

УДК 615.015

А. В. САБЛІН¹, Ю. В. АНТОНЮК¹, О. В. КУЛИК¹, О. В. ШПАКОВСЬКА¹, П. О. ЛАЗАРЄВ², Є. А. КОВТУН²¹КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», Київ, Україна²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Зофенорил в умовах ішемії – які додаткові властивості забезпечують дві SH-групи?

Summary

Ішемічна хвороба серця є причиною смертності та інвалідизації населення, тому потребує ефективного лікування. Доведено, що інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину II мають самостійні кардіопротекторні властивості, значно зменшують смертність та кількість госпіталізацій. У статті проведено огляд досліджень, в яких вивчалися механізм дії та корисні властивості зофеноприлу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ішемія, SH-група, зофеноприл

Ішемічна хвороба серця (ІХС) обумовлює велику частину смертності від серцево-судинних захворювань і сприяє виникненню ускладнень, які збільшують інвалідизацію населення в усьому світі, особливо в промислово розвинених країнах. Негативний вплив ІХС є результатом дії багатьох різноманітних факторів ризику. В патогенезі ІХС значна роль належить нейрогуморальним змінам, у тому числі активації ренін – ангіотензин – альдостеронової системи (РААС), яка впливає на кожен крок ланцюга подій – від негативного впливу факторів ризику до інфаркту міокарда та його клінічних наслідків.

Ще наприкінці минулого сторіччя почалося вивчення антиішемічної та кардіопротекторної дії інгібіторів АПФ, але результати часто були суперечливими. Przyklenk та Klonerjlybvb одними з перших припустили існування значних відмінностей між різними інгібіторами АПФ у їх здатності забезпечити кардіопротекторну дію [1].

З початку 2000-х з'являється все більше доказів, які свідчать про те, що як інгібітори АПФ, так і антагоністи рецепторів ангіотензину II (АIIА) мають самостійні кардіопротекторні властивості, які не пов'язані зі зниженням артеріального тиску (АТ). Крім того, в дослідженнях HOPE, EUROPA та PEACE вдається довести, що інгібітори АПФ зменшують ризик серйозних серцево-судинних подій у пацієнтів із атеросклерозом без ознак дисфункції лівого шлуночка чи/або серцевої недостатності [2–4].

Також було доведено, що інгібітори АПФ значно зменшують як смертність, так і кількість госпіталізацій у пацієнтів із гострими формами ІХС. Зокрема, результати кількох широкомасштабних рандомізованих клінічних досліджень показали, що застосування таких інгібіторів АПФ, як каптоприл, лізиноприл, раміприл, трандолаприл, зофеноприл, може покращити виживання пацієнтів з гострим ІМ [5].

Важливим механізмом антиішемічної дії інгібіторів АПФ вважається блокада АПФ кінінази, що пригнічує розпад брадикініну, прямого стимулятора вивільнення оксиду азоту з ендотеліальних клітин. Крім того, інгібітори АПФ зменшують синтез ангіотензину-II (А-II), що призводить до зниження активації АII рецепторів гладком'я-

зових клітин, блокуючи тим самим скоротливу та проліферативну дію А-II. Таким чином, на клітинному рівні блокада АПФ зміщує баланс ключових патогенетичних механізмів ІХС на користь тих, що сприяють реалізації судинорозширювальних, антиагрегаційних, антитромботичних та антипроліферативних ефектів [6].

Однак, серед інгібіторів АПФ, коли йдеться про антиішемічні властивості, варто окремо виділити ліпофільні препарати з високою тканинною афінністю. Ця властивість, як визнано Європейським товариством кардіологів, не має значення для антигіпертензивної дії препаратів [7], але має потенційну клінічну значимість, коли йдеться про ішемію. Найбільш ліпофільним препаратом цього класу вважають зофеноприл [8]. Зофеноприл – інгібітор АПФ тривалої дії, який має унікальну хімічну структуру, що полягає в наявності двох сульфгідрильних груп.

Інгібітори АПФ, що містять SH-групу, здатні захищати ендотеліальні клітини від індукованого вільними радикалами переокисного окиснення ліпідів і пов'язаного з цим пошкодження клітин через накопичення токсичних переокиснених продуктів. Механізм може бути зумовлений прямою нейтралізацією гідроксильних радикалів [9]. Зофеноприл характеризується високою ліпофільністю, високим рівнем накопичення в тканинах серця, тривалою потужною блокадою АПФ міокарда, а також антиоксидантною і тканинною захисною активністю. В ендотеліальних клітинах зофеноприл посилює вироблення оксиду азоту, послаблює розвиток атеросклеротичних уражень і пригнічує експресію молекул адгезії за рахунок зменшення активних форм кисню. Ці особливі характеристики відображаються в кардіопротекторній активності препарату. Зофеноприл захищає міокард і від ішемічно-реперфузійного ураження, підвищуючи біодоступність оксиду азоту та сірководню, які забезпечують активацію процесів прекодиціювання [10]. В експериментальних роботах продемонстровано, що це призводить до зменшення розміру зони некрозу при інфаркті міокарда (ІМ). Передбачається, що збільшуючи рівень H_2S у серцевій тканині та циркулюючій плазмі крові, зофеноприл, через перехресну передачу сигналів NO, забезпечує обмеження смерті клітин міокарда [10].

Клінічне підтвердження кардіопротективних властивостей зофеноприлу вперше було отримано в дослідженні SMILE I, в якому взяли участь 1 556 пацієнтів із гострим ІМ передньої стінки, що не отримували тромболітичної терапії [11]. Пацієнтів включали в дослідження протягом 24 годин від появи перших симптомів захворювання, вони були поділені на дві зіставні групи: стандартна терапія + плацебо або стандартна терапія + зофеноприл. Спостереження тривало 6 тижнів. Початкова доза зофеноприлу становила 7,5 мг, повторно препарат давали через 12 годин, а потім дозу подвоювали, доки САТ зберігався на рівні >100 мм рт. ст. або до досягнення сумарної добової дози 30 мг двічі на день. Первинна комбінована кінцева точка включала смертність та тяжку хронічну серцеву недостатність (ХСН) протягом періоду лікування. Первинна кінцева точка спостерігалася у 10,6 % пацієнтів в групі плацебо та у 55 (7,1 %) в групі зофеноприлу. Зниження ризику смерті або тяжкої СН у групі зофеноприлу становило 34 % ($p=0,018$). Через рік після початку дослідження було проведено аналіз показника загальної смертності в обох групах пацієнтів. Слід наголосити, що після закінчення 6-тижневого дослідження всі пацієнти отримували різну терапію, яка була їм призначена в процесі амбулаторного спостереження різними лікарями. Тобто пацієнти обох груп могли отримувати будь-який інгібітор АПФ або взагалі не отримувати препарати даного класу. Впродовж річного спостереження загальна смертність у групі, що приймала зофеноприл протягом 6 тижнів, з першої доби гострого ІМ, була значно нижчою (10,0 %), ніж у групі плацебо (14,1 %); зниження ризику загальної смерті становило 29 % ($p=0,011$). Отже, лікування зофеноприлом значно покращувало як короткостроковий, так і довгостроковий прогноз, якщо воно розпочиналося в перші 24 години з моменту розвитку симптомів гострого ІМ та тривало хоча б 6 тижнів [11].

З точки зору вивчення позитивного впливу на зофеноприлу на клінічні прояви хронічної ішемії цікавими є результати дослідження SMILE-ISCHEMIA (III). У рандомізованому дослідженні SMILE – III вивчали здатність зофеноприлу запобігати несприятливим серцевим подіям у 349 хворих, які перенесли гострий ІМ за 6 тижнів до початку дослідження із збереженою систолічною функцією ЛШ (фракція викиду ЛШ більше 40 %). У гострому періоді всі пацієнти отримували тромболітичну терапію. Комбінована первинна кінцева точка дослідження складалася з випадків значних відхилень ST-T на амбулаторній 24-годинній електрокардіографії (ЕКГ), виникнення змін на ЕКГ або появи симптомів стенокардії під час стандартного фізичного тесту, рецидивів ІМ та потреби в процедурах реваскуляризації міокарда [12]. При добовому моніторингу ЕКГ депресія сегмента ST-T була зареєстрована у 22,2 та 10,7 % пацієнтів у групах плацебо та зофеноприлу відповідно ($p=0,027$); депресія сегмента ST-T у відповідь на тест навантаження – у 18,4 та 9,9 % пацієнтів відповідно ($p=0,024$). При цьому глибина депресій ST-T та їхня середня тривалість були значно меншими в групі зофеноприлу. Також у групі зофеноприлу була меншою частота нападів стенокардії (3,3 проти 9,9 %; $p=0,017$) та частота серйозних шлуночкових аритмій (2,7 проти 7,2 %; $p=0,048$). Окрім того, був зареєстрований нижчий рівень основних серцево-судинних подій (4,5 проти 12,7 % у групі плацебо, $p=0,041$), а також менша частота розвитку та прогресування хронічної СН. Загальний показник зменшення ризику несприятливих ішемічних подій склав 44 %.

З метою подальшого вивчення антиангінальної дії зофеноприлу авторами публікації була проведена власна оцінка впливу зофеноприлу на частоту виникнення нападів стенокардії у пацієнтів, що перенесли гострий ІМ без підйому сегмента ST-T, у яких з різних причин не проводилася реваскуляризація міокарда. До дослідження ввійшли 20 пацієнтів у віці від 56 до 77 років (середній вік 63 ± 8 років), яким було показано призначення інгібітора АПФ на фоні стандартної терапії. 10 пацієнтів отримували зофеноприл в добових дозах від 30 до 60 мг на добу (група I), 10 пацієнтів – раміприл або периндоприл у зіставних дозах (група II). Пацієнти з АТ >140/90 мм рт. ст. не включалися до груп спостереження. Середня кількість ангінозних нападів на тиждень складала $5,4\pm 0,9$ та $5,6\pm 1,1$ (група I та група II відповідно) на початку дослідження, через 2 тижні (протягом 3 тижня лікування) частота нападів стенокардії складала $2,9\pm 0,7$ та $5,4\pm 1,3$ (група I та група II відповідно). Зменшення кількості нападів стенокардії в групі I було статистично достовірним, $p=0,05$). Таким чином, нами була встановлена антиангінальна активність препарату в нереваскуляризованих пацієнтів після гострого ІМ.

Висновки

Зофеноприл має виражену антиангінальну та антиішемічну дію у пацієнтів із гострими та хронічними формами ІХС, що, вірогідно, реалізується через позитивний вплив на процеси оксидації та пов'язано з наявністю в молекулі двох SH-груп.

Додаткова інформація:

автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Przyklenk K. Cardioprotection by ACE-inhibitors in acute myocardial ischemia and infarction? / K. Przyklenk, R. A. Kloner // Basic Res. Cardiol. – 1993. – Vol. 88 (Suppl. 1). – P. 139–154.
2. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) / P. Sleight // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2000. – Vol. 1 (1). – P. 18–20.
3. Fox K. M. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) / K. M. Fox // Lancet. – 2003. – Vol. 362 (9386). – P. 782–788.
4. On behalf of the PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease / E. Braunwald, M. J. Domanski, S. E. Fowler [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2058–2068.
5. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials / G. R. Dagenais, J. Pogue, K. Fox [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368 (9535). – P. 581–588.
6. Anti-ischemic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors: a future therapeutic perspective / E. Ambrosioni, S. Bacchelli, D. D. Esposti, C. Borghi // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2001. – Vol. 37, Suppl 1. – P. S3–9.
7. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology / J. López-Sendón [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25 (16). – P. 1454–1470.
8. Ranadive S. A. Relative lipophilicities and structural pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors / S. A. Ranadive, A. X. Chen // Pharm Res. – 1992. – Vol. 9. – P. 1480–1486.
9. Protective effects of sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells / I. Tong Mak [et al.] // Biochemical Pharmacology. – 1990. – Vol. 40, 9. – P. 2169–2175.
10. Zofenopril Protects Against Myocardial Ischemia–Reperfusion Injury by Increasing Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide Bioavailability / E. Donnarumma [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5. – P. e003531.

11. For the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) study investigators. The effect of the angiotension-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction / E. Ambrosioni, C. Borghi [et al.] // Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 80–85.

12. 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 / C. Borghi, E. Ambrosioni // Am. Heart. J. – 2007. – Vol. 153 (3). – P. 445. e7–14.

Резюме

Зофенорил в условиях ишемии – какие дополнительные свойства обеспечивают две SH группы?

А. В. Саблин¹, Ю. В. Антонюк¹, О. В. Кулик¹, О. В. Шпаковская¹, П. О. Лазарев², Е. А. Ковтун²

¹КНП «Александровская клиническая больница г. Киева», Киев, Украина
²Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Ишемическая болезнь сердца является причиной смертности и инвалидизации населения, поэтому требует эффективного лечения. Доказано, что ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II обладают самостоятельными кардиопротекторными свойствами, значительно уменьшают смертность и количество госпитализаций. В статье проведен обзор исследований, в которых изучались механизм действия и полезные свойства зофеноприла.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ишемия, SH-группа, зофеноприл

Summary

Zofenopril in ischemic conditions – what additional properties do the two SH groups provide?

A. V. Sablin¹, Yu. V. Antonyuk¹, O. V. Kulik¹, O. V. Shpakovska¹, P. O. Lazarev², E. A. Kovtun²

¹KNP «Alexander Clinical Hospital of Kyiv», Kyiv, Ukraine
²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Coronary heart disease is the cause of death and disability, so it needs effective treatment. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists have been shown to have independent cardioprotective properties, significantly reducing mortality and hospitalizations. The article reviews the studies that studied the mechanism of action and beneficial properties of zofenopril.

Key words: coronary heart disease, ischemia, SH-group, zofenopril