

# Эволюция ингибиторов АПФ: фокус на зофеноприл

О.Н. БАРНА, д. мед. н., профессор

/Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
имени П.Л. Шупика, Киев/

Клиническое использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в лечении сердечно-сосудистых заболеваний существенно возросло за последние 25 лет. Первый опыт использования каптоприла для лечения артериальной гипертензии и последующие клинические и интервенционные исследования показали широкий спектр возможностей иАПФ в профилактике и лечении других сердечно-сосудистых заболеваний, включая сердечную недостаточность, ремоделирование левого желудочка после острого инфаркта миокарда, диабетическую нефропатию.

## Преимущества липофильности зофеноприла

Фармакологические свойства иАПФ разнообразны, они отличаются хорошей переносимостью и потому широко используются в клинической практике. Общеизвестными показаниями к их назначению являются: лечение артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), главным образом – при наличии систолической дисфункции ЛЖ, а также лечение диабетической нефропатии и некоторых других паренхиматозных заболеваний почек.

Как известно, все иАПФ согласно химической классификации делятся на 3 группы в зависимости от наличия в их молекуле окончания для присоединения к цинксодержащему рецептору мембраны клетки:

- SH-содержащие иАПФ (каптоприл, зофеноприл);
- содержащие карбоксильную группу иАПФ (беназаприл, эналаприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, трандолаприл, спираприл, цилазаприл, лизиноприл);
- содержащие фосфильную группу (фозиноприл).

Установлено, что только липофильные иАПФ могут контролировать тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и вызывать органопротективные эффекты. РААС представляет собой циркулирующую (10%) и тканевую (90%) систему. Плазменная система активируется быстро и оказывает кратковременные эффекты. Тканевое звено РААС находится во многих клетках: эндотелиальных, нервных (в том числе головного мозга), сердечных, эпителии почечных канальцев, семенных придатков и других. Активность тканевой РААС нарастает постепенно и оказывает пролонгированное действие. Доказано, что SH-содержащие иАПФ способствуют увеличению коронарного кровотока. Оказывается, сульфидрильные группы связываются в крови с NO,

за счет чего увеличивается период полужизни NO и пролонгируются его эффекты: вазодилатирующий, антиатеросклеротический, антиоксидантный, антипролиферативный, антиагрегационный. Кроме того, подавляются вазоконстрикторные факторы, в первую очередь, эндотелин-1 и так называемые молекулы адгезии. В итоге происходит стимуляция NO и уменьшается эндотелиальная дисфункция (S. Evangelista и соавт., 2005). Однако с ростом распространения атеросклероза растет оксидативный стресс. Наличие SH-группы способствует снижению оксидативного стресса и торможению атеросклеротического процесса.

Среди иАПФ, помимо общего класс-эффекта, есть важные различия по способности влиять на тканевую РААС и иметь индивидуальные фармакологические свойства, определяющие выраженные положительные клинические эффекты.

Пример такого особого иАПФ – зофеноприл. Являясь SH-содержащим препаратом, он обладает выраженной антиоксидантной активностью, высокой липофильностью и суперкардиоселективностью. Препарат способен угнетать как циркулирующую, так и тканевую (в частности, в сердце и сосудах) РААС. Обладая высокой липофильностью, зофеноприл и его активный метаболит зофеноприлат эффективно проникают в ткани, особенно эффективно захватываются сердцем и сосудами, снижая активность АПФ на 70–90% и сохраняя эффект в течение 24 часов и более. Это значительно превосходит действие других иАПФ в эквивалентных дозах (эналаприл, каптоприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл) [2]. Накоплением зофеноприлата в сердце и сосудах объясняют его особое кардио- и вазопротективное действие. Благодаря наличию SH-группы зофеноприл восстанавливает сосудистую функцию эндотелия за счет повышения активности NO как эндогенного, так и экзогенного, источником которого являются нитраты. Только зофеноприл содержит две молекулы SH, поэтому только этот препарат в большей степени потенцирует антиишемическое действие органических нитратов и предотвращает развитие толерантности к ним. Длительный прием препарата приводит к защите эндотелия сосудов от ишемического повреждения, тормозит апоптоз эндотелиальных клеток и способствует митозу и пролиферации под влиянием эндотелиального фактора роста, вызывая новообразование капилляров (ангиогенез). Антиишемические эффекты зофеноприла объясняются его способностью уменьшать концентрацию АПФ, снижать артериальное давление (АД) и общее периферическое сопротивление сосудов, снижать реперфузионное повреждение миокарда, повышать уровень кининов и парасимпатический тонус, связываться с сердечным АПФ и тормозить активность внутрисердечной РААС, повышать коронарный кровоток. Для

зофеноприла свойственны также эндотелийзависимая вазодилатация, повышение эффективности нитратов на коронарный кровоток, повышение активности АПФ-зависимых калиевых каналов, отмеченное только у зофеноприла, выраженная антиоксидантная активность. По антиишемическому эффекту зофеноприл значительно превышает каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл. Анализ его клинико-фармакологических эффектов достаточно полно описан в периодической печати. В частности, у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ зофеноприл, в отличие от периндоприла, уменьшал степень выраженности окислительного стресса и активизировал антиоксидантную систему, что ассоциировалось с улучшением вазодилатирующих свойств сосудистого эндотелия [1]. Наиболее широко зофеноприл используется при лечении эссенциальной АГ, хотя имеются бесспорные доказательства его эффективности и безопасности при назначении в ранние сроки ИМ.

## Использование зофеноприла при лечении артериальной гипертензии

Длительное лечение АГ – основное показание для назначения иАПФ вообще и зофеноприла в частности. В современных рекомендациях по лечению АГ иАПФ рассматриваются (наряду с диуретиками, блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов, антагонистами кальция и блокаторами  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов – БАР) как основной класс антигипертензивных средств, пригодных как для длительного лечения в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. иАПФ – единственный класс антигипертензивных препаратов, о которых известно, что они способны улучшать отдаленный прогноз не только при неосложненной АГ, но и у больных, которые перенесли ИМ или страдают сердечной недостаточностью или сахарным диабетом (СД).

Антигипертензивная эффективность и безопасность зофеноприла при мягкой и умеренной формах эссенциальной АГ изучались в нескольких контролируемых исследованиях. В частности, рандомизированные исследования показали, что антигипертензивный эффект зофеноприла увеличивается в диапазоне от 7,5 до 60 мг в сутки, причем в дозе выше 7,5 мг в сутки препарат вызывает достоверное снижение диастолического АД по сравнению с плацебо. Антигипертензивный эффект зофеноприла сохраняется в течение 24 часов при приеме 1 раз в сутки, при этом он не изменяет естественного суточного ритма колебаний АД и предотвращает подъем АД в ранние утренние часы. Степень снижения диастолического АД через 24 часа после приема препарата в дозе 15, 30 и 60 мг составляет в среднем 3,3; 7,2 и 7,9 мм рт.ст. соответственно ( $p < 0,05$  по сравнению с плацебо). Степень снижения систолического АД через 24 часа после приема препарата в дозе 15, 30 и 60 мг составляет в среднем 4,8; 9,1 и 10,2 мм рт.ст. соответственно ( $p < 0,05$  по сравнению с плацебо).

На основании результатов этих исследований была установлена доза зофеноприла для начальной терапии – 30 мг в сутки. Эта же доза является среднетерапевтической. У пожилых пациентов или больных с почечной недостаточностью начальная доза зофеноприла составляет 15 мг в сутки. При недостаточной антигипертензивной эффективности зофеноприла в дозе 30 мг в сутки

дозу препарата удваивают или добавляют небольшие дозы тиазидного диуретика. Комбинация препарата с диуретиком или антагонистом кальция дает больший прирост гипотензивного эффекта, чем удвоение дозы. В течение первого полугодия 2013 года в Украине появится комбинированный препарат Зокардис Плюс, в состав которого входят 30 мг зофеноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида. В многоцентровых рандомизированных исследованиях показано, что монотерапия зофеноприлом (30–60 мг в сутки) позволяет получить хороший клинический эффект у 55–80% больных с мягкой и умеренной формами АГ. Зофеноприл одинаково эффективен у больных среднего и пожилого возраста. По данным суточного мониторирования АД у больных пожилого возраста зофеноприл вызывает более выраженное снижение систолического АД, чем у больных моложе 50 лет. Это обстоятельство делает зофеноприл препаратом выбора для лечения изолированной систолической гипертензии, которая чаще встречается в пожилом возрасте. В комбинации с диуретиком зофеноприл эффективен более чем у 80% больных АГ. Как известно, для объективной оценки длительности и равномерности антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов длительного действия в 1988 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) был использован особый показатель – отношение остаточного (конечного) эффекта (ОЭ) к наибольшему (пиковому) эффекту (НЭ). ОЭ – это степень снижения АД в конце междозового интервала (т.е. через 24 часа после приема препарата – при назначении антигипертензивных препаратов, предназначенных для приема 1 раз в сутки). НЭ – это степень снижения АД на максимуме действия данного препарата. Величина как ОЭ, так и НЭ рассчитывается с поправкой на эффект плацебо. В идеале величина отношения ОЭ/НЭ должна составлять не менее 60%. Средние значения отношения ОЭ/НЭ для диастолического АД у зофеноприла составляют 73%. По средней величине отношения ОЭ/НЭ зофеноприл сопоставим с аналогичными показателями рамиприла и фозиноприла и уступает лишь трандолаприлу. При длительном применении зофеноприл, как и другие иАПФ, вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных с АГ и уменьшает микроальбуминурию у больных с диабетической нефропатией.

В ряде сравнительных исследований показано, что по антигипертензивной эффективности зофеноприл не уступает другим антигипертензивным препаратам, например диуретику гидрохлортиазиду, блокатору  $\beta$ -адренорецепторов атенололу, антагонисту кальция амлодипину, иАПФ эналаприлу и лизиноприлу, а также БАР кандесартану. Более того, обнаружено, что зофеноприл переносится лучше, чем эналаприл, атенолол и амлодипин.

В проведенных исследованиях зофеноприл продемонстрировал очень хороший профиль безопасности и низкую частоту побочных эффектов. Последняя не отличалась от таких при применении кандесартана – представителя БАР. А при учете того, что класс БАР в целом характеризуется очень низким профилем побочных эффектов, сравнимых даже с плацебо, такое сравнение зофеноприла и кандесартана очень выгодно отличает его в классе иАПФ. Зофеноприл имеет лучший профиль безопасности, чем ряд других препаратов. Нежелательные явления, связанные с его приемом, отмечались у 1% пациентов в каждом исследовании.

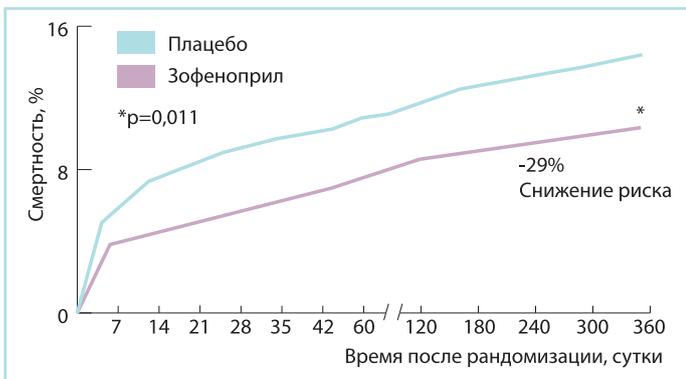
## Влияние зофеноприла при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда

Изучение эффективности и безопасности иАПФ зофеноприла в терапии больных ИБС, в том числе с острым инфарктом миокарда (ОИМ), проводилось в рамках проекта SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation), большой исследовательской программы, включающей ряд рандомизированных клинических испытаний.

Первым из них явилось пилотное исследование SMILE, в котором 204 больным с ОИМ различной локализации в течение 24 часов от начала заболевания назначался зофеноприл (целевая доза препарата – 30 мг два раза в сутки). Длительность терапии составила 12 месяцев. Первичная конечная точка объединила случаи смертельных исходов, несмертельные сердечно-сосудистые события, а также частоту серьезных побочных эффектов. Вторичными конечными точками явились такие нефатальные сердечно-сосудистые события, как стенокардия, ХСН и желудочковые нарушения ритма сердца. Результатом пилотного исследования стало достоверное снижение первичной конечной точки более чем на 40% ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

В исследовании SMILE было показано, что через 6 недель терапии у пациентов, принимавших зофеноприл, отмечалась значимо меньшая частота развития первичной конечной точки – смертельных исходов и тяжелой ХСН (снижение риска – 34%,  $p = 0,018$ ). Очень важен тот факт, что смертность являлась одной из основных конечных точек исследования SMILE. Терапия зофеноприлом привела к снижению общей смертности, составившей 22% через 6 недель лечения. Другой составляющей первичной конечной точки исследования SMILE являлась частота развития тяжелой ХСН, резистентной к комбинированной терапии гликозидами, диуретиками и вазодилататорами (кроме иАПФ). Терапия зофеноприлом привела к значимому снижению частоты этого осложнения. Снижение риска развития тяжелой ХСН составило 49% ( $p = 0,018$ ).

Представляется интересным тот факт, что снижение смертности было зафиксировано уже в первые сутки заболевания (на 90%,  $p = 0,006$ ). В течение первого года наблюдения в исследовании SMILE снижение риска смерти составило 29% ( $p = 0,011$ ). Несмотря на тот факт, что в целом по частоте развития ХСН



**Рис. 1.** Исследование SMILE: влияние зофеноприла на смертность в течение 1 года у больных с острым инфарктом миокарда [5]

за 12 месяцев наблюдения в двух группах больных не было получено значимых различий, у пациентов, получавших зофеноприл, отмечены достоверно меньшая частота выявления IV ФК ХСН и достоверно большая доля больных с I ФК ХСН. Особо следует выделить эффективность зофеноприла в некоторых группах пациентов. Так, зофеноприл оказался эффективным у больных с ОИМ старше 65 и 70 лет.

В исследовании SMILE 20% больных с ОИМ страдали СД. Дополнительный анализ показал снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий (компонентов первичной конечной точки – смерти и тяжелой ХСН) у больных ОИМ и СД: снижение риска было более значительным, чем в целом по общей группе больных, и составило 53% ( $p = 0,019$ ).

На протяжении 6 недель терапии у пациентов, получавших зофеноприл, отмечалось достоверно снижение систолического артериального давления (САД), но не диастолического артериального давления (ДАД). Эпизоды артериальной гипотонии (САД  $< 100$  мм рт.ст.) чаще отмечались у больных с ОИМ, принимавших зофеноприл, чем в группе плацебо. Однако частота прекращения лечения в силу клинически значимой или тяжелой гипотонии (САД  $< 90$  мм рт.ст.), равно как и частота развития гипотонии первой дозы, были сходны в двух группах (3,8% против 2,7% и 0,6% против 0,3% соответственно).

Это исследование в полной мере демонстрирует преимущества зофеноприла в отношении снижения частоты фатальных и нефатальных событий при хорошей индивидуальной переносимости препарата и адекватном контроле АД в острый период ИМ.

Несмотря на хорошую переносимость зофеноприла в исследовании SMILE, другое исследование – SMILE-2 было специально посвящено изучению безопасности и переносимости зофеноприла в сравнении с другим иАПФ лизиноприлом у больных с ОИМ, которым была проведена тромболитическая терапия. Это исследование также было многоцентровым рандомизированным двойным слепым, в параллельных группах, в нем приняли участие 1024 больных с ОИМ после тромболитической терапии. иАПФ (зофеноприл или лизиноприл) назначали в пределах 1,5–12 часов после завершения тромболитической терапии, стартовая доза зофеноприла – 7,5 мг, лизиноприла – 2,5 мг. Целевая доза зофеноприла – 30 мг два раза в сутки, лизиноприла – 10 мг в сутки. Длительность терапии – 6 недель.

Первичной конечной точкой считали частоту развития тяжелой артериальной гипотонии (снижение САД  $< 90$  мм рт.ст. при двух последовательных измерениях с интервалом 1 час). Вторичными конечными точками считали 6-недельную смертность, случаи тяжелой ХСН, значения фракции выброса ЛЖ через 6 недель наблюдения, потребность в реваскуляризации миокарда, частоту рецидивов стенокардии, повторных ИМ, пропорцию больных с ухудшением функции почек. В целом, частота развития эпизодов тяжелой гипотонии была ниже в группе зофеноприла (10,9%), чем у пациентов, принимавших лизиноприл (11,7%). С другой стороны, через 6 недель терапии частота артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, равнялась 9,8% в группе лизиноприла против 6,7% у больных, получавших зофеноприл ( $p = 0,048$ ).

Различия в частоте случаев артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, составили в группе зофеноприла

3,2% и 4,4% через 2 и 5 суток соответственно, а в группе лизиноприла – 5,8% и 7,7% через 2 и 5 суток. Эти различия были достоверны в пользу зофеноприла.

Таким образом, у пациентов с ИМ после тромболитической терапии иАПФ зофеноприл по сравнению с лизиноприлом при одинаковой эффективности лучше переносится больными. Он обеспечивает достоверно более низкую частоту развития артериальной гипотонии, связанной с приемом данных лекарственных средств.

Исследование SMILE-3(или SMILE-ISCHEMIA) было посвящено изучению антиишемических свойств зофеноприла. В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали 349 больных с ОИМ с фракцией выброса ЛЖ более 40%, после тромболитизиса. Предлагаемая терапия – это зофеноприл (30–60 мг в сутки) против плацебо общей продолжительностью 6 месяцев. Первичной конечной точкой являлись новые значимые изменения на стандартной ЭКГ (12 отведений), новые изменения сегмента ST-T при 48-часовом мониторинге ЭКГ, ЭКГ-признаки и симптомы стенокардии при пробе с нагрузкой, повторный ИМ, потребность в процедурах по реваскуляризации миокарда из-за стенокардии или другие клинические признаки ишемии миокарда.

В исследовании SMILE-3 были показаны отчетливые антиишемические эффекты зофеноприла у больных с ОИМ. Через 6 месяцев терапии в группе пациентов, получавших зофеноприл, отмечены достоверно меньшие значения первичной конечной точки, а также многих ее составляющих. В группе зофеноприла первичная конечная точка регистрировалась в 20,3% случаев по сравнению с 35,9% в группе плацебо (2p=0,001), несмотря на отсутствие различий в контроле АД, функции ЛЖ и терапии. Депрессия ST при амбулаторной записи ЭКГ отмечалась у 10,7% против 22,2% (2p=0,027) больных в группах зофеноприла и плацебо соответственно, с достоверным уменьшением пиковой депрессии ST и ее средней продолжительности в группе зофеноприла. Достоверно меньше больных в группе зофеноприла жаловались на ангинозную боль в грудной клетке (4,7% против 14,3%; 2p=0,024) и аритмии коронарного генеза (3,8% против 10,5%, p=0,048) при пробе с нагрузкой, с достоверным увеличением времени до появления депрессии ST и уменьшением пиковой депрессии ST. Основные сердечно-сосудистые события были равномерно распределены между обеими группами, с меньшей частотой прогрессирования ХСН в группе зофеноприла. Результаты этого клинического испытания поддерживают гипотезу об антиишемическом эффекте зофеноприла при назначении пациентам с нормальной функцией ЛЖ после ОИМ (рис. 2).

Ранее в эксперименте было показано, что зофеноприл более эффективно, чем каптоприл, восстанавливает сократимость миокарда. В исследовании De Nigris и соавторов (2001) было показано, что при назначении зофеноприла в дозах 0,05 и 1 мг/кг в сутки происходит существенное снижение атеросклеротического повреждения аорты (соответственно на 78% и 89%), причем значительно большее, чем на фоне назначения каптоприла (на 52%, p<0,05) или эналаприла (p<0,0001).

В рекомендациях Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с ИМ

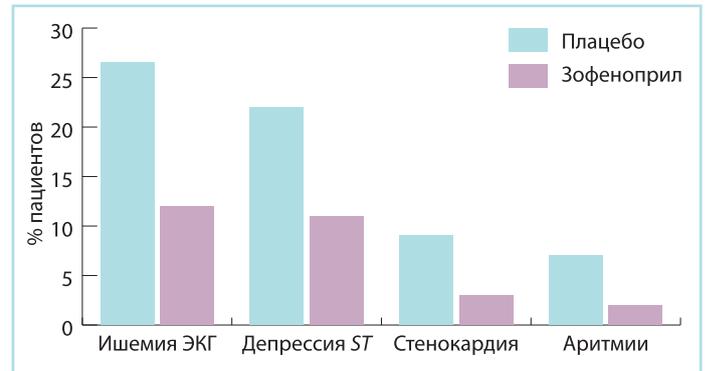


Рис. 2. Результаты исследования SMILE-ISCHEMIA [6] (p<0,05 для всех показателей)

с элевацией сегмента ST (2004) выделена позиция экспертов о потенциально малой способности ацетилсалициловой кислоты (АСК) блокировать эффекты иАПФ, существенно уступающей преимуществам от совместного назначения препаратов. В свете дискуссий о потенциальном негативном взаимодействии иАПФ и АСК значительный интерес представляет исследование SMILE-4. Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, в параллельных группах, в котором участвовали 900 больных, перенесших ОИМ и имеющих клинические или эхокардиографические признаки систолической дисфункции ЛЖ. Пациенты получали либо зофеноприл (целевая доза – 30 мг дважды в сутки) + АСК (100 мг) либо рамиприл (целевая доза – 5 мг дважды в сутки) + АСК (100 или 325 мг), длительность терапии – 12 месяцев. Первичная конечная точка – сердечно-сосудистая смертность и заболеваемость. В целом, в исследовании SMILE-4 изучалась эффективность зофеноприла в сочетании с АСК и рамиприла в сочетании с АСК в предупреждении сердечно-сосудистой смерти и заболеваемости у пациентов с застойной СН или дисфункцией ЛЖ после ОИМ. Данный аспект сочетания АСК с иАПФ

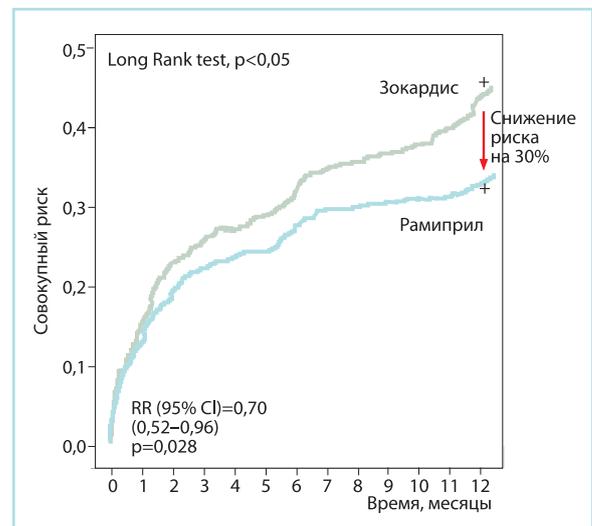


Рис. 3. Результаты исследования SMILE-4: зофеноприл уменьшает риск смертности и госпитализации

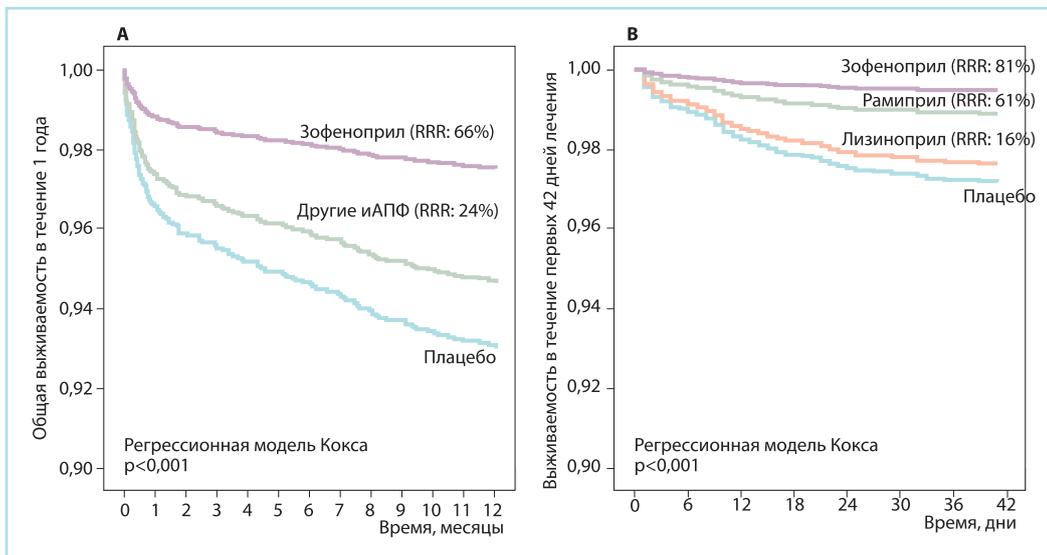
очень важен с клинической точки зрения, так как кардиопротективный эффект иАПФ может быть менее выраженным при сочетании с терапией АСК. Этот феномен может быть связан с различиями в дизайне исследований (ретроспективные или другие), критериях эффективности (клинический эффект или изменения сосудистого тонуса), характеристиках пациентов (после ИМ или ИБС), назначаемых дозах АСК и с видом применяемого иАПФ (по полученным результатам взаимодействие отмечалось чаще при использовании эналаприла и рамиприла и намного реже – при терапии зофеноприлом). Результаты исследования продемонстрировали, что лечение с использованием зофеноприла

улучшает как кратковременный, так и долгосрочный прогноз пациентов. При этом зофеноприл продемонстрировал свое превосходство не только по отношению к плацебо, но и по отношению к рамиприлу – иАПФ с хорошо доказанной базой влияния на прогноз пациентов с различной степенью сердечно-сосудистого риска. Первичная конечная точка была достоверно ниже в группе зофеноприла по сравнению с рамиприлом (OR 0,70; 95% CI 0,51–0,96;  $p=0,028$ ) как результат снижения частоты сердечно-сосудистых госпитализаций (OR 0,64; 95% CI 0,46–0,88;  $p=0,006$ ). При этом АСК не проявлял при совместном применении больше побочных эффектов. Все это указывает на возможные преимущества

зофеноприла при выборе иАПФ у пациентов с АГ и ИБС, которые принимают АСК.

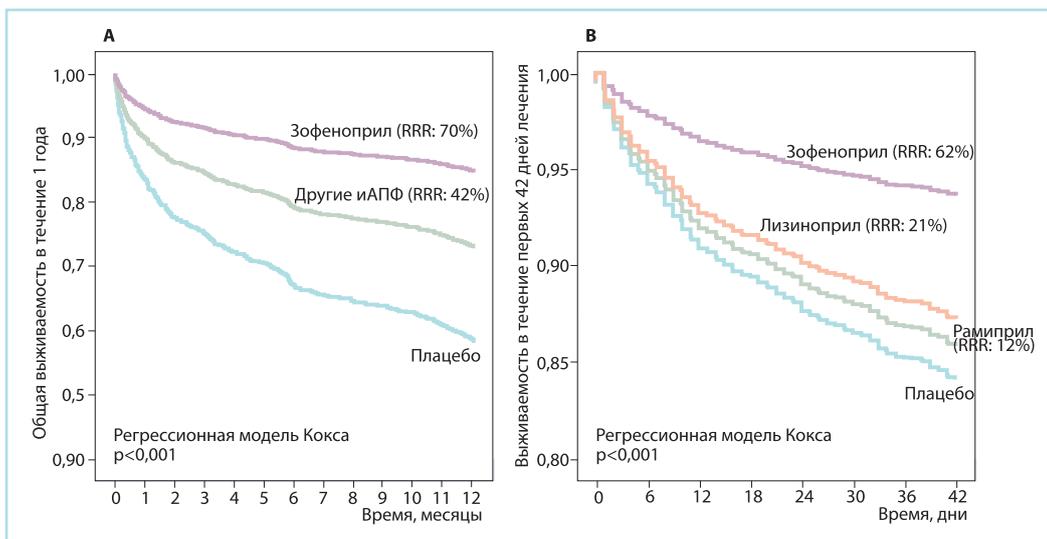
Антиишемическая роль зофеноприла также изучается в продолжающемся на данный момент исследовании ZAAMIS. Это рандомизированное двойное слепое исследование, в котором пациенты после первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу впервые развившегося переднего ИМ получают лизиноприл либо зофеноприл в первые 6 часов либо через 24–48 часов после ЧКВ.

Задачей исследования SMILE-OVERALL стала оценка общей эффективности зофеноприла у пациентов с ИБС, включенных в различные ветви проекта SMILE. Как показано на рисунке 4, возможность выживания пациентов была значительно выше при приеме зофеноприла по сравнению с плацебо (OR 0,35; 95% CI 0,24–0,50;  $p<0,0001$ ), со снижением на 66% уровня сердечно-сосудистой смертности. По сравнению с другими иАПФ зофеноприл также демонстрировал тенденцию к лучшим эффектам, но статистическая достоверность для этого положения не была достигнута, возможно – учитывая относительно невысокое количество пациентов в анализе (OR 0,76; 95% CI 0,45–1,27;  $p=0,295$ ; 24% снижение риска сердечно-сосудистой смерти). Особенно превосходство зофеноприла проявля-

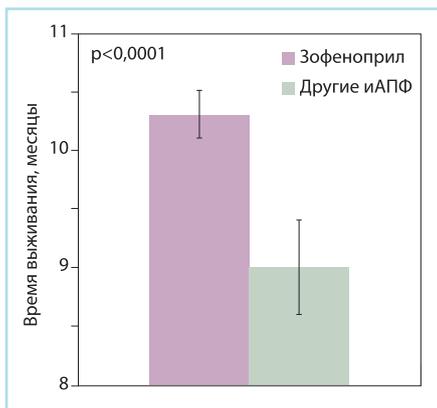


**Рис. 4.** Результаты исследования SMILE-OVERALL: общая выживаемость в течение 1 года (панель А) и в течение первых 42 дней лечения (панель В) у пациентов, получавших плацебо (n=951), зофеноприл (n=1808) и другие иАПФ (рамиприл n=351, лизиноприл n=520)

Примечание (рис. 4, 5): \*RRR (Relative risk reduction) – относительное снижение риска по сравнению с плацебо указано для каждого вида лечения.



**Рис. 5.** Результаты исследования SMILE-OVERALL: выживание пациентов без комбинированной точки заболеваемости и смертности в течение 1 года (панель А) и в течение первых 42 дней лечения (панель В) у пациентов, получавших плацебо (n=951), зофеноприл (n=1808) и другие иАПФ (рамиприл n=351, лизиноприл n=520)



**Рис. 6.** Результати дослідження SMILE-OVERALL: бессобытийная выживаемость (месяцы) в течение 1 года лечения зофеноприлом (n=1808) или другими иАПФ (рамиприл n=871)

лось в первый месяц лечения с 81% снижением риска сердечно-сосудистой смертности (OR 0,19; 95% CI 0,11–0,33; p<0,0001) (рис. 4).

Выживание пациентов без комбинированной точки заболеваемости и смертности также было значительно выше в группе зофеноприла по сравнению с плацебо (OR 0,31; 95% CI 0,25–0,38; p<0,0001) с 70% снижением риска,

а также по отношению к другим иАПФ, которые тоже значительно превышали эффект плацебо (OR 0,58; 95% CI 0,44–0,77; p<0,0001) (рис. 5).

Кроме того, по данному параметру зофеноприл был достоверно эффективнее других иАПФ (рис. 6).

Результаты проекта SMILE и других исследований демонстрируют эффективность и безопасность иАПФ зофеноприла, так как нежелательные эффекты, связанные с его приемом, отмечались у 1% пациентов, участвовавших в исследованиях. При этом уникальные фармакологические свойства зофеноприла обеспечивают его высокие кардиопротективные возможности. По результатам многих клинических испытаний терапия иАПФ эффективна при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе АГ, ИБС и ОИМ. В частности, исследование SMILE с использованием зофеноприла показало кратко- и долгосрочные преимущества раннего начала терапии иАПФ у больных с ОИМ. Эти результаты были подтверждены в подгруппах больных высокого риска, в том числе у лиц с АГ и СД. Все сказанное позволяет рекомендовать зофеноприл (Зокардис, Берлин-Хеми Менарини) для широкого клинического применения.

## Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Плисюк А.Г. и др. Зофеноприл в терапии больных с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца. Влияние на окислительный стресс и поток-зависимую вазодилатацию // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, №3. – С. 15–21.
2. Subissi A., Evangelista S., Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties // Cardiovascular Drug Reviews. – 1999. – Vol. 17 (2). – P. 115–133.
3. 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. – Vol. 45. – P. 80–87.
4. Borghi C., Ambrosioni E., on behalf of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Group Bologna, Italy // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 153. – P. 445.
5. 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. – Vol. 332 (2). – P. 80–85.
6. Borghi C., Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation 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 // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 153 (3). – P. 445.
7. Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф., Жижина С.А., Фролова Л.И. Выбор антигипертензивных препаратов у больных с сочетанием АГ и ИБС: фокус на ингибиторы АПФ // РМЖ. – 2008. – №4. – С. 217–221.
8. Ваулин Н.А. Особенности кардиопротективного действия зофеноприла во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // CardioСоматика. – 2011. – №1. – С. 55–63.
9. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Патарая С.А. и др. Зофеноприл – кардиоселективный ингибитор АПФ: клиническая фармакология и использование при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Болезни сердца и сосудов. – 2007. – №4. – С. 57–67.
10. Евдокимова А.Г., Ольхин В.А., Леоненко Н.В. Органопротективные эффекты зофеноприла у больных с артериальной гипертензией // Системные гипертензии. – 2008. – №3. – С. 51–54.
11. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Место зофеноприла в терапии сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ. – 2007. – Т. 15, №20. – С. 1472–1475.
12. Borghi C., Ambrosioni E. Double-blind, Randomized Comparison of Zofenopril vs. Ramipril in MI Patients Treated With ASA: The SMILE 4 Study and Subgroup Analysis // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. A14717.