3. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. – 2002; 359: 995–1003.

4. Dahlof B., Sever P., Poulter N. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimes of amlodipine adding perindopril as recuired versus atenolol adding bendroflumethiazide as recuired, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA); a multicentre randomized controlled ytial // Lancet. 2005; 366: 895–906.

5. Elliott W., Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // Lancet. – 2007; 369: 201–207.

6. Frishman W., Brizzynski B., Coulson L. et al. A multifactorial trial design to assess cjmbination therapy in hypertension: treatment with Bissoprolol and Hydrochlorothiazide // Arch. Intern. Med. – 1994; 154: 1461–1468.

7. Gosse P., Roudaut R., Herrero G. et al. Beta-blockers vs angiotensin–converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of left ventricular hypertrophy // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1990; 16 (5): 145–150.

8. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of trearment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET) // Eur. Heart. J. – 1987; 8: 103–13.

9. Jounela A., Lilya M., Lumme J. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effect // Blood Press. – 1994; 3 (4): 231–235.

10. Lindholm L., Carlberg B., Samuelsson O. Should b blockers remain the first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analisis // Lancet. – 2005; 366: 1545–1553.

11. Neutel J., Rolf C., Valentine S. et al. Low-dose combination therapy as fist line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of Bisoprolol/6,25 HCTZ versus Amlodipine, Enalapril and placebo // Cardiovasc. Rev. Rep. – 1996; 17: 33–45.

12. Papademetriou V., Neutel J., Narayan P. et al. Comparison of Bisoprolol and low-dose Hydrochlorohtiazide combination with Losartan, alone or in combination Wth hydrochlorothiazide in the hreatment of hupertension; a double blind, randomized, placebo-controlled trial // CVR R. – 1998; 1–8.

13. Pepine C., Handberg E., Cooper-DeHoff R. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease // JAMA. – 2003; 290: 2805–2816.

14. Vongpatanasin W., Tuncel M., Mansour Y. et al. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women // Circulation. – 2001; 103: 2903–2908.

15. Zanshetti A., Bond M., Henning M. et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis // Circulation. – 2002; 106: 242

MAY A COMBINATION OF A β-ADRENOBLOCKER AND A DIURETIC BE USED IN HYPERTENSION IN POSTMENOPAUSE?

*Professor **V. Podzolkov**, MD; **A. Tarzimanova**, Candidate of Medical Sciences*
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Choice of hypertension treatment policy needs gender-related differences in its incidence, course, and outcomes to be kept in mind. With allowance made for sympathetic nervous system activation in peri- and postmenopausal women, a combination of a β-adrenoblocker (bisoprolol) and hydrochlorothiazide provides an adequate antihypertensive effect.

Key words: hypertension, postmenopause, β-adrenoblockers, hydrochlorothiazide.

ЗОФЕНОПРИЛ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: КЛИНИЧЕСКОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ И ВАЗОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ В ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ПРОЕКТЕ SMILE

Г. Киякбаев, доктор медицинских наук, профессор
РУДН, Москва
E-mail: gayratk@rambler.ru

В рамках крупномасштабного проекта SMILE с использованием зофеноприла доказаны целесообразность и безопасность раннего назначения препарата у гемодинамически стабильных больных с передним инфарктом миокарда без тромболитической терапии (независимо от их возраста, глубины поражения миокарда, наличия или отсутствия артериальной гипертензии и сердечной недостаточности). Получено клиническое подтверждение способности зофеноприла оказывать антиишемическое действие независимо от его антигипертензивных эффектов.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, инфаркт миокарда, сульфгидрильная группа, липофильность, зофеноприл.

Смертность и инвалидизация, связанные с острым инфарктом миокарда (ИМ), остаются высокими даже в развитых странах, что определяет необходимость дальнейшей оптимизации лечебно-диагностического пособия. Данные о ранней активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при ИМ, ее вовлечении в патогенез сердечной недостаточности и прогрессирование коронарной болезни сердца в постинфарктном периоде [25, 29] стали веским основанием для изучения возможностей ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) как основных средств лечения больных с ИМ.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ОБОСНОВЫВАЮЩИЕ НАЗНАЧЕНИЕ ИАПФ ПРИ ИМ

Основным фармакологическим свойством этих препаратов является их способность конкурентно блокировать превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II за счет снижения активности циркулирующего и тканевого АПФ. Помимо гемодинамических и нейрогуморальных эффектов, выделяют такие важные свойства, как антипролиферативное, ренопротективное, фибринолитическое и антиатеросклеротическое действие, присущие ИАПФ как классу лекарственных средств [23]. Такое многоплановое действие ИАПФ обеспечивает кардио- и вазопротекцию при различных заболеваниях, включая ИМ. Причем долговременные защитные эффекты в сосудистой стенке, сердце и почках реализуются прежде всего через влияние на тканевую РААС [13].

Способность ИАПФ связываться с тканевой РААС во многом зависит от липофильности препарата. Зофеноприл (Зокардис, Берлин-Хеми/Менарини фарма), как показано в ряде доклинических (экспериментальных) и клинических исследований при артериальной гипертензии (АГ), является одним из самых липофильных ИАПФ с высокой пенетрантностью в ткани миокарда и сосудов, за счет чего в более выраженной степени (даже по сравнению с сульфгидрильным каптоприлом) снижает эндотелиальную дисфункцию и уровень оксидативного стресса [9, 11, 14, 24]. Наличие у зофеноприла сульфгидрильной группы, с которой связывают его способность удалять свободные радикалы кислорода, оказывается полезным свойством в условиях оксидативного стресса, играющего важную роль в патогенезе ИМ [10, 17].

С антиоксидантной активностью зофеноприла и способностью улучшать эндотелиальную функцию тесно связаны его противоатеросклеротические и антиишемические эффекты, убедительно продемонстрированные в экспериментальных и клинических исследованиях [12, 15].

Таким образом, способность зофеноприла предупреждать развитие дезадаптивного ремоделирования желудочков, устранять дисфункцию эндотелия и снижать уровень оксидативного стресса (изменения, возникающие в связи с острой ишемией и повреждением миокарда) стала теоретическим основанием для его раннего применения в остром периоде ИМ с целью профилактики и замедления развития постинфарктной хронической сердечной недостаточности (ХСН).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОФЕНОПРИЛА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИМ

Роль ИАПФ, примененных в ранние сроки заболевания, изучена в нескольких крупномасштабных клинических исследованиях. Лучшие результаты получены в исследованиях с отсроченным (не ранее 3 дней от начала ИМ) назначением ингибиторов (каптоприл, рамиприл, трандолаприл) у пациентов с явной или бессимптомной дисфункцией ЛЖ (SAVE, TRACE и AIRE) [21, 26, 27]. По сводным данным этих исследований, назначение ИАПФ в период острого ИМ и последующий их прием в течение нескольких лет позволит снизить общую смертность в среднем на 23–25%, риск развития повторного ИМ – на 16%, а частоту госпитализации в связи с ХСН – на 27%, что соответствует спасению 42–76 жизней на 1000 пролеченных больных [16].

В то же время теоретически более привлекательная с точки зрения воздействия на начальные этапы ремоделирования миокарда тактика назначения ИАПФ (каптоприл, лизиноприл, эналаприлат) в 1-е сутки ИМ всем больным при отсутствии противопоказаний (ISIS-4, GISSI-3, CCS-1, CONSENSUS-II) привела к более скромному снижению риска смерти – на 6,7% ($p<0,006$), что выражается в спасении 5 жизней на 1000 пролеченных пациентов [22].

Мета-анализ, включивший эти 4 исследования, показал, что наилучших результатов при раннем назначении ИАПФ следует ожидать у пациентов с передним ИМ, явлениями СН, фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <0,40 или наличием в анамнезе сахарного диабета (СД), АГ или ИМ [1]. Однако первые попытки «селективного» назначения ИАПФ (фозиноприл, периндоприл, каптоприл) больным с передним ИМ в первые часы заболевания оказались, мягко говоря, нейтральными. Предполагается, что отсутствие ожидаемых преимуществ от столь раннего назначения ИАПФ связано, в частности, с большей частотой развития устойчивой гипотонии (17,6 против 9,3% в группе плацебо; $p<0,01$), приводящей к усугублению ишемии миокарда [1].

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ПРОЕКТ SMILE

Основные доказательства целесообразности селективного подхода к назначению ИАПФ в остром периоде ИМ получены в рамках большого исследовательского проекта SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation – долгосрочная оценка выживаемости при инфаркте миокарда), последовательно включившего ряд клинических исследований с различным дизайном, в которых изучали и продолжают изучать разнообразные клинические аспекты – от безопасности зофеноприла до его эффективности у различных категорий больных с острым ИМ.

Целью крупномасштабного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования SMILE-1 [2] была проверка гипотезы о том, что краткосрочный прием зофеноприла улучшает долгосрочный прогноз у больных ИМ за счет снижения частоты основных сердечно-сосудистых событий. В исследование были включены 1556 больных с ИМ передней локализации, не получавших по разным причинам тромболитическую терапию (противопоказания, позднее поступление в стационар или ИМ без стойких подъемов сегмента ST). Пациентов того и другого пола в возрасте 18–80 лет считали соответствующими критериям включения, если они поступали в отделение неотложной терапии в первые 24 ч от развития типичного синдрома боли в грудной клетке и имели четкие ЭКГ-признаки переднего ИМ. Важным критерием исключения были клинические признаки ХСН, предшествующий прием ИАПФ или противопоказания к их назначению. У 66,2% больных развился ИМ с формированием патологического зубца Q. В первые 24 ч от начала заболевания назначали зофеноприл (n=772) в начальной дозе 7,5 мг каждые 12 ч с последующей титрацией дозы до 30 мг дважды в сутки при отсутствии артериальной гипотонии либо плацебо (n=784). Контролируемое лечение продолжалось 6 нед, затем пациентов обеих групп наблюдали в течение 48 нед. Первичную конечную точку исследования составляли все случаи смерти или тяжелой ХСН.

В ходе исследования было показано, что лечение зофеноприлом привело через 6 нед к достоверному снижению относительного риска развития совокупного показателя смерти или тяжелой ХСН на 34,0% (95% доверительный интервал – ДИ – 8–54%; $p=0,018$). Это означает, что препарат предотвращает развитие 35 случаев смерти и тяжелой ХСН на 1000 леченых больных. При этом выявлялась отчетливая тенденция к снижению смертности (на 25%), а к концу 1-го года наблюдения они приобретали достоверный характер (уменьшение относительного риска на 29%; 95% ДИ – 6–51%; $p=0,011$). И это различие было достигнуто главным образом за счет сни-

жения частоты смертельных исходов, связанных с ХСН (на 18,8%) или внезапной смертью (на 42,7%). Зофеноприл по влиянию на первичную точку оказался особенно эффективным в подгруппах больных с повторным ИМ (снижение риска в среднем на 83%), с СД или АГ в анамнезе (соответственно на 53,0 и 39,3%), а также у больных старше 64 лет (на 34,1%) [5, 6].

Таким образом была доказана целесообразность селективного подхода к назначению ИАПФ при ИМ, основанного на учете сердечно-сосудистого риска, применение указанного подхода может обеспечить спасение 15–41 жизней на 1000 пролеченных [2].

Интересно, что почти половина спасенных жизней (7 из 15) в исследовании SMILE-1 пришлась уже на 1-е сутки заболевания. Схожие (хотя и несколько скромнее) результаты получены в исследованиях GISSI-3 и ISIS-4 (соответственно 21 спасенная жизнь из 76 и 14 из 44) [18, 20]. Причем более высокая эффективность зофеноприла по снижению ранней смертности в значительной степени была пропорциональна его большей способности, чем у препаратов сравнения, ингибировать сердечный АПФ, что наблюдалось в экспериментальных исследованиях (рис. 1).

Такое совпадение позволяет предположить, что существенная часть положительного эффекта от ингибирования АПФ в ранней фазе ИМ не может быть приписана только профилактике ремоделирования ЛЖ, а вероятно, является совокупным результатом нескольких кардиопротективных механизмов (антиишемический, противоаритмический, гемодинамический, фибринолитический), обнаруженных у зофеноприла в доклинических исследованиях.

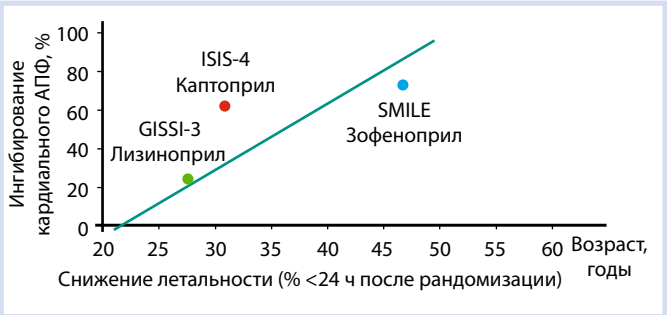


Рис. 1. Ранняя смертность пациентов с острым ИМ и степень ингибирования сердечного АПФ [11]

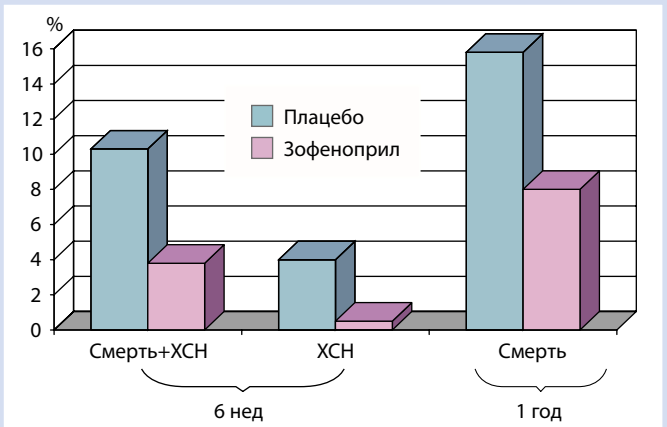


Рис. 2. Эффективность зофеноприла при ИМБПST

Подтверждением этому являются результаты исследования SMILE-1, в котором проанализированы долгосрочные эффекты зофеноприла при ИМ без подъема сегмента ST (ИМБПST), относительная частота которого в последние годы заметно выросла. В механизмах же, определяющих долговременный прогноз при таком варианте ИМ, ведущую роль играют не столько процессы дезадаптивного ремоделирования, сколько остаточная ишемия и прогрессия атеротромбоза [7].

Для анализа из 1556 пациентов, включенных в исследование SMILE, было выделено 526 (33,8%) человек с ИМБПST, из которых 273 (51,9%) получали плацебо и 253 (48,1%) – зофеноприл. Средняя продолжительность лечения составила 5,1±0,4 нед (медиана – 5,4 нед), а общее среднее время наблюдения – 52±2 нед.

За 6 нед лечения смерть или тяжелая ХСН зафиксированы у 28 (10,3%) больных в группе плацебо и у 9 (3,6%) в группе зофеноприла (рис. 2). Снижение относительного риска этих исходов под влиянием зофеноприла составило 65% (95% ДИ 20–80%; p=0,003). За 1 год наблюдения в группе плацебо умерли 43 (15,8%) пациента, тогда как в группе зофеноприла – 20 (7,9%). При этом снижение относительного риска смерти составило 43% (95% ДИ 14–57%; p=0,036).

Таким образом, результаты исследования SMILE-1 являются первым свидетельством прогностически оправданного раннего назначения ИАПФ пациентам с ИМБПST.

Следует подчеркнуть, что уменьшение заболеваемости и смертности под влиянием зофеноприла не зависело от снижения систолического АД (САД). Это позволяет предположить, что препарат обладает АД-независимыми механизмами кардио- и вазопротекции.

Наряду с высокой клинической эффективностью при назначении в ранние сроки ИМ зофеноприл продемонстрировал и удовлетворительный профиль безопасности. В исследовании SMILE-1, как и ожидалось, гипотония развивалась чаще в группе пациентов, принимавших зофеноприл (17,1 против 8,9% в группе плацебо; p<0,001). Однако по частоте случаев тяжелой гипотонии, потребовавшей отмены препарата, группы сравнения различались недостоверно (3,9 против 2,7%).

Более подробно профиль переносимости терапии зофеноприлом изучен в исследовании SMILE-2 [3], в котором проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности зофеноприла и лизиноприла – ИАПФ с принципиально различными физико-химическими свойствами, показателями фармакокинетики и фармакодинамики. Длительность действия зофеноприла больше, чем у каптоприла, но меньше, чем у лизиноприла, что создает более широкое поле для маневра при развитии побочных реакций. Лизиноприл является активной формой карбоксильного ИАПФ. В отличие от зофеноприла он не метаболизируется в организме, а полностью выводится почками в неизмененном виде. Кроме того, липофильный зофеноприл в основном действует на уровне сердечно-сосудистой ткани (т.е. характеризуется относительно мягким гемодинамическим эффектом), а лизиноприл (с выраженной гидрофильностью) больше влияет на циркулирующую РААС.

В это рандомизированное исследование были включены 1024 пациента с острым ИМ, которым через 1,5–12 ч

после завершения тромболитической терапии двойным слепым методом был назначен зофеноприл или лизиноприл. Стартовая доза зофеноприла составила 7,5 мг 2 раза в день (целевая доза препарата – 30 мг 2 раза в день), а лизиноприла – 2,5 мг (целевая доза – 10 мг/сут). Основной целью было сравнение частоты развития связанной с лекарственной терапией тяжелой гипотензии (САД <90 мм рт. ст.).

Период наблюдения составил 6 нед. Оказалось, что при сопоставимом влиянии на такие показатели, как смертность, частота развития тяжелой ХСН, повторных ИМ и необходимости проведения процедур по реваскуляризации миокарда, частота случаев тяжелой артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов в группе зофеноприла, встречалась достоверно реже, чем в группе лизиноприла (6,7 против 9,8%; p=0,048). Причем различие между 2 подходами становилось очевидным уже через 48 ч (3,2 против 5,8%; p<0,041) и 5 дней (4,4 против 7,7%; p<0,033) после рандомизации, что свидетельствует о предпочтительности использования зофеноприла в первые часы ИМ, когда риск гипотензивных реакций особенно велик.

Предполагается, что эффективность зофеноприла у больных ИМ с сохранной систолической функцией определяется присущими ему свойствами сдерживать процессы ремоделирования сердца и сосудов, в том числе за счет улучшения эндотелиальной функции, что способствует уменьшению прогрессирования атеротромбоза и ишемии миокарда [1].

Для проверки этой гипотезы проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование SMILE-3 (SMILE-ISCHEMIA), целью которого было изучение **возможной** роли зофеноприла как антиишемического препарата [4]. В исследование были включены 334 больных острым ИМ с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВЛЖ >40%), которые через 6 нед после тромболитической терапии были рандомизированы для лечения зофеноприлом (30–60 мг/сут; n=167) или плацебо (n=167) в течение 6 мес. Дополнительными условиями для включения в исследование были: отсутствие противопоказаний для назначения ИАПФ, обязательный прием ИАПФ в течение 6 нед перед рандомизацией, уровень САД >100 мм рт. ст., отсутствие стенокардии или безболевой ишемии по данным ЭКГ, а также необходимости в проведении чрескожных коронарных вмешательств. Все пациенты получали стандартную терапию, включавшую β-адреноблокаторы, статины, антиагреганты, при необходимости – нитраты, антагонисты кальция, антикоагулянты.

Первичной конечной точкой считали «общую ишемическую нагрузку», представляющую собой комбинированный показатель и определенный как возникновение одного из следующих событий:

- появление патологических отклонений на стандартной ЭКГ в 12 отведениях;
- возникновение смещений сегмента ST-T при 48-часовом мониторировании ЭКГ;
- появление ишемических изменений на ЭКГ и(или) стенокардии во время тредмил-теста;
- развитие повторного ИМ;
- возникновение потребности в проведении реваскуляризации в связи с появлением стенокардии или любыми другими показаниями.

По характеру сопутствующей терапии сравниваемые группы не различались. Анализ показал, что в группе плацебо первичная конечная точка была зарегистрирована у 35,9% больных, тогда как в группе зофеноприла – лишь у 20,3% (p=0,001). Кроме того, лечение зофеноприлом привело к достоверному снижению частоты почти всех компонентов первичной конечной точки, за исключением повторного ИМ. Последнее, вероятно, было связано с достоверно более частым проведением процедур реваскуляризации у больных, не получавших зофеноприл, и относительно небольшой продолжительностью наблюдения (рис. 3).

Таким образом, в исследовании SMILE-ISCHEMIA получены убедительные клинические доказательства наличия у зофеноприла антиишемических свойств, что согласуется с результатами экспериментальных работ

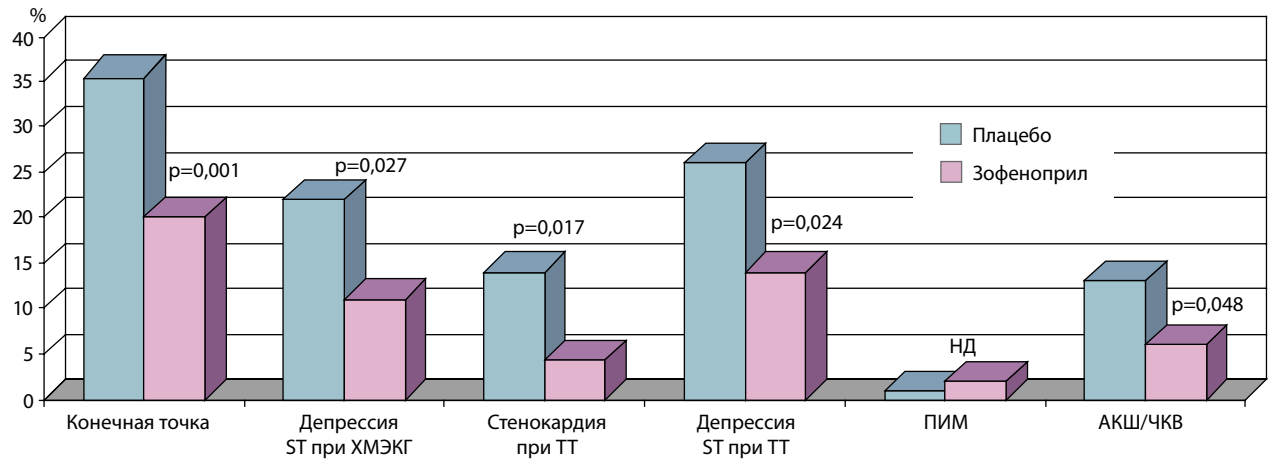


Рис. 3. Влияние зофеноприла на «общую ишемическую нагрузку» у больных, перенесших ИМ: ХМЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ; ТТ – тредмил-тест; ПИМ – повторный инфаркт миокарда; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; НД – недостоверно

по изучению кардио- и вазопротективного действия препарата. О прямых защитных эффектах зофеноприла свидетельствует и тот факт, что снижение «общей ишемической нагрузки» на фоне лечения препаратом было достигнуто при сопоставимой с группой плацебо динамике уровня АД и эхокардиографических показателей. В этой связи результаты исследования SMILE-ISCHEMIA являются в своем роде уникальными, так как в предыдущих ключевых исследованиях EUROPA и HOPE [8, 28], доказавших необходимость применения ИАПФ при стабильной ИБС или ее высоком риске, положительные эффекты периндоприла и рамиприла были тесно связаны с их антигипертензивным действием, что затрудняло оценку клинической значимости прямых кардио- и васкулопротективных свойств ИАПФ.

Несмотря на достаточно убедительные данные, доказывающие целесообразность применения зофеноприла при остром ИМ, ряд вопросов по применению препарата в различных клинических ситуациях требует уточнения.

Один из таких вопросов связан с проблемой взаимодействия между ИАПФ и ацетилсалициловой кислотой (АСК). Предполагается, что клиническая польза от некоторых ИАПФ может быть снижена сопутствующим применением АСК за счет конкурентной блокады синтеза простациклина, стимулируемого кининовой системой [19]. Так, в исследовании HOPE/HOPE-TOO лечение рамиприлом в дозе 10 мг/сут в течение 4,5 лет привело к снижению риска развития основных сосудистых исходов, смерти и СД у больных с сосудистыми заболеваниями или СД, у которых отсутствовали изменения систолической функции желудочков [8]. При этом было выявлено, что у пациентов, принимавших аспирин, польза рамиприла была несколько меньше (RR=0,85), чем у больных, которые аспирин не получали (RR=0,62; рис. 4).

Решение этой проблемы имеет важное значение для оптимизации лечения больных с ИМ, для которых назначение АСК и ИАПФ является обязательным, особенно при наличии у них ХСН.

Кардио- и вазопротективные эффекты зофеноприла в отличие от рамиприла, помимо влияния на кининовую систему, обусловлены еще и антиоксидантной активностью, связанной с наличием у него сульфгидрильной группы, что теоретически может обеспечить меньшую зависимость его клинических эффектов от сопутствующего применения АСК. Для проверки этой гипотезы проведено исследование SMILE-4, первичной целью которого было сравнение влияния лечения зофеноприлом (n=389) и рамиприлом (n=382) в комбинации с АСК на комбинированный показатель, включающий смертность и частоту госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 1 года у больных с клиническими и(или) эхокардиографическими (ФВЛЖ <45%) признаками дисфункции ЛЖ после перенесенного ИМ. Исследование закончилось в конце 2010 г., и в ближайшее время результаты его будут опубликованы.

Таким образом, в рамках масштабного научно-исследовательского проекта SMILE с использованием зофеноприла продемонстрирована высокая клиническая значимость его кардиопротективных и васкулопротективных свойств при раннем назначении больным с ИМ. Полученные в ходе реализации этого проекта данные позволили обосновать целесообразность «раннего» назначения ИАПФ в остром периоде ИМ и повысить результативность лечения за счет селективного подхода. Кроме того, доказана безопасность назначения зофеноприла у гемодинамически стабильных пациентов с ИМ, подвергнутых тромболизису. И, наконец, в рамках проекта SMILE получено убедительное клиническое подтверждение способности зофеноприла оказывать противоишемическое действие независимо от его антигипертензивных эффектов. Это является своеобразным доказательством наличия у препарата прямых васкулопротективных свойств, продемонстрированных в доклинических исследованиях, которые обусловлены его высокой липофильностью и антиоксидантной активностью.

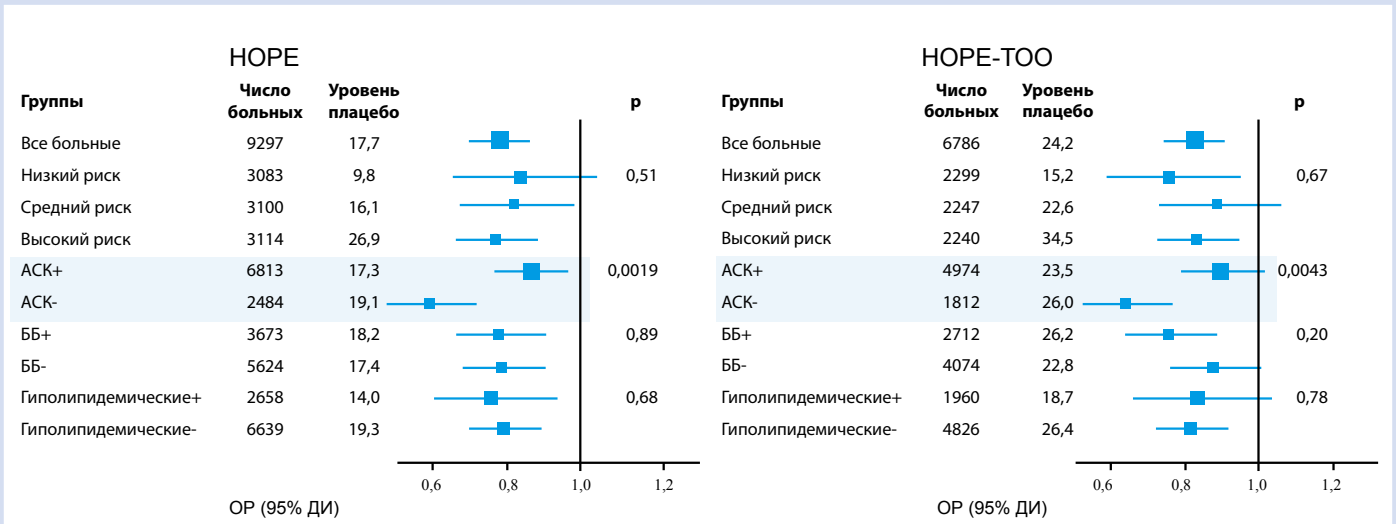


Рис. 4. Эффекты рамиприла в исследованиях HOPE и HOPE-TOO в зависимости от сердечно-сосудистого риска и фоновой терапии

Литература

1. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction // Circulation. – 1998; 97: 2202–2212.

2. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. for the survival of myocardial infarction long term evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction // N. Engt. J. Med. – 1995; 332: 80–85.

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; 145 (1): 80–87.

4. Borghi C., Ambrosioni E. On behalf of the SMILE 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; 153: 445.e7–445.e 14.

5. Borghi C., Bacchelli S., Esposti D. et al. On behalf of the SMILE Study Investigators. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension // Am. J. Hypertens. – 1999; 12 (7): 665–672.

6. Borghi C., Bacchelli S., Esposti D. et al. Effects of the Early ACE-Inhibition in Diabetic Nonthrombolyzed Patients With Anterior Acute Myocardial Infarction // Diabetes Care. – 2003; 26 (6): 1862–1868.

7. Borghi C., Bacchelli S., Esposti D. et al. Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation Study. Effects of early angiotensin–converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction // Am. Heart. J. – 2006; 152 (3): 470–477.

8. Bosch J., Lonn E., Pogue J. et al. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension // Circulation. – 2005; 112 (9): 1339–1346.

9. Buikema H., Monnink S., Tio R. et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydrylgroup in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure // Br. J. Pharmacol. – 2000; 130 (8): 1999–2007.

10. Chopra M., Beswick H., Clapperton M. et al. Antioxidant effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors: free radical and oxidant scavenging are sulfhydryl dependent, but lipid peroxidation is inhibited by both sulfhydryl- and nonsulfhydryl-containing ACE-inhibitors // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1992; 19: 330–340.

11. Cushman D., Wang F., Fung W. 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; 2: 115–130.

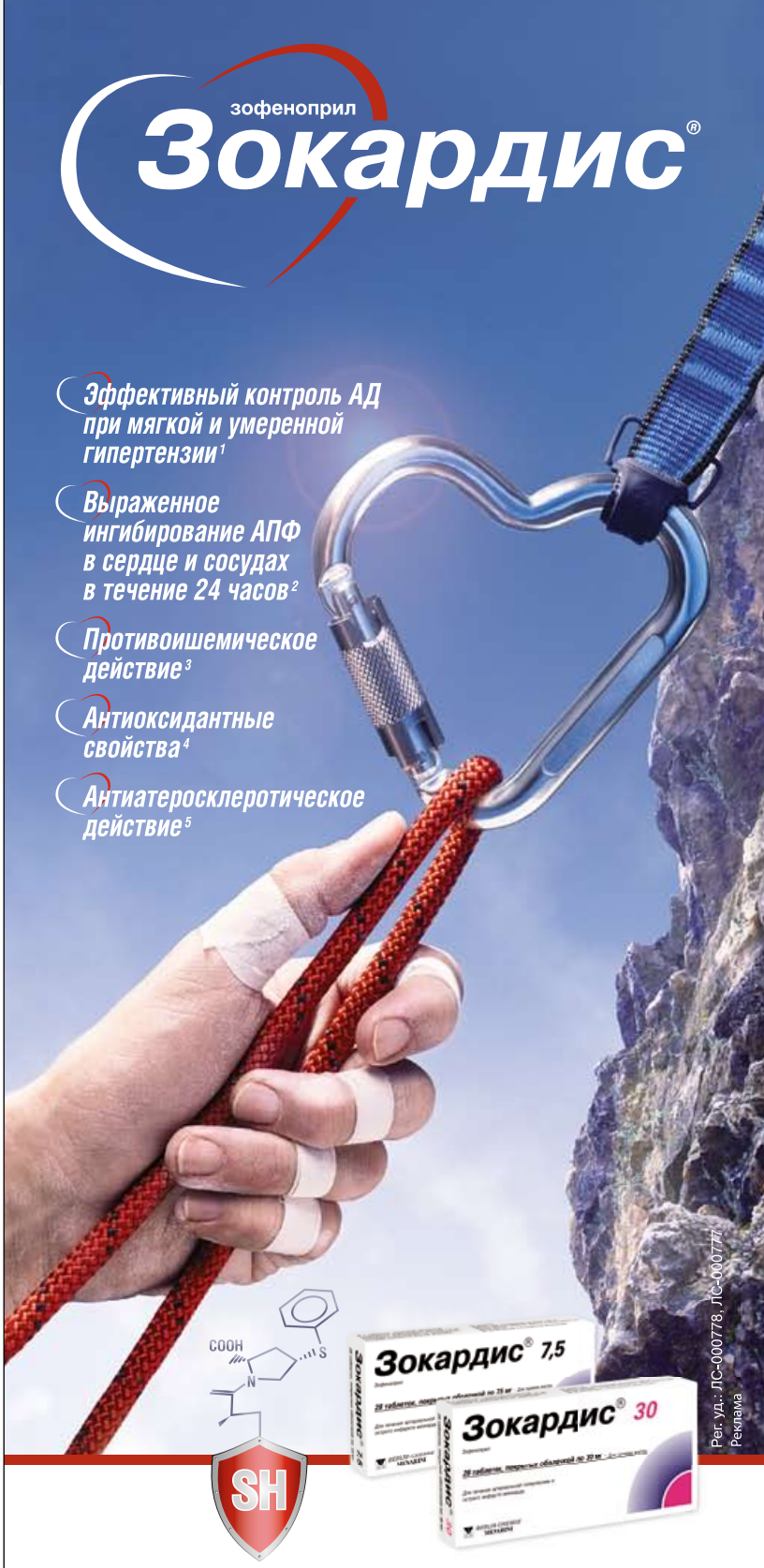
12. De Nigris F. Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduces susceptibility of plasma LDL to “in vitro” oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice // Int. J. Cardiol. – 2001; 81 (2–3): 107–115.

13. Dzau V. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis // Hypertension. – 2001; 37 (4): 1047–1052.

14. Evangelista S., Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphydryl angiotensinconverting enzyme inhibitor Zofenopril // J. Int. Med. Res. – 2005; 33 (1): 42–54.

15. Ferrari R., Cargnoni A., Curello S. et al. Protection of the ischemic myocardium by the converting-enzyme inhibitor zofenopril: insight into its mechanism of action // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1992; 20: 694–704.

16. Flather M., Yusuf S., Kober L. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in heart failure or left-ventricular dysfunction: a systemic overview of data from individual patients // Lancet. – 2000; 355: 1575–1581.



Новая веха в кардиопротекции

***Зокардис®* – ингибитор АПФ с выраженным кардиопротективным действием для эффективного лечения АГ и предотвращения ее осложнений**

[1] Ambrosioni E. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2007; 7 (1): 17–24. [2] Yao Sun, Mendelsohn F. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991; 18: 478–486. [3] Borghi C. et al. // Am. Heart. J. 2007; 153 (3): 445. e7–14. [4] Napoli C. et al. // Am. Heart. J. 2004; 148 (1): e5. [5] Napoli C. et al. // Am. Heart. J. 2008; 156 (6): 1154. e1–8.

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

115162, Москва, ул. Шаболовка, дом 31, строение Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; http://www.berlin-chemie.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

17. Frascarelli S., Ghelardoni S., Ronca-Testoni S. et al. Cardioprotective effect of zofenopril in perfused rat heart subjected to ischemia and reperfusion // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2004; 43: 294–299.

18. Gruppo Italiano per la Studio della Sopravvivenza nell.Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // Lancet. – 1994; 343: 1115–1122.

19. Hall D., Zeitler H., Rudolph W. Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992; 20 (7): 1549–1555.

20. ISIS Collaborative Group. ISIS-4: randomised study of oral captopril in over 50,000 patients with suspected acute myocardial infarction // Circulation. – 1993; 88 (Suppl I): I–394.

21. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J. et al. A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // New. Engl. J. Med. – 1995; 333: 1670–1676.

22. Latini R., Maggioni A., Flather M. et al. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction: summary of evidence from clinical trials // Circulation. – 1995; 92: 3132–3137.

23. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2004; 25: 1454–1470.

24. Napoli C., Sica V., de Nigris F. et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzymeinhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension // Am. Heart. J. – 2004; 148: e5.

25. Omland T., Aarsland T., Aakvaag A. et al. The effect of early converting enzyme inhibition on neurahumorol activation in acute myocardiol infarction // Int. J. Cardiol. – 1993; 42: 37–45.

26. Pfeffer M., Braunwald E., Moye L. et al. Effect of Captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial // New Engl. J. Med. – 1992; 327 (10): 669–677.

27. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure // Lancet. – 1993; 342: 821–828.

28. The 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: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // Lancet. – 2003; 362: 782–788.

29. Walsh J., Botin P., Howkins M. et al. Ventricular dilatation in the absence of ACE inhibitors: inHuence of haernadynamic and neurohormonal variables following myocardial infarction // Heart. – 1999; 81: 33–39.

ZOFENOPRIL IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: CLINICAL EVIDENCE FOR THE CARDIOPROPECTIVE AND VASOPROPECTIVE PROPERTIES IN THE SMILE STUDY PROJECT

*Professor **G. Kiyakbaev**, MD*

Russian People's Friendship University, Moscow

The large-scale SMILE project using zofenopril has proven that it is expedient and safe to early use the drug in hemodynamically stable patients with anterior myocardial infarction receiving no thrombolytic therapy (irrespective of their age, the depth of myocardial lesion, the presence or absence of hypertension and heart failure). Clinical evidence has been provided for the ability of zofenopril to exert anti-ischemic effect independent of its antihypertensive one.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors, myocardial infarction, sulfhydryl group, lipophilicity, zofenopril.

ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

Т. Лапина, кандидат медицинских наук

I МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: lapinatl@mma.ru

Защитные механизмы гастродуоденальной слизистой оболочки на предэпителиальном уровне действуют благодаря слою слизи и бикарбонатам; клетки поверхностного эпителия выполняют барьерную функцию; адекватное кровоснабжение, сенсорные нервы представляют собой часть постэпителиального уровня защиты. Важнейшие регуляторы защитных функций слизистой оболочки – простагландины и оксид азота. Алюминийсодержащие антациды активизируют синтез простагландинов, генов EGF, bFGF и их рецепторов, а также белков теплового шока.

Ключевые слова: простагландины, оксид азота, цитопротекция, антацидные препараты.

Кислото- и пепсинобразующая функции желудка уравновешены защитными механизмами гастродуоденальной слизистой оболочки. Согласно классическим представлениям, такое равновесие присуще физиологической норме; при «ослаблении» защитных свойств развиваются эрозивно-язвенные поражения. Повреждающее действие могут оказывать не только кислота и пепсин, но также компоненты дуоденогастрального рефлюкса, пища различной температуры, pH и осмолярности, алкоголь, лекарственные препараты, микроорганизмы.

Таким образом, механизмы, которые обеспечивают структурную целостность слизистой оболочки, должны быть «включенными» постоянно и действовать быстро. Остановимся на механизмах защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, не касаясь данных о негативном влиянии на них Helicobacter pylori, которые заслуживают специального рассмотрения [4].

Различные компоненты этой системы защиты часто соотносят с 3 уровнями в соответствии со структурной организацией слизистой оболочки [5, 20]. **Предэпителиальный уровень защиты слизистой оболочки** составляют вещества, которые секретируются в просвет желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это – слизь, бикарбонаты, фосфолипиды, иммуноглобулины и лактоферрин. Кислота, рассматриваемая как классический повреждающий фактор, может расцениваться и как часть предэпителиального уровня защиты, если вспомнить ее бактерицидную функцию, успешную в отношении всех микроорганизмов за исключением H. pylori.

Собственно слой клеток составляет **эпителиальный уровень защиты**. Клетки поверхностного эпителия образуют барьер, который препятствует обратной диффузии ионов водорода. Эпителиоциты выделяют слизь, бикарбонаты, простагландины, белки теплового шока, трефойловые пептиды [3, 10]. Эпителий желудка человека обновляется