

# Особенности кардиопротективного действия зофеноприла во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Н.А.Ваулин

Городская клиническая больница №29 им. Баумана, Москва

**Резюме.** Зофеноприл – один из последних появившихся в арсенале ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) препарат – обладает высокой липофильностью. Это свойство обуславливает высокую и быструю абсорбцию, существенную долю экскреции с желчью и улучшенную проницаемость тканей, ассоциированную с пролонгированным эффектом ингибирования АПФ в тканях организма.

Это же свойство, вероятно, лежит в основе некоторых эффектов зофеноприла, которыми не обладают другие препараты класса. Так, липофильность в сочетании с антиоксидантной активностью обеспечивают оптимальную антигипертензивную эффективность наряду с антиатерогенным действием. Эти два последних свойства, по всей видимости, вносят основной вклад в снижение смертности после инфаркта миокарда (ИМ), убедительно продемонстрированное в серии клинических исследований SMILE.

Рассмотренные здесь свойства зофеноприла еще раз подтверждают идею о том, что не все ИАПФ одинаково эффективны в лечении артериальной гипертензии и вторичной профилактике после ИМ.

**Ключевые слова:** зофеноприл, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, вторичная профилактика.

---

## The cardioprotective effect of zofenopril in the secondary prevention of cardiovascular diseases

N.A.Vaulin

Bauman City Clinical Hospital Twenty-Nine, Moscow

**Summary.** Zofenopril is one of the most recent ACE inhibitors; it shows a high lipophilicity. This property determines its high and rapid absorption, a considerable proportion of excretion with bile and improved tissue permeability associated with the prolonged effect of tissue ACE inhibition.

This property must underlie some effects of zofenopril, which are absent in other drugs of this class. Thus, the combination of lipophilicity and antioxidant activity ensures the optimal antihypertensive efficacy along with antiatherogenic activity.

These two latter properties most probably make a major contribution to a reduction in death rates after myocardial infarction, as conclusively demonstrated in a series of SMILE clinical trials.

The above properties of zofenopril support once again the idea that not all ACE inhibitors are equally effective in the treatment of arterial hypertension and in secondary prevention after myocardial infarction.

**Key words:** zofenopril, ACE inhibitors, essential hypertension, myocardial infarction, coronary heart disease, cardiovascular diseases, secondary prevention.

---

### Сведения об авторе

**Ваулин Николай Александрович** – канд. мед. наук, врач-кардиолог. E-mail: [vau@medi.ru](mailto:vau@medi.ru)

В настоящее время у существенной доли пациентов с гипертонической болезнью цифры артериального давления (АД) все еще плохо контролируются, несмотря на прием различных гипотензивных средств [1]. Причинами здесь могут быть как внутренние факторы в виде необратимого поражения органов-мишеней, так и внешние причины. К последним можно отнести низкий комплаенс (желание пациента следовать предписаниям врача) больного и/или инертность врачей, вовлеченных в лечение этой группы пациентов. Какой бы ни была причина, очевидно, что неадекватный контроль АД – основная проблема, которую можно решить только комплексными мерами – изменением образа жизни и оптимальным режимом гипотензивной терапии, поэтому гипотензивное средство, способное снижать АД без нежелательных влияний на метаболизм и которое можно принимать 1 раз в день, может оказаться наи-

более подходящим для пациентов среднего возраста с неосложненным течением гипертонии [2]. Отличная переносимость препарата очень важна для таких пациентов, поскольку она во многом определяет комплаенс, особенно если учесть, что у большинства больных описываемой группы гипертония зачастую протекает бессимптомно.

А вот у пациентов старше 50 лет с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), требующих более одного гипотензивного средства, помимо хорошего комплаенса к гипотензивному препарату, предъявляется еще ряд важных требований, среди которых – хорошая совместимость с другими гипотензивными средствами или даже возможность комбинации двух средств в одной лекарственной форме в фиксированной комбинации. Помимо хорошего контроля за уровнем АД такое лекарство должно обладать органопротективными свойствами [3].

Зофеноприл соответствует практически всем вышеперечисленным требованиям. При его применении удастся достичь адекватного уровня АД в большинстве случаев, в том числе и при использовании в качестве монотерапии (рис. 1) [19].

Зофеноприл хорошо переносится пациентами и без проблем сочетается с большинством гипотензивных средств. Препарат выпускается в виде фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом. Кроме того, зофеноприл повышает чувствительность тканей к инсулину, тем самым может предотвращать развитие сахарного диабета (СД) типа 2 у больных артериальной гипертензией (АГ), препятствует поражению органов-мишеней. В случае если пациент уже страдает СД и/или имеют место поражения органов-мишеней, зофеноприл способствует достижению адекватного метаболического контроля и/или замедляет прогрессирующее сосудистое и органное повреждение. Эти эффекты в основном связывают со следующими факторами:

- высокой липофильностью (быстро проникает в сосудистую стенку и ткани);
- пролонгированной гипотензивной активностью;
- наличием в молекуле сульфгидрильной группы, что придает зофеноприлу выраженную антиоксидантную активность [4] и тем самым может оказывать дополнительный защитный эффект, независимый от гипотензивного действия.

### Фармакокинетика

Абсорбция зофеноприла при приеме внутрь составляет 80–90% [5], биодоступность зофеноприлата (после приема дозы зофеноприла) – 100%. Максимальная концентрация препарата достигается через 0,3–0,9 ч после приема внутрь, время полувыведения составляет 5–7 ч, однако в тканях сердца и сосудов зофеноприл задерживается на 24 ч и дольше. Около 95% принятой дозы подвергается гидролизу после первого прохождения, причем большая часть гидролизуется в стенках кишечника (87%), меньшая – в печени (<10%) и легких (<2%). Зофеноприл выводится почками (67%), печенью (18%) и небольшая часть (7%) – через желудочно-кишечный тракт с каловыми массами.

Можно говорить о том, что зофеноприл – это пролекарство, которое быстро и полностью абсорбируется и трансформируется в активный зофеноприлат при пероральном приеме. Характеризуется быстрой диффузией в ткани и длительным временем полувыведения из плазмы и особенно из тканей. Экскреция лекарства осуществляется преимущественно через почки и отчасти печень.

### Эффективное ингибирование сердечного и тканевого АПФ зофеноприлом

Зофеноприл является пролекарством, которое деэстерифицируется с образованием активного ИАПФ – зофеноприлата. Как зофеноприл, так и зофеноприлат – это высоколипофильные вещества в отличие от других препаратов этого класса [6]. Это приводит к более активному ингибированию циркулирующего и тканевого АПФ. В эксперименте *in vivo* зофеноприл индуцировал дозозависимое ингибирование сосудистого ответа на ангиотензин I в 6–10 раз сильнее, чем каптоприл [7].

В стенке аорты ингибирующая активность зофеноприла сохраняется на протяжении более 4 дней, что

гораздо дольше, чем у других препаратов класса. Продолжительный ингибирующий эффект зофеноприла на сосудистый АПФ коррелирует с долгосрочным гипотензивным эффектом. Однако наибольшие различия по длительности эффекта зофеноприла и других ИАПФ отмечены в ткани сердца. Так, в одном из исследований зофеноприл показал максимальное ингибирование сердечного АПФ через 8 ч после приема, которое сохранялось на достаточном уровне через 24 ч [8] (рис. 2).

Очевидно, что влияние зофеноприла на сердце выражено в большей степени, чем у других часто назначаемых представителей класса. Именно этим можно объяснить данные клинических исследований о выраженном снижении смертности и заболеваемости у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне приема зофеноприла [9].

### Сульфгидрильная группа и антиоксидантная активность зофеноприла

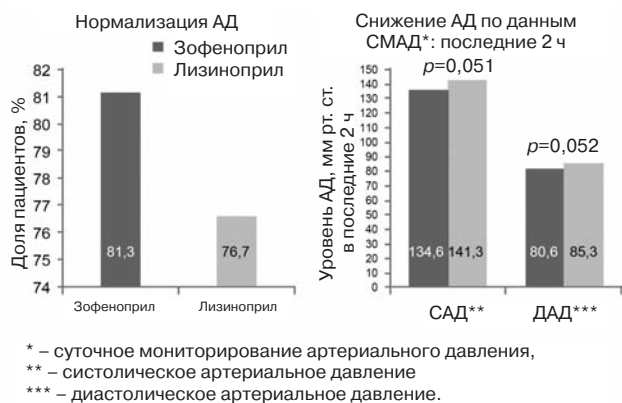
ИАПФ, содержащие сульфгидрильную группу, обладают антиоксидантной активностью, утилизируя супероксидные анионы [10] и несупероксидные радикалы [17]. Кроме того, они снижают продукцию эндотелина-1 и превращение NO в эндогенный оксидант пероксинитрит [4]. При сравнении с другими ИАПФ видно, что зофеноприл обладает гораздо более выраженной антиоксидантной активностью, что отчасти можно объяснить наличием именно сульфгидрильной группы в его молекуле, отчасти тем, что другой широкоизвестный ИАПФ, обладающий сульфгидрильной группой, – каптоприл – лишь немного превосходит лизиноприл и эналаприл по антиоксидантной активности. Есть предположение, что превосходство зофеноприла связано с сочетанием двух факторов, а именно – наличием сульфгидрильной группы в составе молекулы и высокой липофильностью.

Данные экспериментальных работ на животных говорят о том, что рассмотренные выше эффекты зофеноприла в моделях ишемии-реперфузии приводят к уменьшению зоны инфаркта [11] независимо от гемодинамического действия. Конечно, результаты экспериментальных работ нельзя напрямую переносить на клиническую практику. Однако существующие данные клинических исследований подтверждают антиишемические свойства зофеноприла.

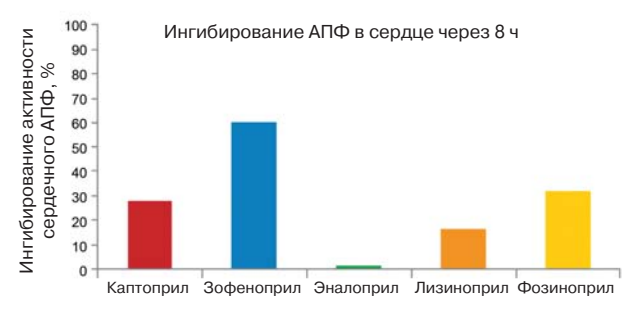
### Зофеноприл и сердечно-сосудистые заболевания

Единственный путь блокировать вредное воздействие факторов риска на ССЗ – предотвратить их появление. Однако если эти факторы присутствуют и уже привели к развитию ИБС, поражению почек или сосудов головного мозга, остается единственно возможное вмешательство – затормозить их развитие. Это можно сделать с помощью лекарств, которые будут не только воздействовать на факторы риска, но и на механизмы уже развившегося заболевания. И вновь зофеноприл соответствует таким требованиям. Он легко диффундирует через сосудистую стенку в ткани в силу своей липофильности. Благодаря длительному времени полувыведения зофеноприл обеспечивает долговременную защиту органов. Наконец, сульфгидрильная группа, входящая в молекулу зофеноприла, обеспечивает выраженные анти-

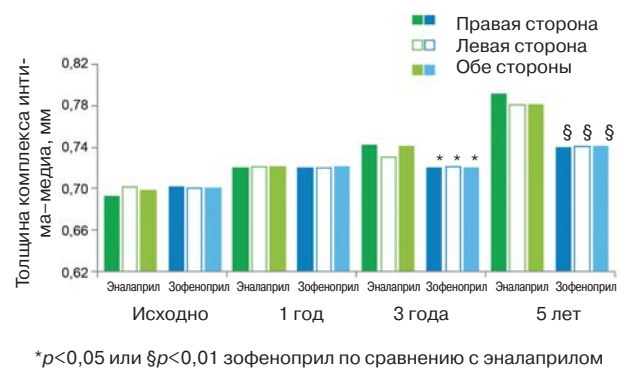
**Рис. 1. Антигипертензивное действие зофеноприла [19].**



**Рис. 2. Зофеноприл: высоколипофильный препарат с выраженной АПФ-ингибирующей активностью по сравнению с другими ИАПФ [8].**



**Рис. 3. Зофеноприл уменьшает прогрессирование атеросклероза [12].**

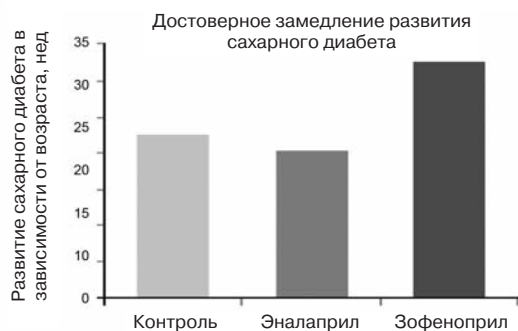


оксидантные и противовоспалительные эффекты. Так, результаты одного из клинических исследований показали, что прием зофеноприла в течение 5 лет по 30 мг 1 раз в день приводил не только к значимому снижению АД, но и замедлению прогрессирования атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью [12] (рис. 3), а применение эналаприла (20 мг 1 раз в день), молекула которого не содержит сульфгидрильной группы, хотя и обеспечивало аналогичное снижение АД, не влияло на прогресс атеросклероза.

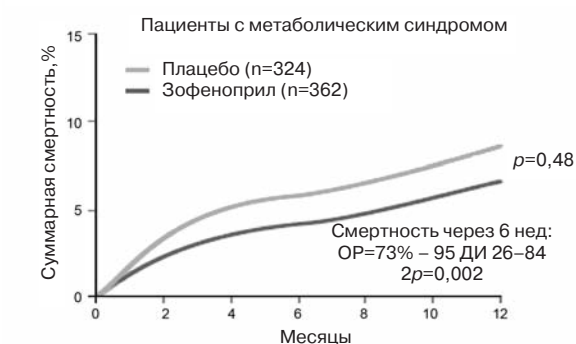
Еще более интересен тот факт, что высокая липофильность в сочетании с SH-группой препятствует развитию повреждения панкреатических островков и улучшает чувствительность тканей к инсулину.

В экспериментальных исследованиях зофеноприл в отличие от эналаприла существенно замедлял начало диабета на примере модели у мышей со спонтанно развивающимся СД [13] (рис. 4).

**Рис. 4. Зофеноприл достоверно улучшает метаболизм глюкозы в эксперименте (модель: NOD-мыши, диабет без ожирения) [13].**



**Рис. 5. Зофеноприл особенно эффективен у больных с метаболическим синдромом после ОИМ [9].**



Конечно, данные эксперимента нельзя переносить на клиническую практику, но очень важно отметить, что в крупном многоцентровом клиническом исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation – Оценка долгосрочного выживания после инфаркта миокарда) [14] зофеноприл достоверно снижал смертность. Причем наиболее выраженным это снижение было в группе больных с метаболическим синдромом.

Защитные эффекты зофеноприла четко связаны с его действием на сердечно-сосудистую систему и метаболизм. Несмотря на то что уменьшение смертности регистрировалось протоколом только к концу исследования, кривые выживаемости начали расходиться уже через несколько недель после начала приема препарата (смертность через 6 нед: –73%, 95% доверительный интервал – ДИ – 26–84, 2 $p=0,002$ ) (рис. 5).

И экспериментальные, и клинические данные о суррогатных и твердых клинических конечных точках свидетельствуют о том, что зофеноприл может оказывать значимый защитный эффект не только за счет гипотензивного действия, но и через положительное воздействие на механизм заболевания. Это было продемонстрировано в различных клинических ситуациях, но наиболее отчетливо – при АГ и ИБС.

## Применение зофеноприла при остром инфаркте миокарда

За последние 10–15 лет получены убедительные доказательства того, что применение ИАПФ после ИМ сопровождается значительным улучшением клинических исходов. Причем наиболее существенный эффект в этой ситуации ИАПФ оказывают у пациен-

тов с нарушенной функцией левого желудочка (ЛЖ).

Для оценки роли зофеноприла в лечении различных групп пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) была организована крупная исследовательская программа SMILE по оценке выживаемости при ИМ на протяжении длительного времени. В программе SMILE, представлявшей собой последовательность исследований, проведенных различными методами и позволяющих оценить различные клинические конечные точки по безопасности и эффективности, участвовали различные группы больных ОИМ. В соответствии с доклиническими данными многие из этих клинических исследований были задуманы для проверки гипотезы об отличиях фармакологического профиля зофеноприла, способных обеспечить дополнительный клинический эффект, не связанный напрямую с ингибированием АПФ.

### **Профиль безопасности зофеноприла у пациентов с ИМ: пилотное исследование SMILE**

Первый опыт применения зофеноприла при ОИМ был получен в группе высокого риска, состоявшей из 200 пациентов с ОИМ различной локализации, не получивших тромболитической терапии, которых рандомизировали для приема зофеноприла по 30–60 мг 2 раза в сутки или обычных методов лечения, не включающих ИАПФ. Пациентов включали в исследование в течение 24 ч после развития клинических проявлений ИМ, в дополнение к стандартной терапии проводили активное лечение в течение 12 мес.

Основная конечная точка в исследовании была ориентирована на оценку безопасности и включала все смерти, развитие несмертельных сердечно-сосудистых осложнений, а также серьезных нежелательных явлений. Лечение зофеноприлом сопровождалось статистически значимым снижением доли пациентов, у которых развились указанные конечные точки. Более того, было получено снижение частоты развития большинства компонентов по отдельности. При лечении зофеноприлом была выявлена тенденция к снижению смертности. Лечение зофеноприлом сопровождалось уменьшением частоты развития и вторичных конечных точек: приступов стенокардии, случаев развития/нарастания сердечной недостаточности и желудочковых аритмий. Более того, в пилотном исследовании SMILE не было выявлено нежелательного взаимодействия зофеноприла с внутривенно вводимыми нитратами в отношении АД. Это позволило предположить, что лечение зофеноприлом может быть безопасным и, вероятно, более эффективным в сравнении с другими препаратами этой группы, рекомендуемых для лечения ОИМ. Таким образом, положительные результаты, полученные в пилотном исследовании SMILE, свидетельствовали о необходимости проведения более крупного исследования для оценки влияния зофеноприла на смертность и частоту развития осложнений при ОИМ.

### **Влияние зофеноприла на смертность и частоту развития сердечной недостаточности: исследование SMILE**

Исследование SMILE было разработано для проверки гипотезы о том, что назначение зофеноприла в течение 24 ч после развития клинических проявлений позволит улучшить клинические исходы при

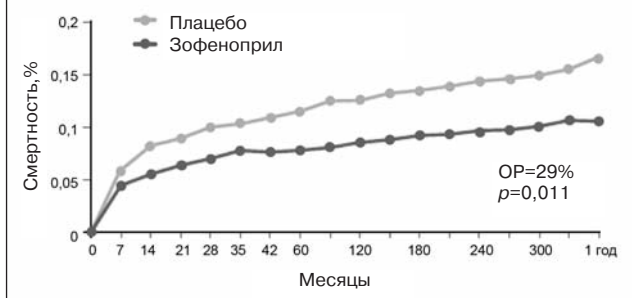
остром переднем ИМ у пациентов из группы высокого риска, не получавших тромболитической терапии вследствие поздней госпитализации или наличия противопоказаний [15]. Пациентов (n=1556) с передним ОИМ, не получавших тромболитической терапии, рандомизировали к приему 7,5 мг зофеноприла или плацебо в течение 24 ч после развития клинических проявлений ОИМ. Дозу препарата постепенно повышали каждые 48 ч до 15–30 мг 2 раза в сутки либо плацебо до тех пор, пока систолическое АД (САД) сохранялось на уровне выше 100 мм рт. ст. Первичной конечной точкой в данном испытании служила сумма случаев смертей и случаев развития тяжелой сердечной недостаточности в течение 6 нед терапии. Конечные точки были зарегистрированы у 10,6% пациентов из группы плацебо и у 7,1% пациентов из группы зофеноприла. Снижение относительного риска (COP) составило 32,7% при 95% ДИ (6,8–51,4%). При индивидуальном анализе конечных точек снижение смертности в эти сроки в группе фозиноприла оказалось недостоверным, а основное влияние на общий результат оказало существенное снижение числа случаев развития тяжелой застойной сердечной недостаточности (ЗСН).

При этом снижение смертности при лечении зофеноприлом было неравномерным в ходе исследования и преимущественно наблюдалось в первые 24–48 ч после рандомизации. Аналогичные данные были получены в исследованиях GISSI-3 и ISIS-4 для других ИАПФ. Это позволяет предположить, что наибольший эффект от подавления АПФ, который можно получить в раннюю фазу ИМ, нельзя объяснить только предотвращением ремоделирования ЛЖ, которое обычно наблюдается при лечении ЗСН ИАПФ и, вероятно, связано с взаимодействием ряда кардиопротективных механизмов препаратов. Тем самым подтверждается предположение о том, что выраженность блокады тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) должна иметь непосредственное значение для терапевтического действия ИАПФ при ОИМ и подчеркивается значение доклинических данных, свидетельствующих о важной роли зофеноприла в качестве кардиопротективного препарата даже по сравнению с различными препаратами того же класса.

При анализе вторичных конечных точек в исследовании SMILE частота развития стенокардии и несмертельного ИМ оказалась в обеих группах сходной, а частота развития ЗСН при лечении зофеноприлом снижалась на 29,6% (при 95% ДИ 1,1–49,9%). Этот эффект зофеноприла сохранялся и при выделении подгруппы пациентов, не имевших в момент госпитализации клинических проявлений ЗСН. Еще одной конечной точкой стала общая смертность через 12 мес, которая была статистически значимо ниже в группе зофеноприла в сравнении с плацебо (рис. 6): 14,2 и 10,0% соответственно (ОР составил 29,4% при 95% ДИ 7,2–46,3%).

Различие между группами по общей смертности в основном было обусловлено снижением смертности от ЗСН (28,5% против 35,1%) и частоты внезапной смерти (12,9% против 22,5%), что также подчеркивает кардиопротективное действие зофеноприла при ИМ. При анализе кривых выживаемости методом Каплана–Мейера было показано продолжавшееся в течение всего периода наблюдения расхождение кривых,

**Рис. 6. Снижение смертности на фоне терапии зофеноприлом [9].**



в том числе и после прекращения двойного слепого этапа лечения (через 6 нед). Аналогичные данные об отсроченном действии ИАПФ на смертность, хотя и менее выраженным, были выявлены в исследовании GISSI-3, в котором лизиноприл снижал смертность спустя 6 нед (окончание лечения), а также частоту достижения комбинированного критерия исхода – смерти и развития дисфункции ЛЖ или сердечной недостаточности спустя 6 мес. Особенно важно, что данные исследования SMILE хорошо согласуются с результатами расширенного исследования эффективности рамиприла при ОИМ – AIREX (Acute Infarction Ramipril Efficacy). Представленные данные независимо свидетельствуют о связи эффективности ИАПФ при ИМ с благоприятным влиянием на структурное и функциональное ремоделирование сердца и сосудистой системы. Этот эффект развивается на ранних этапах при назначении препарата в острой фазе ИМ и сохраняется со временем.

### Действие зофеноприла при ИМ в группе высокого риска

В исследовании SMILE действие зофеноприла оценивали в ряде заранее определенных подгрупп пациентов высокого риска: у пожилых пациентов, у страдающих АГ, СД или стенокардией, у перенесших ИМ.

У пожилых лиц влияние терапии зофеноприлом на основную и вторичные конечные точки сопоставимо с эффектом у пациентов среднего возраста, коррекции дозы препарата не требовалось.

Артериальная гипертензия (АГ) была в анамнезе у 30% больных ОИМ, клинические исходы у них удавалось значительно улучшить приемом препаратов, улучшающих контроль АД и сохраняющих функцию желудочков. Из 1441 пациента, участвовавшего в исследовании SMILE и обеспечившего контроль АД, гипертензия в анамнезе имела у 565 (39,2%). Через 6 нед лечения относительный риск смерти или развития тяжелой ЗСН в группе лиц с гипертензией, принимавших зофеноприл, снижался до 40% (COP 0,60 при 95% ДИ 0,45–0,81,  $2p < 0,05$ ). Через 1 год риск смерти в этой группе снижался до 39% (COP 0,61 при 95% ДИ 0,23–0,89,  $2p < 0,05$ ). Частота развития легкой и среднетяжелой ЗСН в течение 6 нед лечения в группе с сопутствующей АГ при лечении зофеноприлом также статистически значимо снижалась (14,1% против 9,4% соответственно;  $2p < 0,05$ ). Выраженность терапевтического действия зофеноприла значительно увеличивалась на фоне АГ в анамнезе по сравнению с нормотензивными пациентами, вероятно, благодаря дополнительному влиянию более тщательного контроля АД. Сравнимые результаты о большей эффек-

тивности ИАПФ на фоне гипертензии при ИМ опубликованы по данным исследований TRACE (Transition Region and Coronal Explorer) и AIRE (The Acute Infarction Ramipril Efficacy). Это дополнительное влияние может быть обусловлено подавлением ИАПФ развития и прогрессирования и АГ, и ИБС.

Применение ИАПФ после ИМ позволяет улучшить состояние пациентов с СД. Наличие СД сопровождается очень высоким риском развития ССЗ, значительным повышением смертности и частоты развития осложнений ИБС по сравнению с пациентами без диабета. Более того, внутрибольничная смертность и частота развития осложнений значительно увеличиваются при развитии на фоне СД ИМ. В различных клинических исследованиях показано, что общий прогноз при этом может значительно улучшаться на фоне применения ИАПФ. В исследовании SMILE изучали влияние лечения зофеноприлом после ИМ в группе больных СД [16]. В группе, состоящей из 1512 пациентов, включенных в исследование, СД был выявлен у 303 (20,0%) и сопровождался более высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений в течение периода наблюдения. В группе больных диабетом 6-недельное двойное слепое лечение зофеноприлом по сравнению с плацебо статистически значимо снижало частоту развития как первичной конечной точки, так и тяжелой ЗСН в течение 6 нед.

Эффект гипотензивной терапии у больных СД было более выраженным, чем у больных с нормальным уровнем сахара в крови. Снижение абсолютной частоты развития осложнений, наблюдавшееся в исследовании SMILE, было аналогичным полученному в более крупной (более 2700 пациентов) подгруппе больных СД в рамках исследования GISSI-3, в котором это различие достигло уровня статистической значимости. Эти положительные результаты подтвердились и в группе больных диабетом в исследовании TRACE, в котором эффективность ИАПФ в отношении выживаемости сохранялась в течение периода наблюдения, в среднем составившего 26 мес.

Другой важный аспект терапии ИМ зофеноприлом выявлен при анализе подгрупп в исследовании SMILE: клинический эффект зофеноприла был достоверно выше на фоне сохранявшихся приступов стенокардии или при наличии в анамнезе ИМ. Благоприятное влияние зофеноприла в этих группах пациентов, вероятно, обусловлено как подавлением АПФ, так и многими перечисленными выше кардиопротективными факторами, препятствующими прогрессированию ИБС и атеросклероза в целом.

### Безопасность лечения зофеноприлом при ИМ

Помимо клинической эффективности лечение ОИМ зофеноприлом сопровождалось хорошим профилем безопасности. В исследовании SMILE частота развития артериальной гипотонии на фоне приема зофеноприла была выше, чем на фоне плацебо (17,1% против 8,9%,  $p < 0,001$ ), но это нежелательное явление только в небольшом количестве случаев стало причиной отмены лечения (3,9% против 2,7%, соответственно). Тяжелые нежелательные явления при лечении зофеноприлом развивались несколько реже, чем на фоне плацебо (15,7% против 17,3%, соответственно). Среди других тяжелых нежелательных

явлений в 1 случае (против 0) была описана тяжелая почечная недостаточность и в 3 случаях (против 1) – выраженный кашель. Случаев развития ангионевротического отека и значимых изменений гематологических показателей не было выявлено ни в одной из групп.

### Сопоставление различных ИАПФ при лечении ОИМ

Выявление в исследовании SMILE ранних и отсроченных благоприятных клинических эффектов зофеноприла в определенной группе больных, а также вероятность того, что различия фармакологического профиля различных ИАПФ могут иметь клиническое значение, послужили основанием для проведения в рамках проекта SMILE дополнительного исследования. Исследование SMILE-2 было проведено с основной целью: сравнить 2 ИАПФ и оценить их относительную безопасность и эффективность при ИМ на фоне тромболитической терапии [17].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SMILE-2 было проведено у 1024 пациентов с ИМ (менее 12 ч после развития симптомов), получивших тромболитическую терапию. Основная цель исследования – сравнить частоту развития выраженной лекарственной АГ (определяемой как САД < 90 мм рт. ст.) у пациентов, получающих зофеноприл по 30–60 мг/сут и лизиноприл по 5–10 мг/сут; один из препаратов с плацебо второго лекарства назначали в течение 12 ч после окончания тромболиза.

Как показали результаты исследования SMILE-2, общая частота развития выраженной гипотонии при лечении зофеноприлом оказалась достоверно ниже (10,9%), чем при лечении лизиноприлом (11,7%,  $p=0,38$ ). Частота развития выраженной лекарственной гипотонии (первичный критерий исхода) была статистически значимо ниже при лечении зофеноприлом (6,7% против 9,8%;  $2p=0,048$ ). Можно предположить, что меньшая частота развития выраженной лекарственной гипотонии при лечении зофеноприлом не зависит от выраженности подавления АПФ, а может объясняться различной степенью подавления разрушения брадикинина лизиноприлом и зофеноприлом. Согласно доклиническим данным, гемодинамические влияния зофеноприла, которые часто наблюдаются при ранних гипотонических реакциях во время ИМ, особенно при лечении стрептокиназой, должны в меньшей степени зависеть от подавления разрушения брадикинина. Меньшая выраженность снижения АД, наблюдавшаяся в острую фазу ИМ в результате меньшего поступления тканевого брадикинина, должна в постинфарктном периоде компенсироваться наличием в молекуле зофеноприла SH группы, которая может влиять на появление или функциональную роль NO на уровне эндотелия.

При анализе дополнительных конечных точек в исследовании SMILE-2 следует отметить, что смертность в течение 6 нед, частота развития основных сердечно-сосудистых осложнений, а также показатели безопасности между группами зофеноприла и лизиноприла статистически значимо не различались. Исследование SMILE-2 позволило получить дополнительную информацию о применении ИАПФ, особенно зофеноприла при ОИМ. Более того, результаты исследования SMILE-2 показали, что зофеноприл при ОИМ на фоне тромболитической терапии безопасен

и при назначении по опробованной схеме подбора дозы крайне редко вызывает выраженную гипотонию даже по сравнению с таким высокоэффективным ИАПФ, как лизиноприл.

### Зофеноприл при ИМ: внедрение результатов исследований в клиническую практику

Значение ИАПФ при ИМ было показано в последние 15 лет в ряде клинических испытаний, которые можно разделить на 2 категории: длительные исследования, в которых участвовали пациенты с признаками дисфункции ЛЖ, и исследования, в которых ИАПФ назначали, не отбирая пациентов по этому критерию, в течение нескольких первых дней на срок 5–6 нед. В 3 длительных исследованиях в группе высокого риска: SAVE, AIRE, TRACE лечение ИАПФ в течение 3 лет обеспечивало сохранение жизни 40–70 пациентам из 1000 пролеченных. В исследованиях, где ИАПФ назначали на ранних сроках ИМ независимо от дисфункции ЛЖ (GISSI-3, ISIS-4, CCS-1, CONSENSUS2), лечение обеспечивало сохранение жизни примерно 5 пациентам из 1000 пролеченных.

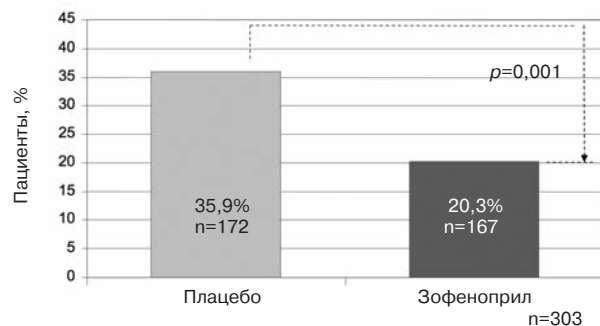
Исследование SMILE в некоторой степени закрывает разрыв между этими двумя группами исследований и свидетельствует об увеличении выживаемости и снижении частоты развития ЗСН – тревожного осложнения ИМ, сопровождающегося сохранением жизни примерно 15 пациентов из 1000 пролеченных.

Спектр переносимости зофеноприла при ОИМ, по данным исследования SMILE-2, может способствовать увеличению доли пациентов, которым показано раннее назначение ИАПФ, и тем самым стимулировать более широкое применение ИАПФ в общей популяции больных ЗСН. В будущем перечень преимуществ лечения зофеноприлом может быть расширен в той же группе пациентов – от предотвращения дисфункции ЛЖ до профилактики ишемии миокарда. Эти преимущества, а также обеспечение адекватного контроля АД приведут к значительному увеличению возможностей контроля факторов риска и улучшению прогноза при клинически значимых ССЗ.

### Эффекты зофеноприла на ишемию миокарда у пациентов, перенесших ИМ с сохранной функцией ЛЖ: результаты исследования SMILE-ISCHEMIA

Исследование SMILE-ISCHEMIA [18] было предпринято с целью оценить эффекты терапии зофеноприлом на выраженность проявлений ишемии у пациентов с сохранной функцией ЛЖ после ОИМ. Целью этого многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было изучение кардиопротективных свойств зофеноприла у пациентов после ИМ с сохранной функцией ЛЖ сердца. Было включено 349 пациентов с АГ (САД > 100 мм рт. ст.) после ИМ, перенесенного в ближайшие 6 ( $\pm 1$ ) нед с сохранной функцией ЛЖ. На основании рандомизации пациенты в течение 6 мес получали либо зофеноприл 30 или 60 мг в день ( $n=177$ ), либо плацебо ( $n=172$ ). Начальная доза препарата составляла 7,5 мг 2 раза в день и постепенно повышалась до 30 мг 2 раза в день, если позволяло САД. В стандартную сопутствующую терапию входили  $\beta$ -блокаторы (>65%), статины (>30%), нитраты (>80%), антитромбоцитарные средства (>90%), а при необходимости – антагонисты кальция, инотропные

**Рис. 7. Снижение общего числа эпизодов ишемии после ИМ через 6 мес приема зофеноприла\*\* [18].**



\*\* – Совокупность случаев клинически значимых изменений сегмента ST-T при суточном мониторингировании ЭКГ, появления изменений на ЭКГ или симптомов стенокардии во время нагрузочного теста, развитие повторного ИМ, появление показаний для реваскуляризации в связи со стенокардией.

агенты, диуретики и антикоагулянты. Различий по сопутствующей терапии не было исходно и на протяжении всего исследования.

Первичной комбинированной конечной точкой было любое клинически значимое проявление ишемии, оговоренное в протоколе: 1) появление патологических изменений сегмента ST-T во время суточного амбулаторного мониторингирования электрокардиографии (ЭКГ); 2) появление отклонений на ЭКГ или стенокардии во время нагрузочного теста; 3) развитие повторного ИМ; 4) появление показаний для реваскуляризации коронарных артерий.

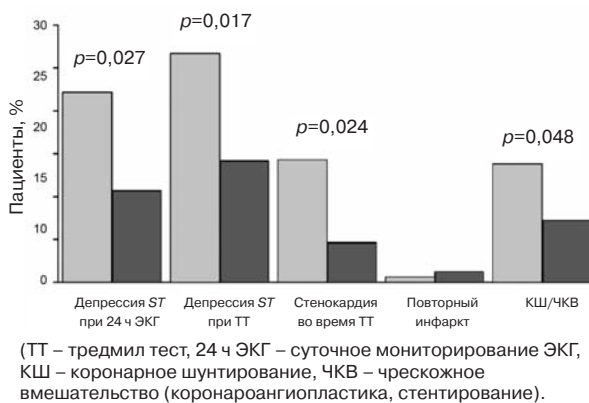
В результате первичная конечная точка (рис. 7) зарегистрирована у 20,3% пациентов, получавших зофеноприл, и у 35,9% – получавших плацебо ( $p=0,001$ ). При этом уровень АД, фракция выброса ЛЖ и сопутствующая терапия к концу исследования не различались. В контрольной группе частота ишемических изменений на ЭКГ при суточном мониторингировании была достоверно выше, чем на фоне применения зофеноприла (26,3% против 11,7%,  $p=0,008$ ). В группе зофеноприла было меньше жалоб на стенокардию (4,7 против 14,3%;  $p=0,017$ ) и меньше серьезных желудочковых аритмий (3,8 против 10,5%;  $p=0,048$ ). Изменения индивидуальных компонентов первичной конечной точки представлены на рис. 8.

Частота серьезных («больших») коронарных событий снизилась на фоне лечения зофеноприлом и составила 4,5% против 12,7% в группе плацебо ( $p=0,041$ ). Частота развития и прогрессирования сердечной недостаточности тоже была ниже в группе вмешательства.

Таким образом, исследование SMILE-ISCHEMIA стало первым, где прицельно изучалась роль ингибирования АПФ непосредственно в отношении симптомов и признаков транзиторной ишемии миокарда у пациентов, перенесших ИМ, но не имевших других показаний для назначения ИАПФ (например, сердечной недостаточности или неконтролируемой гипертонии).

В данном случае кардиопротективный эффект по меньшей мере частично не зависел от воздействия на АД, поскольку, как было сказано выше, АД в конце исследования достоверно не различалось между группами. А это предполагает, что лекарство может влиять на прогноз не только посредством гемодинамических эффектов, но и за счет других своих свойств.

**Рис. 8. Частота развития событий, входящих в первичную конечную точку через 6 мес применения плацебо (серые столбики) или зофеноприла (черные столбики) [18].**



При сравнении с предшествующими рандомизированными контролируемыми исследованиями, рассмотренными выше, результаты SMILE-ISCHEMIA выглядят впечатляюще. Относительно краткосрочное лечение зофеноприлом пациентов с недавно перенесенным ИМ и сохранной функцией ЛЖ привело к снижению первичной конечной точки (любых проявлений ишемии) на 44%, а комбинированных клинических исходов (смерть, сердечная недостаточность, гипотония или гипертония) – на 65%. Эти результаты соответствуют данным SMILE-1, где раннее назначение зофеноприла после ИМ в дозах от 7,5 до 30 мг 2 раза в день снижало риск смерти или развития сердечной недостаточности за 6 нед терапии на 34%. Через 1 год наблюдения смертность была ниже на 33% в сравнении с контрольной группой.

Результаты SMILE-ISCHEMIA расширяют показания для назначения зофеноприла с целью кардиопротекции и предотвращения коронарных событий как на ранних, так и на поздних сроках после перенесенного ИМ. Согласно этим результатам зофеноприл может быть рекомендован в качестве средства вторичной профилактики у пациентов с ИБС, перенесших ИМ.

## Закключение

После внедрения в клиническую практику ацетилсалициловой кислоты только 2 группы препаратов могут посоревноваться по уровню вклада в терапию ССЗ за последние 2 десятилетия. За это время большое число ИАПФ было выпущено на рынок. Все они различаются между собой по химической структуре, выраженности эффекта, средству к тканям организма, фармакокинетике, наличию дополнительных эффектов. Однако для достоверного определения различий по клиническому эффекту нам не хватает крупных многоцентровых клинических исследований по прямому сравнению разных ИАПФ.

Сейчас нам известно, что зофеноприл – один из последних появившихся в арсенале ИАПФ – обладает высокой липофильностью. Это свойство обуславливает высокую и быструю абсорбцию, существенную (18%) долю экскреции с желчью и улучшенную проницаемость тканей, ассоциированную с пролонгированным эффектом ингибирования АПФ в тканях организма.

Это же свойство, вероятно, лежит в основе некоторых эффектов зофеноприла, которыми не обладают

другие препараты класса. Так, липофильность в сочетании с антиоксидантной активностью обеспечивают оптимальную антигипертензивную эффективность наряду с антиатерогенным действием.

Эти 2 последние свойства, по всей видимости, вносят основной вклад в снижение смертности после ИМ.

Рассмотренные здесь свойства зифеноприла еще раз подтверждают идею о том, что не все ИАПФ одинаково эффективны в лечении АГ и вторичной профилактики после ИМ.

#### Литература

1. Redon J, Brunner HR, Ferri C et al. Practical solutions to the challenges of uncontrolled hypertension: a white paper. *J Hypertens Suppl* 2008; 26 (4): S1–14.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the 2. Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105–87.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009; 18 (6): 308–47.
4. Desideri G, Grassi D, Croce G et al. 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. *Mediators Inflamm* 2008; 305087.
5. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovascular Drug Reviews* 1999; 17 (2): 115–33.
6. Ranadive SA, Chen AX, Serajuddin ATM. Relative lipophilicities and structural pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Pharm Res* 1992; 9: 1480–6.
7. DeForrest JM, Waldron TL, Krapcho J et al. Preclinical pharmacology of zofenopril, an inhibitor of angiotensin I converting enzyme. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: 887–94.
8. Cushman DW, Wang FL, Fung WC et al. Comparisons in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 115S–131S.
9. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332 (2): 80–5.
10. Liu X, Engelman RM, Rousou GA et al. Attenuation of myocardial reperfusion injury by sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6 (4): 437–43.
11. Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril. *J Int Med Res* 2005; 33 (1): 42–54.
12. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ et al. 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. *Am Heart J* 2008; 156 (6): 1154 e1–8.
13. Bucci M, Roviezzo F, Brancialeone V, et al. ACE-inhibition ameliorates vascular reactivity and delays diabetes outcome in NOD mice. *Vascul Pharmacol* 2008; 49 (2–3): 84–90.
14. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332 (2): 80–5.
15. Borghi C, Baccelli S, Esposti DD et al. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. *Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*. *Am J Hypertens* 1999; 2: 665–72.
16. Borghi C, Baccelli S, Esposti DD et al. SMILE Study: Effects of the early ACE inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2003; 26: 1862–8.
17. Borghi C, Ambrosioni 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; 45: 80–7.
18. Claudio Borghi, MD, and Ettore Ambrosioni, MD, on behalf of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Group Bologna, Italy. *Am Heart J* 2007; 153: 445. e7244. e14.
19. Malacco E. *Clin Drug Invest* 2005; 25 (3): 175–82.

\*