинамике. Так, длительность действия зофеноприла меньше, чем у лизиноприла, однако больше, чем у каптоприла. Липофильный зофеноприл действует преимущественно в тканях сердечно-сосудистой системы (и поэтому характеризуется относительно мягким гемодинамическим эффектом), а гидрофильный лизиноприл – на уровне циркулирующих в крови компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [26]. В исследовании SMILE2 включали только пациентов, получавших тромболитическую терапию (n=1024). Стартовая доза зофеноприла составляла 7,5 мг 2 раза в день с последующим повышением дозы до 30 мг 2 раза в день, лизиноприла – 2,5 мг с последующим повышением дозы до 10 мг в день. Ос-

новной целью этого рандомизированного исследования было сравнение частоты развития связанной с фармакотерапией тяжелой гипотензии (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.) в течение 6 недель наблюдения. При сопоставимом влиянии на основные показатели эффективности (смертность, частота развития тяжелой ХСН) тяжелая артериальная гипотензия в группе зофеноприла встречалась достоверно реже, чем в группе лизиноприла (6,7 против 9,8%), причем это различие проявлялось уже через 48 часов (3,2 против 5,8%) и 5 дней (4,4 против 7,7%) после рандомизации. Это делает зофеноприл препаратом выбора в первые часы после инфаркта миокарда, когда риск опасных гипотензивных реакций особенно велик [26].

Рандомизированное двойное слепое исследование SMILE-3 (SMILE -Ischemia) проведено для подтверждения наличия у зофеноприла антиишемических свойств [50]. В исследование были включены пациенты (n=334), перенесшие инфаркт, с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса больше 40%), без клинических и ЭКГ-признаков остаточной ишемии миокарда. Эти пациенты через 6 недель после тромболитической терапии были рандомизированы для лечения в течение 6 месяцев либо зофеноприлом (30–60 мг в день, n=167), либо плацебо (n=167). Все пациенты получали стандартную терапию (бета-адреноблокаторы, статины, антиагреганты), при необходимости – нитраты, антагонисты кальция, антикоагулянты [26]. В группе плацебо появление клинических или ЭКГ-признаков ишемии миокарда, развитие повторного инфаркта миокарда или потребности в реваскуляризации отмечены у 35,9% пациентов, в группе зофеноприла – лишь у 20,3% пациентов (p=0,001). При этом антиишемическое действие в группе зофеноприла было получено при таких же, как в группе плацебо, показателях АД. Это делает зофеноприл уникальным лекарственным средством среди ингибиторов АПФ, поскольку аналогичные исследования периндоприла и рамиприла (EUROPA и HOPE) показали, что их антиишемические свойства тесно связаны с антигипертензивным действием [51, 52]. Очевидно, что при таких условиях возможно прямое антиишемическое действие этих лекарственных средств невозможно отделить от антигипертензивных.

Последним этапом в ряду исследований SMILE было изучение взаимо-

действия между ингибиторами АПФ и аспирином (SMILE-4). Предпосылкой его явилось то, что ретроспективный анализ ряда исследований с эналаприлом и рамиприлом показал, что эффективность этих ЛС среди пациентов, принимавших также и аспирин, была ниже, чем у пациентов, не принимавших аспирина [51, 53, 54].

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) в дозах 300 мг и выше блокирует синтез простаглицина, что приводит к антагонистическим отношениям с ингибиторами АПФ, снижая их терапевтический эффект, вызванный брадикардией индуцированным синтезом простаглицина [55]. Это практически важно, поскольку назначение аспирина – один из стандартов лечения постинфарктных больных. В контролируемом исследовании изучалось влияние рамиприла (5 мг 2 раза в день) и зофеноприла (30 мг 2 раза в день) на фоне стандартного лечения постинфарктных пациентов и приема 100 мг аспирина 1 раз в день. Регистрировались показатели госпитализации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, остро инфаркта миокарда, стенокардии, хронической сердечной недостаточности или снижения фракции выброса левого желудочка >15%) в течение 1 года. Обнаружено, что у постинфарктных больных уменьшение смертности на фоне приема зофеноприла было статистически достоверно больше, чем в группе пациентов, получавших рамиприл (особенно у пациентов с изолированной систолической гипертензией в анамнезе). Показатель госпитализаций в группе пациентов, получавших зофеноприл, также был значительно меньше, чем в группе пациентов, получавших рамиприл. При этом уровень контроля АД на фоне приема обоих лекарственных средств был практически одинаковым. Такие результаты объясняются уникальным среди ингибиторов АПФ фармакологическим профилем зофеноприла, который устраняет эндотелиальную дисфункцию и препятствует ремоделированию левого желудочка. При этом его кардиопротективное действие не тормозится аспирином, поскольку лишь в незначительной степени связано с синтезом простаглицина [56].

Продолжающееся проспективное, рандомизированное, слепое, открытое исследование зофеноприла (15–30 мг в день) и рамиприла (5–10 мг в день) оценивает показатель смертности от сердечно-сосудистых причин пациентов с ХСН (n=224), которые не получали до этого ингибиторов АПФ или БРА II. В целом

показатели смертности в обеих группах сходны: 45 – в группе зофеноприла и 48 – в группе рамиприла ( $p=0,251$ ). Однако при детальном анализе показателя смертности сделан вывод о превосходстве зофеноприла над рамиприлом при назначении его мужчинам, более пожилым пациентам и пациентам с низкой фракцией выброса [57].

Таким образом, среди сердечно-сосудистых лекарственных средств ингибиторы АПФ входят в группу лидеров, притом с лучшей доказательной базой, чем у блокаторов рецепторов ангиотензина II. Новый представитель ингибиторов АПФ зофеноприл (Зокардис<sup>®</sup>, Берлин-Хеми/Менарини) – высокоэффективный современный ингибитор АПФ с хорошей переносимостью, длительным действием (назначается 1 раз в сутки) и уникальным среди лекарственных средств этого класса антиишемическим действием, доказанным в обширных контролируемых исследованиях. Кроме того, серия контролируемых исследований SMILE подтвердила его превосходство над рамиприлом и лизиноприлом. Антиоксидантные и антиишемические свойства, присущие зофеноприлу, делают его препаратом выбора среди ингибиторов АПФ при лечении АГ в сочетании со стенокардией, инфарктом миокарда или сахарным диабетом. Зофеноприл устраняет дисфункцию эндотелия и препятствует ремоделированию левого желудочка. При этом его кардиопротективное действие не тормозится аспирином, поскольку лишь в незначительной степени связано с синтезом простагландинов. Поэтому логичным представляется выбор в пользу зофеноприла при необходимости назначения ингибитора АПФ у пациентов с любой сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brunton, L. Laurence. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics / Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann. – 12th ed. – NY: McGraw-Hill, 2011.
2. Katzung, B.G. Basic & Clinical Pharmacology. – 12th ed. – McGraw-Hill, 2012.
3. Foster, C. The Washington Manual™ of Medical Therapeutics / C.Foster [et al.]. – 33rd ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
4. Khan, M.G. Cardiac drug therapy. – 7th ed. – Humana Press, 2007.
5. Mancia, G. 2013 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) / G.Mancia [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – doi:10.1093/eurheartj/eh1151.
6. Fretheim, A. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis / A.Fretheim [et al.] // BMC

- Medicine. – 2012. – 10:33 doi:10.1186/1741-7015-10-33
7. McMurray, J. HEAAL: the final chapter in the story of angiotensin receptor blockers in heart failure – lessons learnt from a decade of trials / J.McMurray, K.Swedberg // Eur. J. Heart Failure. – 2010. – Vol.12. – P.99–103.
8. Angiotensin II receptor antagonists and heart failure: angiotensin-converting-enzyme inhibitors remain the first-line option // Prescriber Int. – 2005. – Vol.14 (79). – P.180–186.
9. Леонова, М.В. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии в России (Пифагор) / М.В.Леонова, Ю.Б.Белоусов // Пробл. стандартизации в здравоохранении. – 2005. – №4. – С.12–20.
10. Нечесова, Т.А. Антигипертензивная терапия врачей и их пациентов / Т.А. Нечесова [и др.] // Сб. м-лов V междунар. конф. «Артериальная гипертония в аспекте решения проблемы демографической безопасности». – Витебск, 2009. – С.75–78.
11. Ливенцева, М.М. Приверженность лечению как решающий фактор успешной терапии больных артериальной гипертонией / М.М.Ливенцева [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2009. – №2. – С.59–68.
12. Вдовиченко, В.П. Тенденция изменения структуры потребления антигипертензивных средств в Гродненской области / В.П.Вдовиченко // Кардиология в Беларуси. – 2010. – №1 (08). – С.96–105.
13. Вдовиченко, В.П. Динамика предпочтений в выборе антигипертензивных препаратов у врачей городских поликлиник / В.П.Вдовиченко // Мед. новости. – 2010. – №3. – С.53–57.
14. Baker, W. Systematic Review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or Angiotensin II-Receptor blockers for ischemic heart disease / W.Baker [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol.151. – P.861–871.
15. Guertin, J. The potential economic impact of restricted access to angiotensin-receptor blockers / J. Guertin [et al.] // CMAJ. – 2011. – DOI:10.1503/cmaj.100787.
16. Savarese, J.A. Meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure / J.Savarese [et al.] // JACC. – Vol.61. – N2. – 2013. – P.131–142.
17. Van Vark, L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients / L. van Vark [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – doi:10.1093/eurheartj/ehs075.
18. Fuchs, F. The role of angiotensin receptor blockers in the prevention of cardiovascular and renal disease: time for reassessment? / F.Fuchs // Evidence-Based Medicine. – 2013. – Vol.18, N2. – P.44–47.
19. Ряженев, В.В. Фармакоэкономические аспекты применения препарата зокардис (зофеноприл) у российских пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.В.Ряженев // Кардиосоматика. – 2012. – Т.3, №3. – С.51–55.
20. Farsang, C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients / C.Farsang // Blood Press Suppl. – 2007. – Vol.2. – P.19–24.
21. Lacourciere, Y. Comparative effects of zofenopril and hydrochlorothiazide on office and ambulatory blood pressures in mild to moderate essential hypertension / Y.Lacourciere, P. Provencher // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1989. – Vol.27 (3). – P.371–376.
22. Mallion, J.M. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension / J.M.Mallion // Blood Press Suppl. – 2007. – Vol.2. – P.13–18.
23. Nilsson, P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension / P.Nilsson // Blood Press Suppl. – 2007. – Vol.2. – P.25–30.
24. Sun, Y. Angiotensin converting enzyme inhibitor in heart, kidney, and serum studied ex vivo after administration of zofenopril, captopril, and lisinopril / Y.Sun, FA.Mendelsohn // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1991. – Vol.18 (4). – P.478–486.
25. Сидоренко, Б.А. Зофеноприл (Зокардис) – кардиоселективный ингибитор ангиотензин-превраща-

ющего фермента: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Б.А.Сидоренко [и др.] // Рус. мед. журн. – 2007. – №4. – С.296–304.

26. Киякбаев, Г. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента при инфаркте миокарда: итоги исследовательского проекта SMILE / Г.Киякбаев // Врач. – 2012. – №7. – С.12–17.
27. Omland, T. The effect of early converting enzyme inhibition on neurohumoral activation in acute myocardial infarction / T.Omland [et al.] // Int. J. Cardiol. – 1993. – Vol.42. – P.37–45.
28. Walsh, J. Ventricular dilatation in the absence of ACE inhibitors: influence of hemodynamic and neurohormonal variables following myocardial infarction / J.Walsh [et al.] // Heart. – 1999. – Vol.81. – P.33–39.
29. Kober, L. A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / L.Kober [et al.] // New Eng. J. Med. – 1995. – Vol.333. – P.1670–1676.
30. Pfeffer M., Braunwald E., Moye L. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial / M.Pfeffer [et al.] // New Engl. J. Med. – 1992. – Vol.327 (10). – P.669–677.
31. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure // Lancet. – 1993. – Vol.342. – P.821–828.
32. Flather, M. Long-term ACEinhibitor therapy in heart failure or left-ventricular dysfunction: a systemic overview of data from individual patients / M.Flather [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol.355. – P.1575–1581.
33. Latini, R. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction: summary of evidence from clinical trials / R.Latini [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol.92. – P.3132–3237.
34. ACE inhibitor myocardial infarction collaborative group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction // Circulation. – 1998. – Vol.97. – P.2202–2212.
35. Lopez-Sendon, J. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE inhibitors of the European Society of Cardiology / J.Lopez-Sendon [et al.] // Eur Heart J. – 2004. – Vol.25. – P.1454–1470.
36. Buikema, H. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulphhydrylgroup in improvement of endothelial dysfunction with ACE inhibitors in experimental heart failure / H.Buikema [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2000. – Vol.130 (8). – P.1999–2007.
37. Cacciatore, F. Effects of ACE inhibition on circulating endothelial progenitor cells, vascular damage, and oxidative stress in hypertensive patients / C.Cacciatore [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2011. – Vol.67 (9). – P.877–883.
38. Cushman, D. Comparisons in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE) / D.Cushman [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1989. – Vol.2. – P.15–30.
39. Desideri, G. Different effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on endothelin-1 and nitric oxide balance in human vascular endothelial cells: evidence of an oxidant-sensitive pathway / G.Desideri [et al.] // Mediators of Inflammation. – 2008. – Article ID 305067.
40. Evangelista, E., Maron, S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor Zofenopril / S. Evangelista, E. Maron // J. Int. Med. Res. – 2005. – Vol. 33 (1). – P.42–54.
41. Focaccio, S. Cardioprotective effect of zofenopril is perfused in heart subjected to ischemia and reperfusion / S.Focaccio [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2004. – Vol.46. – P.284–299.
42. Napoli, C. Sulphydryl-angiotensin-converting enzyme inhibitor reduces oxidant mediator production of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension / C.Napoli [et al.] // Am. Heart J. – 2004. – Vol.148 (11). – P.172.

# Зокардис®

Соединяя контроль АД и защиту сердца

Эффективный контроль АД в течение суток<sup>1</sup>

Снижение смертности у пациентов после инфаркта миокарда<sup>2</sup>

Уникальные кардиопротективные свойства<sup>3</sup>

Доказанное антиишемическое действие<sup>4</sup>

**КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТА**  
 Зокардис® 7,5 мг или 30 мг, 28 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

**МНН:** Зофеноприл. **Терапевтические показания:** показан для лечения артериальной гипертензии легкой и умеренной степени; показан для лечения в первые 24 часа пациентов с острым инфарктом миокарда с симптомами (или без таковых) сердечной недостаточности, которые являются гемодинамически стабильными. **Дозировка и способ применения:** артериальная гипертензия: лечение следует начинать с дозы 15 мг один раз в сутки и повышать дозу до достижения оптимального АД. Обычно эффективная доза составляет 30 мг в сутки. Максимальная доза составляет 60 мг в сутки. **Острый инфаркт миокарда:** лечение Зокардисом® следует начинать в течение 24 часов после появления первых симптомов инфаркта миокарда. Следует применять следующую схему дозировки: 1<sup>й</sup> и 2<sup>й</sup> сутки: 7,5 мг каждые 12 часов. 3<sup>й</sup> и 4<sup>й</sup> сутки: 15 мг каждые 12 часов. С 5-х суток и далее: 30 мг каждые 12 часов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к зофеноприлу, к любому другому ингибитору АПФ или к одному из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибитором АПФ. Наследственный/идиопатический ангионевротический отек. Тяжелая степень нарушения функции печени. Второй и третий триместр беременности. Билатеральный стеноз почечной артерии или односторонний стеноз почечной артерии в случае одной почки. **Побочные действия:** возможны головокружение, головная боль, кашель, тошнота/рвота, повышенная утомляемость. **Срок годности** 3 года. **Только по рецепту. Регистрационное удостоверение МЗ РБ №8060/07/12 до 13.04.2017**

**Информация для специалистов.**  
 Не предназначен для пациентов.

1. Ambrosioni E, et al. // American J of Cardiovascular Drugs. 2007. Jul. 7. 1: 17-24(8).  
 2. Ambrosioni E, et al. // N Engl J Med. 1999; Jan. 12. 332: 2: 80-85.  
 3. Borghi C, et al. // Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012 Aug;10(8):973-82.  
 4. Borghi C, et al. // Am Heart J. 2007 Mar; 153(3):445.

За полной информацией просьба обращаться в представительство «Berlin Chemie AG» в Беларуси по адресу: г. Минск, ул. Замковая, 27, пом. 9. Тел. (017) 306 05 08

**BERLIN-CHEMIE MENARINI**

43. Ambrosioni, E. For the survival of myocardial infarction long term evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction / E.Ambrosioni, C.Borghi., B.Magnani // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol.332. – P.80–85.

44. Borghi, C. On behalf of the SMILE Study Investigators. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension / C.Borghi [et al.] // Am. J. Hypertens. – 1999. – Vol.12 (7). – P.665–672.

45. Borghi, C. Effects of the early ACEinhibition in diabetic non-thrombolized patients with anterior acute myocardial infarction / C.Borghi [et al.] // Diabetes Care. – 2003. – Vol.26 (6). – P.1862–1868.

46. Borghi, C. Survival of myocardial infarction long-term evaluation study. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction / C.Borghi [et al.] // Am. Heart. J. – 2006. – Vol.152 (3). – P.470–477.

47. De Nigris, F Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduces susceptibility of plasma LDL to in vitro oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice / FDe Nigris // Int. J. Cardiol. – 2001. – Vol.81 (2–3). – P.107–115.

48. Napoli, C. Long-term treatment with sulfhydryl 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 / C.Napoli [et al.] // Am. Heart. J. – 2008. – Vol.156 (6). – P.1154–1158.

49. Borghi, C. 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 (SMILE2) study/ C.Borghi, E.Ambrosioni // Am. Heart. J. – 2003. – Vol.145 (1). – P.80–87.

50. Borghi, C. On behalf of the SMILE Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) ISCHEMIA study / C.Borghi, E.Ambrosioni // Am. Heart. J. – 2007. – Vol.153. – P.445, e 7–14.

51. Bosch, J. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension/ J.Bosch [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol.112 (9). – P.1339–1346.

52. The 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. – Vol.362. – P.782–788.

53. Al-Khadra A. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial / A.Al-Khadra [et al.] // JACC. – 1998. – Vol.31. – P.419–425.

54. Nguyen, Kh. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the cooperative new Scandinavian enalapril Survival study II (CONSENSUS II) / Kh.Nguyen, I.Aursnes, J.Kjekshus // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol.79. – P.115–119.

55. Hall, D. Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure / D. Hall, H. Zeitler, W. Rudolph // JACC. – 1992. – Vol.20 (7). – P.1549–1555.

56. Borghi, C. Zofenopril and ramipril and acetylsalicylic acid in postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis in hypertensive patients of the SMILE4 study/ C.Borghi [et al.] // J.Hypertens. – 2013. – Vol.31. – P.1256–1264.

57. Borghi, C. Effect of zofenopril and ramipril on cardiovascular mortality in patients with chronic heart failure / C.Borghi [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013. – Vol.112 (1). – P.90–93.

Поступила 07.10.1012 г.