

УДК 616.12-008.331.1+612.14+616.13 К

О. М. БАРНА, В. Є. САБАДАШ, Н. М. ГОРОБЕЦЬ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Інгібування ангіотензинперетворювального ферменту як ефективний механізм, необхідний не тільки для контролю артеріального тиску: місце зофеноприлу

Резюме

Результати вкрай широкого застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) в якості антигіпертензивних засобів та величезний масив даних, зібраних у клінічних випробуваннях та постстратифікаційних дослідженнях, дозволили розширити терапевтичні показання для призначення ІАПФ за межі лише контролю артеріального тиску. Сучасні протоколи рекомендують призначати ІАПФ симптоматичним пацієнтам, що мають серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду, задля зниження ризику їх госпіталізації через цю патологію, а також пацієнтам після гострого інфаркту міокарда з елевациєю сегмента ST із постінфарктною шлуночковою дисфункцією або без неї. Аналіз зв'язку між вибором ІАПФ після гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та ризиком смертності чи повторного інфаркту дозволив визначити швидше клас-специфічний ефект, аніж перевагу одних препаратів перед іншими. Основна увага в цьому огляді зосереджена на ролі ІАПФ в органопroteкції, на додаток до їх здатності контролювати артеріальний тиск (АТ). У роботі узагальнено клінічні відомості про використання цих препаратів за наявності серцево-судинних захворювань. Особливе місце відведено досвіду застосування зофеноприлу, з огляду на його дуже специфічний фармакологічний профіль, який може сприяти додатковій клінічній користі в певних групах пацієнтів. Наявність сульфгідрильної групи в структурі зофеноприлу надає йому високих антиоксидантних та антиішемічних властивостей, зокрема здатності активувати сигнальні шляхи системи H_2S , що приводить до кардіопротекторного ефекту. Ефективність та безпека зофеноприлу широко досліджувалися та були доведені в рамках програми з тривалого вивчення виживання після інфаркту міокарда (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation; SMILE) у різних клінічних ситуаціях. З огляду на це можна стверджувати, що особливі фармакологічні властивості зофеноприлу з його потужними кардіопротекторними ефектами відрізняють його від інших ІАПФ та забезпечують пацієнтам додаткові переваги від лікування.

Ключові слова: інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, брадикалін, інфаркт міокарда; дослідження SMILE, сульфгідрильна група, зофеноприл

Основні підсумки

Наразі інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) рекомендовані для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, прогресуючою хронічною хворобою нирок, постінфарктним станом, застійною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу.

У пацієнтів із гострим або хронічним коронарним синдромом та серцевою недостатністю ІАПФ дозволяють отримати кілька терапевтичних переваг, окрім контролю артеріального тиску.

Серед різних препаратів цього класу зофеноприл, ліпофільний ІАПФ, що містить сульфгідрильну групу, судячи з усього, сприяє додатковій клінічній користі у певних групах пацієнтів.

У чотирьох рандомізованих контрольованих дослідженнях у рамках програми SMILE клінічну ефективність та безпечність зофеноприлу оцінювали у понад 3600 пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з дисфункцією лівого шлуночка або без неї.

Фармакологічні характеристики та допоміжні особливості зофеноприлу, з огляду на його потужну кардіопротекторну дію, вирізняють цей препарат серед інших ІАПФ та надають пацієнтам додаткові переваги.

Як відомо, ренін-ангіотензинова система (РАС) є однією з основних фізіологічних систем, що відповідає за контроль артері-

ального тиску (АТ), електролітного балансу, перфузії органів та об'єму позаклітинної рідини. Вплив на її регуляцію спричиняє кілька важливих ефектів, що переважно стосуються серцево-судинної системи та хвороби нирок. З огляду на це та враховуючи накопичений клінічний досвід, саме ці два класи медикаментів, що блокують РАС, – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) – сформували першу лінію терапії артеріальної гіпертензії (АГ), прогресуючої хронічної хвороби нирок, станів після інфаркту міокарда, застійної серцевої недостатності (СН) та цукрового діабету 2-го типу.

ІАПФ, завдяки блокаді каталітичного фрагмента АПФ, запобігають перетворенню ангіотензину I в ангіотензин II. Пригнічене утворення ангіотензину II зменшує спазм судин і секрецію альдостерону та збільшує рівень реніну в плазмі. Внаслідок цього ІАПФ знижують АТ, загальний периферійний опір судин і зменшують затримку натрію та води в організмі. ІАПФ широко застосовують для лікування АГ, у чинних протоколах ці препарати вважаються основою антигіпертензивних терапевтичних стратегій, враховуючи їх здатність знижувати АТ та зменшувати частоту розвитку серцево-судинних ускладнень.

Проте ІАПФ є базисом лікування не тільки АГ, а й інших серцево-судинних захворювань (ССЗ), у тому числі СН, дисфункції лівого шлуночка (ЛШД) та гострого ГІМ. На фоні серцевої недостатності ІАПФ зменшують загальний периферійний опір, легенево-судинний

опір, тиск заклинювання легеневих капілярів, а також середній тиск в артеріях та тиск у правому передсерді, завдяки чому знижуються показники смертності, незалежно від ступеня тяжкості СН.

Значний масив даних вказує на те, що контроль АТ затримує розвиток та маніфестацію СН, а в деяких випадках сприяє подовженню життя. І це стосується пацієнтів із гіпертонічною хворобою, які отримують ІАПФ, що перенесли (або ні) інфаркт міокарда, особливо осіб похилого віку.

Проведений мета-аналіз трьох великих рандомізованих досліджень за участі майже 6000 пацієнтів із ЛШД або СН показав, що призначення ІАПФ після ГІМ є корисним та приводить до значного зниження смертності й тяжкості ускладнень у пацієнтів із групи високого ризику. Наприклад, частка пацієнтів, яких повторно госпіталізували через СН, на фоні прийому ІАПФ зменшувалася на 27 %.

До основних висновків проведеного аналізу належать такі:

1. Терапію ІАПФ можна розпочинати негайно, у гострій фазі ІМ, одночасно з іншими рекомендованими засобами (тромболітиками, аспірином та бета-блокаторами);
2. Користь стає очевидною протягом перших кількох днів після ІМ, що свідчить про позитивну роль ремоделювання тканин;
3. У групах високого ризику терапевтична користь пропорційно збільшується.

З іншого боку, на сьогодні немає клінічних досліджень, в яких би безпосередньо порівнювали ефективність лікування різними ІАПФ після ГІМ, тому препарати цього класу, як правило, вважають однаково ефективними. Аналіз зв'язку між призначенням конкретного ІАПФ після ІМ та ризиком смертності й повторним інфарктом дозволив описати швидше клас-специфічний ефект, а не перевагу одного препарату перед іншим, що дає підстави вважати, що важливіше обов'язково розпочати лікування та продовжувати його у рекомендованому дозуванні, ніж обирати конкретний препарат задля досягнення віддалених переваг.

Окрім кардіологічних пацієнтів, ІАПФ також широко застосовують для лікування пацієнтів із цукровим діабетом та (або) захворюваннями нирок. У систематичному огляді, який включав майже 37 000 учасників, ІАПФ показали вищу ймовірність зниження смертності від усіх причин, необхідності у діалізі або подвоєння рівня креатиніну крові, більше того, були виявлені ренопротекторні ефекти цього класу препаратів.

ІАПФ поділяють на три хімічні підкласи: 1) ІАПФ, що містять сульфгідрильну групу (це каптоприл, зофеноприл), які потужно зв'язують ліганд Zn^{++} , але утворення дисульфиду обмежує період їх напіввиведення; 2) препарати, що містять карбоксильну групу (еналаприл, лізиноприл, раміприл), яка зв'язується з бічними ланцюгами ферменту в активній частині молекули, що поліпшує фармакологічну активність та тривалість дії ліків; 3) ІАПФ, що містять фосфор (фозиноприл).

Одним із сульфгідрильних ІАПФ є зофеноприл, який характеризується високою ліпофільністю, тривалим проникненням у тканини, селективним інгібуванням АПФ у серцевій системі, потужною антиоксидантною активністю та хорошою ефективністю. У 1990 році було розпочато велику клінічну програму SMILE (Тривале вивчення виживання після інфаркту міокарда; Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation) з вивчення ролі зофеноприлу в лікуванні ГІМ у різних групах пацієнтів для перевірки гіпотези про те, що унікальний фармакологічний профіль препарату здатен забезпечити пацієн-

там певні терапевтичні переваги, окрім блокади АПФ, з погляду профілактики серцево-судинних ускладнень.

Велика вибірка учасників у дослідженнях SMILE дозволяє проводити статистичний аналіз за заданими параметрами у різних підгрупах пацієнтів. Результати цих аналізів свідчать про ефективність зофеноприлу у пацієнтів похилого віку, у пацієнтів з АГ та без неї, цукровим діабетом, гіперхолестеринемією, метаболічним синдромом, стенокардією, ГІМ з елевацією і без елевації сегмента ST.

У дослідженні SMILE-2 зофеноприл порівнювали з лізиноприлом у пацієнтів з гострим ІМ, які перенесли тромболізис, тоді як у дослідженні SMILE-4 основне порівняння проводили між зофеноприлом та раміприлом у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою у пацієнтів із постінфарктною лівошлуночковою дисфункцією.

У дослідженні SMILE-2 зофеноприл, порівняно з лізиноприлом, статистично значуще зменшував частоту епізодів тяжкої гіпотензії, пов'язаної з прийомом ІАПФ, при цьому різниця у показниках смертності чи основних серцево-судинних подій хоча й була меншою, але не відрізнялася статистично. Дослідження SMILE-4 вивчало, чи не впливає одночасний прийом ацетилсаліцилової кислоти (АСК) на ефект зофеноприлу або раміприлу в пацієнтів із дисфункцією ЛШ після ГІМ. Випадки смерті або госпіталізації через ССЗ при застосуванні зофеноприлу значно зменшувалися, і цей ефект зберігався впродовж періоду 5-річного спостереження.

Нарешті, кардіопротекторні ефекти зофеноприлу вивчалися у дослідженні SMILE-3 ISCHEMIA у пацієнтів із збереженою функцією ЛШ через 6 тижнів після перенесеного ІМ. У пацієнтів, які отримували зофеноприл на додаток до стандартної терапії, порівняно з плацебо, значно зменшувалися різноманітні прояви ішемії міокарда (патологічні зміни сегмента ST і зубця T на ЕКГ, зміни на ЕКГ або виникнення симптомів стенокардії під час стандартного тесту з фізичним навантаженням, частота повторних інфарктів та проведення процедур з ревазуляризації). Важливо зазначити, що результати дослідження SMILE-3 ISCHEMIA були підтверджені ретроспективним аналізом даних дослідження SMILE-4, в якому пацієнтів було поділено на групи відповідно до фракції викиду ЛШ на вихідному рівні і яке продемонструвало зменшення однорічної та віддаленої смертності (через 7 та 9 років), а також частоти госпіталізацій після ІМ при збереженій систолічній функції ЛШ.

Кардіопротекторний ефект зофеноприлу на фоні розвитку ішемічного/реперфузійного пошкодження, схоже, пов'язаний з посиленням сигнального шляху сірководню (H_2S) та оксиду азоту (NO). Сірководень – це цитозахисна фізіологічна сигнальна молекула, яка діє узгоджено з NO та окисом вуглецю задля підтримки фізіологічного гомеостазу як у серці, так і в системі кровообігу. Експериментальні дані показують, що донори H_2S , такі як зофеноприл, можуть послаблювати патологічні наслідки ішемічного/реперфузійного пошкодження та СН шляхом зменшення масштабів окиснювального стресу та запалення і пригнічення апоптозу. На експериментальних моделях зофеноприл дійсно стабілізував посилений антиоксидантний захист тканин, що запобігало утворенню активних форм кисню після ішемічного пошкодження під час реперфузії.

Активация сигнального шляху H_2S , поряд із пригніченим утворенням ангіотензину II та позитивним впливом на метаболізм брадикініну, може бути ще одним поясненням додаткових захисних ефектів зофеноприлу.

Крім того, дослідження на тваринах показали, що на рівні серця, де блокада АПФ дозволяє запобігти ішемічному пошкодженню, зофеноприл забезпечував потужніше і триваліше інгібування АПФ, ніж раміприл та еналаприл, але, щоправда, в меншій мірі, ніж каптоприл та фозиноприл. Після прийому препарату ефект блокади АПФ у міокарді зберігався до 60 % щонайменше протягом 8 годин, тоді як інші ІАПФ дають значно нижчі цифри. І навпаки, у легенях зофеноприл демонстрував нижчу ефективність – як у пригніченні АПФ, так і в сповільненні метаболізму брадикініну. Накопичення брадикініну в дихальних шляхах під час лікування зофеноприлом є нижчим, ніж на фоні прийому інших ІАПФ, що також може частково пояснювати відносно низький ризик кашлю, який спостерігається при застосуванні зофеноприлу.

Фармакологічні особливості зофеноприлу забезпечують його кардіопротекторну, антиішемічну та антиоксидантну дію, що відрізняє його від інших ІАПФ. Зофеноприл вивчали як варіант раннього лікування при ГІМ (з першої доби виникнення гострого коронарного синдрому), що дозволило виявити його позитивний вплив ближній та віддаленій.

Резюме

Ингибирование ангиотензинпревращающего фермента как эффективный механизм, необходимый не только для контроля артериального давления: место зофеноприла

О. Н. Барна, В. Е. Сабадаш, Н. М. Горобец

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Результаты крайне широкого применения ингибиторов АПФ (ИАПФ) в качестве антигипертензивных средств и огромный массив данных, собранных в клинических испытаниях и пострегистрационных исследованиях, позволили расширить терапевтические показания для назначения ИАПФ за рамки только контроля артериального давления. Современные протоколы рекомендуют назначать ИАПФ симптоматическим пациентам, имеющим сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, для снижения риска их госпитализаций из-за этой патологии, а также пациентам после острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST с постинфарктной желудочковой дисфункцией или без нее. Анализ связи между выбором ИАПФ после острого инфаркта миокарда (ОИМ) и риском смертности или повторного инфаркта позволил определить скорее класс-специфический эффект, чем преимущество одних препаратов перед другими. Основное внимание в этом обзоре сосредоточено на роли ИАПФ в органопротекции, в дополнение к их способности контролировать артериальное давление (АД). В работе обобщены клинические сведения об использовании этих препаратов при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. Особое место отведено опыту применения зофеноприла, учитывая его очень специфический фармакологический профиль, который может способствовать дополнительной клинической пользе в определенных группах пациентов. Наличие сульфгидрильной группы в структуре зофеноприла придает ему высокие антиоксидантные и антиишемические свойства, в частности способность активировать сигнальные пути системы H₂S, что приводит к кардиопротекторному эффекту. Эффективность и безопасность зофеноприла широко исследовались и были доказаны в рамках программы по длительному изучению выживания после инфаркта миокарда (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation; SMILE) в различных клинических ситуациях. Учитывая это можно утверждать, что особые фармакологические свойства зофеноприла с его мощными кардиопротекторными эффектами отличают его от других ИАПФ и обеспечивают пациентам дополнительные преимущества от лечения.

Ключевые слова: ингибитор АПФ, брадикинин, инфаркт миокарда исследования SMILE, сульфгидрильные группы, зофеноприл

ний прогноз. Застосування цього ІАПФ визнано доступною та ефективною терапією у багатьох підгрупах пацієнтів із серцево-судинною патологією та супутніми метаболічними захворюваннями. З огляду на це, зофеноприл, як й інші ІАПФ, рекомендується призначати для лікування ССЗ, включаючи СН, ГІМ та ЛШД, а не тільки для контролю АТ. Сучасні протоколи наголошують, що ІАПФ необхідні пацієнтам із симптомами СН зі зниженою ФВЛШ з метою зменшення ризику госпіталізації через СН, а також пацієнтам, що перенесли ГІМ з елевцією сегмента ST. Варто зазначити, що зниження ризику смертності та повторного інфаркту притаманне не якомусь певному препарату цієї групи, це швидше клас-специфічний ефект, і тому при виборі конкретного ІАПФ мають бути враховані допоміжні характеристики кожного препарату, які здатні забезпечити додаткові переваги терапії.

Список літератури знаходиться в редакції

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Summary

Inhibition of angiotensin-converting enzyme as an effective mechanism needed not only for blood pressure control: the place of zofenopril

O. M. Barna, V. Ye. Sabadash, N. M. Gorobets

O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The extensive use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) as antihypertensive agents and the huge amount of data collected in clinical trials and post-marketing studies has allowed the extending of the indication of ACEIs beyond blood pressure control. Current guidelines recommend ACEIs in symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction to decrease the risk of heart failure hospitalization, and also in patients after acute myocardial infarction (AMI) with ST-elevation with or without post-AMI ventricular dysfunction. Analyzing the association between the choice of an ACEI after AMI with the risk of mortality and re-infarction, a class effect, rather than the superiority of some agents, has been described. The focus of this review is centered on the role of ACEIs in addition to and beyond blood pressure control. It summarizes clinical evidence on the use of these agents in cardiovascular diseases, with a specific interest in the experience with zofenopril, which presents a peculiar pharmacological profile that may contribute to additional clinical benefits in some identifiable populations of patients. Indeed, the presence of a sulfhydryl group in its structure confers on zofenopril high anti-oxidant and anti-ischemic properties involving the activation of the H₂S system, resulting in a cardioprotective effect. The efficacy and safety of zofenopril have been extensively evaluated and proved in the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) program in numerous clinical settings. The pharmacological features and ancillary characteristics of zofenopril with potent cardioprotective effects seem to differentiate it from other ACEIs and to confer further benefits to patients.

Key words: ACE inhibitor, Bradykinin, Myocardial infarction, SMILE study, Sulfhydryl group, Zofenopril