

УДК: 615.225.2

Н.М. ГОРОБЕЦЬ¹, к. мед. н.; Я.В. КОРОСТ², к. мед. н.¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ;²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

Зофеноприл: виражений антиішемічний ефект як одна з переваг препарату

Резюме

Сучасні можливості фармакологічної галузі дозволяють лікарям мати вибір серед препаратів для лікування серцево-судинних захворювань. Однією з найчастіше уживаних є група інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), представником якої є препарат зофеноприл. Його ефективність доведена не лише в ракурсі зниження артеріального тиску – він має низку додаткових лікувальних та профілактичних ефектів, які вирізняють зофеноприл з-поміж інших іАПФ. Зокрема, за даними дослідження SMILE-ISCHEMIA зофеноприл чинить виражений антиішемічний ефект, також йому притаманна кардіо- та вазопротекція. Такі унікальні можливості зофеноприлу присутні завдяки хімічній будові його молекули, яка містить сульфгідрильну групу, оскільки саме вона при потрапленні зофеноприлу в організм активно впливає на ендотелій судин та процеси виділення оксиду азоту. Зофеноприл характеризується як ефективний гіпотензивний препарат з антиішемічним ефектом, який знижує ризик розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень.

Ключові слова: ішемія, зофеноприл, оксид азоту, сульфгідрильні групи

Група інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) широко застосовується в лікуванні гіпертонічної хвороби, її представники ефективно знижують артеріальний тиск (АТ) у хворих різного віку та за наявності супутніх захворювань. Ця група діє на ренін-ангіотензинову систему, пригнічуючи її шляхом гальмування активності перетворення ангіотензину I на ангіотензин II, який чинить низку негативних ефектів на організм. Сама дія препаратів виходить із назви групи, до якої вони входять, адже АПФ відіграє ключову роль у метаболізмі пептидів, зокрема у перетворенні ангіотензину I. За рахунок такої дії, а також завдяки збільшенню біодоступності брадикініну досягається ефективне зниження рівнів АТ.

Група іАПФ є дуже різноманітною, перший її представник був синтезований ще у 70-х роках минулого сторіччя. Зважаючи на це, досвіду та клінічних досліджень щодо застосування препаратів цієї групи напрацьовано достатньо, щоб з успіхом використовувати їх як препарати першого ряду для лікування серцево-судинних захворювань.

Місце зофеноприлу при ішемічних ураженнях міокарда

Серед препаратів, які відносяться до групи іАПФ, варто відзначити зофеноприл – іАПФ тривалої дії, який за своєю хімічною будовою є сульфгідрильним інгібітором та має свої переваги над іншими представниками групи. Його особливостями є, насамперед, виражена антиоксидантна активність, висока ліпофільність, кардіоселективність та вазопротекторна дія. Такі властивості зофеноприлу значно розширюють показання до його застосування, зокрема було виявлено позитивний лікувальний ефект при його використан-

ні у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда. Так, у 2007 році у відомому в усьому світі журналі *American Heart Journal* було опубліковано результати великого багаточентрового рандомізованого сліпого плацебо-контрольованого дослідження SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) – ISCHEMIA, завданням якого було вивчення впливу зофеноприлу на ішемію міокарда у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда, зі збереженою функцією лівого шлуночка. Це дослідження стало першим в своєму роді, яке досліджувало роль пригнічення АПФ безпосередньо у відношенні симптомів та ознак транзиторної ішемії міокарда у тих пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда та не мали інших показань до призначення іАПФ.

В дослідженні взяли участь 349 пацієнтів, які перебували на лікуванні в 40 європейських клінічних центрах та мали в анамнезі перенесений гострий інфаркт міокарда (не давніше, ніж у попередні 6 ± 1 тиждень), функція лівого шлуночка у кожного з відібраних для вивчення пацієнтів була збереженою (фракція викиду (ФВ) $>40\%$). Всі пацієнти отримували стандартну терапію, яка включала в себе блокатори β -адренорецепторів, статини, нітрати та антиагреганти; розділення їх на групи відбувалося шляхом призначення одній групі пацієнтів зофеноприлу (30–60 мг на добу) протягом 6 місяців, іншій групі – плацебо. В першу групу увійшло 177 пацієнтів, в групу плацебо – 172 хворих. Застосування зофеноприлу починалося з мінімальної дози, яка становила 7,5 мг двічі на добу, в подальшому доза поступово зростала до 30 мг два рази на добу за умови хорошої переносимості та відсутності гіпотензії (САТ >100 мм рт. ст.).

Було обрано дві кінцеві точки: первинна та вторинна, за якими визначали результати дослідження. Первинна кінцева точка була комбінованою та включала в себе будь-який клінічно значущий

прояв ішемії, а саме: поява патологічних змін сегмента ST-T під час амбулаторного добового моніторингу ЕКГ; поява відхилень на ЕКГ або стенокардії під час навантажувального тесту; розвиток повторного інфаркту міокарда; поява показань для реваскуляризації коронарних артерій. Вторинною кінцевою точкою вважалася здатність зофеноприлу знижувати ймовірність виникнення ознак ішемії та/або іншої серцево-судинної події, у тому числі летального кінця.

При спостереженні за час дослідження значущі ішемічні події було виявлено в групі зофеноприлу значно рідше, ніж у групі плацебо. Так, при реєстрації ЕКГ ішемія виявлялась у 26,3% пацієнтів групи плацебо порівняно з 11,7% – в групі зофеноприлу ($p=0,008$). Найяскравіше різниця між двома рандомізованими групами проявлялася при виявленні депресії сегмента ST, яка була зареєстрована у 22,2% пацієнтів групи плацебо та лише у 10,7% пацієнтів, які приймали зофеноприл, при цьому глибина та тривалість ST-депресії була значно меншою в групі зофеноприлу. При вивченні вторинної кінцевої точки дослідниками зазначено, що частота серйозних кардіоваскулярних подій на фоні лікування зофеноприлом знизилась і становила 4,5%, в групі плацебо ця цифра була 12,7% ($p=0,041$). При застосуванні зофеноприлу відбувалося також зниження ризику виникнення комбінованих клінічних наслідків (смерть, серцева недостатність, гіпотензія, гіпертензія) на 65% та зниження виникнення первинної кінцевої точки загалом на 44%.

Таким чином, за результатами дослідження SMILE-ISCHEMIA зофеноприл має виражені кардіопротективні властивості, оскільки значно знижує частоту та кількість виникнення епізодів ішемії у хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда. Ці дані є дуже важливими, оскільки до цього часу жоден із представників групи іАПФ не демонстрував подібних антиішемічних ефектів, тобто зофеноприл має свої унікальні особливості.

Особливості зофеноприлу – в чому секрет?

Зважаючи на результати наведеного дослідження SMILE-ISCHEMIA, можна сказати, що захист міокарда при використанні зофеноприлу зумовлений не лише гемодинамічними ефектами: йому притаманні й інші не менш важливі клінічні ефекти – антиоксидантна активність, вплив на ендотеліальну дисфункцію тощо. Адаже, перш за все, особливістю зофеноприлу є те, що він відноситься до сульфгідрильних іАПФ, це означає, що в складі його молекули присутні дві сульфгідрильні групи. В процесі метаболізму молекула зофеноприлу перетворюється на зофеноприлат, що є метаболітом, саме він і зв'язується з активним центром АПФ та гальмує його діяльність. Варто зазначити, що цей препарат має високу спорідненість до міокардіального АПФ, що, прискорюючи та полегшуючи процес контакту інгібітора з ферментом, забезпечує швидкий клінічний ефект.

Сірководень (H_2S), який входить до складу зофеноприлату, є активною речовиною, що сприяє вазодилатації, а також має протизапальну дію і регулює процесу ангіогенезу. Раніше зофеноприл вже характеризували як ефективний препарат, що має вплив на ангіогенез, проте не було остаточно відомо – завдяки чому можливий такий його ефект. Однак у 2015 році в журналі *British Journal of Pharmacology* було опубліковано статтю, в якій доводиться, що зофеноприл індукуює процеси ангіогенезу саме завдяки присутності сульфгідрильних груп у його складі, донором яких він і виступає. При

дослідженні на мишах також було виявлено, що терапія препаратами, які містять сульфгідрильні групи, зокрема зофеноприлом, сприяє активації синтезу ендотеліального оксиду азоту (of endothelial nitric oxide synthase – eNOS) та збільшенню його біодоступності. Це сприяє запуску процесу ангіогенезу та росту нових судин. Отже, в умовах, коли присутня наростаюча ішемія та необхідно швидко відновити кровопостачання до ураженої ділянки міокарда, сульфгідрильний іАПФ зофеноприл буде найдоцільнішим із представників групи.

Однак на цьому ефект від наявності в молекулі зофеноприлату SH-груп не обмежується, адже відомо, що вони реалізують антиоксидантну активність цього препарату. На відміну від інших іАПФ, зофеноприл за рахунок сульфгідрильних груп може попереджати або гальмувати перекисне окислення ліпопротеїдів низької густини, що зменшує ймовірність потрапляння в тканини організму вільних радикалів. Ці вільні радикали, в свою чергу, відіграють дуже важливу роль у запуску оксидативного (або окислювального) стресу. Окислювальний стрес виникає при гострій ішемії міокарда в результаті пригнічення антиоксидантних систем (глутатіонпероксидази – ГП і супероксиддисмутази – СОД), а також наростання процесів перекисного окислення ліпідів. При його прогресуванні виникають незворотні зміни у кардіоміоцитах, їх загибель та зниження функціональних властивостей міокарда. При цьому ступінь ліпідної пероксидації відповідає ступеню тяжкості патологічного процесу, який потребує негайного втручання для підтримки антиоксидантних систем. В такому випадку в ролі ефективної антиоксидантної системи виступають сульфгідрильні групи зофеноприлу. Механізм їх дії полягає у впливі на оксид азоту, його вивільнення та активацію. Ендотелій судин бере участь у судинному гомеостазі, і найважливішою субстанцією, яку він продукує, є оксид азоту. У пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком за рахунок оксидативного стресу відбувається трансформація NO з антиатерогенного та вазодилатційного агента на проатерогенний та вазоконстрикторний, що значно погіршує перебіг захворювань серцево-судинної системи та провокує виникнення ускладнень. В цьому випадку застосування іАПФ, які мають SH-групу, є найдоцільнішим, адже окрім гальмування процесів структурної та функціональної перебудови міокарда за рахунок своєї прямої дії – блокади АПФ, вони знижують окислювальний стрес. Ангіотензин II стимулює ендотеліальну NAD(P)H-оксидазу (саме ця речовина продукує вільні радикали супероксидних аніонів у нейтрфілах), у випадку блокування його утворення – активується протективна ендотеліальна система оксиду азоту (NO). Відомо, що зофеноприл таким чином значно зменшує продукцію реактивних радикалів кисню та супероксиду аніону в клітинах. Антиоксидантна активність зофеноприлу зменшує пошкодження міокарда та покращує його скоротливу здатність в умовах ішемії, що проявляється у зменшенні вивільнення креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази, швидшому відновленні скоротливої здатності лівого шлуночка та збільшенні коронарного кровотоку. Варто також зауважити, що окислювальний стрес відіграє важливу роль у розвитку атеросклерозу судин, тому зофеноприл рекомендовано використовувати не лише для боротьби з артеріальною гіпертензією, а також для первинної та вторинної профілактики атеросклерозу. До того ж, відомо, що зофеноприл здатен «вимикати» проатерогенне запалення у стінці судин, що також запобігає розвитку атеросклеротичних змін у судинах серця.

Дуже цікавим та корисним є вазопротекторний ефект зофеноприлу, який проявляється шляхом захисту оксиду азоту від інактивності. Він також досягається завдяки наявності сульфгідрильних груп та їх антиоксидантної активності – нейтралізуються вільні радикали кисню та супероксид-аніон, які інактивують NO. Зофеноприл здатен захищати ендотелій судин від ішемічного ушкодження, гальмувати апоптоз ендотеліальних клітин коронарних судин і сприяти їх проліферації. Відомо, що зофеноприл активує ендотеліальну NO-синтазу і пригнічує вивільнення ендотеліну I. Під дією цього представника іАПФ послаблюється ендотеліальна дисфункція, а також посилюється судинорозширююча дія оксиду азоту. Зазначені ефекти покращують або відновлюють кровоток у судинному руслі серця, що дуже важливо при ішемічних катастрофах у міокарді.

Висновки

Отже, при вивченні фармакодинаміки та фармакокінетики зофеноприлу у дослідженнях *in vitro* та *in vivo* було продемонстровано низку його ефектів, які розширюють спектр показань до застосування. Його ефективне зниження систолічного та діастолічного АТ вдало поєднується з вираженням антиішемічним ефектом, який вивчався на хворих із перенесеним гострим інфарктом міокарда. Крім цього, завдяки наявності в своїй хімічній будові SH-груп зофеноприл забезпечує антиоксидантну дію в клітинах серця та ендотелію, яка проявляється при ішемічних станах. Також сульфгідрильні групи попереджають розвиток атеросклерозу, стимулюють активність оксиду азоту, захищаючи його від вільних радикалів, та провокують процеси ангіогенезу. Такі ефекти, разом з тривалою дією в організмі та мінімальною кількістю побічних ефектів при застосуванні, дозволяють призначати його різним групам пацієнтів з гіпертонічною хворобою, які мають ішемічні зміни міокарда внаслідок гострого інфаркту міо-

карда або інші супутні захворювання (серцева недостатність, атеросклеротичне ураження судин, цукровий діабет тощо).

Список використаної літератури

1. Oxidative stress and possibility to correct it with angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with myocardial infarction associated with diabetes mellitus type 2 / Lexina K.S., Timofeeva N.Y., Zadiuchenko V.S. et al. // Rational Pharmacother. Card. – 2007. – Vol. 2. – P. 53–58.
2. Scribner A.W., Loscalzo J., Napoli C. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress // Eur. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 482 (1–3). – P. 95–99.
3. 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. – P. 332. – P. 80–85.
4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданти в комплексній терапії атеросклероза: PRO ET CONTRA (Посібник для лікарів). – М.: РКНПК МЗ РФ, 2006.
5. Terzuoli E., Monti M., Vellecco V. et al. Characterization of zofenoprilat as an inducer of functional angiogenesis through increased H₂S availability // Br. J. Pharmacol. – 2015. – Vol. 172 (12). – P. 2961–2973.
6. Sargent C.A., Slep P.G., Dzwonczyk S. et al. Cardioprotection in ischemic rat hearts with the SH-containing angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril: possible involvement of the ATP sensitive potassium channel // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1993. – Vol. 265. – P. 609–618.
7. Cominacini L., Pasini A., Garbin U. et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species // Am. J. Hypertens. – 2002. – Vol. 15. – P. 891–895.
8. Evangelista S., Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril // J. Int. Med. Res. – 2005. – Vol. 33. – P. 42–54.
9. de Nigris F., D'Armiento F.P., Somma P. et al. Chronic treatment with sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduces susceptibility of plasma LDL to in vitro oxidation, formation of oxidationspecific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice // Int. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 81 (2–3). – P. 107–115.
10. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Osis Y.G. Modeling the cascade of enzymatic reactions in liposomes including successive free radical peroxidation, reduction, and hydrolysis of phospholipid polyenoic acyls for studying the effect of these processes on the structural-dynamic parameters of the membranes // Biochemistry (Moscow). – 2002. – Vol. 67 (5). – P. 566–574.

Резюме

Зофеноприл: выраженный антиишемический эффект как одно из преимуществ препарата

Н.М. Горобец¹, Я.В. Корост²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев;

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Современные возможности фармакологической отрасли открывают перед специалистами большой выбор среди препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Одной из групп, которые чаще других используются при таких патологиях, можно назвать группу ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), представителем которой является зофеноприл. Его эффективность доказана не только в ракурсе снижения артериального давления – он имеет ряд дополнительных лечебных и профилактических эффектов, которые отличают зофеноприл от других иАПФ. Так, по данным исследования SMILE-ISCHEMIA зофеноприл оказывает выраженный антиишемический эффект, кроме того, ему присущи качества кардио- и вазопротектора. Такие уникальные возможности зофеноприла присутствуют благодаря химическому строению его молекулы, которая содержит сульфгидрильную группу, поскольку именно она при попадании зофеноприла в организм активно влияет на эндотелий сосудов и процессы выделения оксида азота. Зофеноприл характеризуется как эффективный гипотензивный препарат с антиишемическим эффектом, который снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Ключевые слова: ишемия, зофеноприл, оксид азота, сульфгидрильные группы

Summary

Zofenopril: pronounced anti-ischemic effect as one of the benefits of the drug

N. M. Gorobets¹, Ya. V. Korost²

¹O. O. Bogomolets National medical university, Kyiv

²The P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Modern possibilities of pharmacological field enable professionals to have a great choice among drugs for the treatment of diseases of the cardiovascular system. One of the groups that are most often used in these pathologies can be called angiotensin-converting enzyme inhibitors, which is representative of zofenopril. Its efficacy is proved, not only from the perspective of lowering blood pressure – and it has a number of additional therapeutic and prophylactic effects which distinguish zofenopril from other ACE inhibitors. So, according to a study SMILE-ISCHEMIA zofenopril has a pronounced anti-ischemic effect, in addition to its cardioprotection and vazoprotection. These unique features of zofenopril are present due to the chemical structure of its molecule, which contains a sulphhydryl group, since it is precisely at abscission zofenopril organism actively affects the vascular endothelium and nitric oxide egestion processes. Zofenopril characterized as an effective antihypertensive drug with anti-ischemic effect, which reduces the risk of cardiovascular diseases and their complications.

Key words: ischemia, zofenopril, nitric oxide, sulphhydryl groups