

## Плейотропные эффекты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента: существуют ли особые преимущества у сульфгидрильных препаратов?

Д.В. Преображенский<sup>1,2</sup>, Б.А. Сидоренко<sup>2</sup>, С.А. Патарая<sup>2</sup>, А.В. Скорик<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова; <sup>2</sup>Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации; <sup>3</sup>ЦКБ Управления делами Президента Российской Федерации. Москва, Россия

## Pleiotropic ACE inhibitor effects: any benefits for sulfhydryl agents?

D.V. Preobrazhensky<sup>1,2</sup>, B.A. Sidorenko<sup>2</sup>, S.A. Pataraya<sup>2</sup>, A.V. Skorik<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; <sup>2</sup>Education and Research Medical Center, RF President's Administration; <sup>3</sup>Central Clinical Hospital, RF President's Administration. Moscow, Russia.

Рассматривается клиническая фармакология ингибиторов ангиотензин-превращающих ферментов (ИАПФ) и, в частности сравниваются фармакологические эффекты отдельных препаратов в зависимости от наличия или отсутствия в их молекулах сульфгидрильных групп. ИАПФ с сульфгидрильными группами каптоприл и в особенности зофеноприл выделяются среди других ИАПФ более выраженными антиокислительными свойствами и, по-видимому, оказывают выраженные кардио- и вазопротективное действия. Приводятся данные литературы, которые указывают на определенные преимущества этих сульфгидрильных ИАПФ, которые делают их препаратами первого ряда для лечения острого инфаркта миокарда и других форм ИБС, а также артериальной гипертензии и сахарного диабета, в патогенезе которых важную роль играет окислительный стресс.

**Ключевые слова:** ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, каптоприл, зофеноприл.

Clinical pharmacology of ACE inhibitors is described, comparing pharmacological effects of agents with or without sulfhydryl groups in their molecules. Sulfhydryl group-containing ACE inhibitors – captopril and especially zofenopril – are characterized by greater antioxidant properties and, potentially, stronger cardio- and vasoprotective action. Literature data confirm benefits of these sulfhydryl ACE inhibitors as first-line medications for treating acute myocardial infarction, other coronary heart disease forms, arterial hypertension and diabetes mellitus, due to important pathogenetic role of oxidative stress.

**Key words:** ACE inhibitor, captopril, zofenopril.

Ангиотензин I-превращающий фермент (АПФ), который впервые был идентифицирован Erdos E. в 1975г, катализирует превращение ангиотензин I (АТ I) в АТ II, играет ключевую роль в функционировании ренин-ангиотензиновой (РАС) и калликреин-кининовой (ККС) систем. В РАС АПФ катализирует превращение неактивного АТ I в АТ II, который реализует свои разнообразные эффекты главным образом через посредство АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов и отчасти через посредство АТ<sub>2</sub>-, АТ<sub>3</sub>- и АТ<sub>4</sub>-рецепторов (таблица 1).

В ККС АПФ (или киназа II) катализирует инактивацию брадикинина и других кининов, эф-

фекты которых опосредуются преимущественно В<sub>2</sub>-брадикининовыми рецепторами рецепторов и частично В<sub>1</sub>-рецепторами (таблица 2).

Таким образом, в конечном счете, в РАС под влиянием АПФ увеличивается образование АТ II из АТ I в крови и тканях, а в ККС – снижается содержание брадикинина в результате увеличения его инактивации [1,2].

В 1971г Ondetti M, et al. выделили из яда бразильской змеи пептид со свойствами ингибитора АПФ (ИАПФ), который получил название тепротид. В 1975г Cushman D и Ondetti M, работавшие в то время в научно-исследовательском институте фармацевтической компании Bristol-Myers Squibb,

синтезировали первый непептидный ИАПФ, получивший впоследствии название каптоприл. В молекуле каптоприла содержится сульфгидрильная группа, посредством которой он связывается с активным центром АТІ-превращающего фермента.

В последующие годы были созданы несколько десятков непептидных химических соединений, способных тормозить превращение АТ I в биологически активный АТ II. Большая часть новых ИАПФ в отличие от каптоприла не содержат сульфгидрильной группы, а связываются с активным центром АТІ-превращающего фермента своей карбоксильной группой.

Одними из немногих исключений являются зофеноприл и фозиноприл. Зофеноприл (Зокардис®, БЕРЛИН-ХЕМИ АГ / Группа МЕНАРИНИ, Германия), как и каптоприл, относится к сульфгидрильным ИАПФ, однако оказывает более продолжительное действие. Фозиноприл связывается с активным центром АТІ-превращающего фермента своей фосфинильной группой.

ИАПФ можно классифицировать по-разному. Разделение их на группы в зависимости от того, как химическая группа в молекуле ИАПФ взаимодействует с активными центрами АПФ, по-видимому, не имеет практического значения. В то же время большее клиническое значение имеет разделение ИАПФ в зависимости от наличия или отсутствия в их молекуле сульфгидрильной группы. Каптоприл и зофеноприл — два известных ИАПФ, содержащих сульфгидрильную группу, в то время как подавляющее большинство других доступных ИАПФ не содержат такой группы. Клиническое значение, по-видимому, имеет степень липофильности ИАПФ, от которой зависит их способность проникать в органы и ткани и таким образом тормозить активность тканевых РАС и ККС [1–4].

До недавнего времени клиническое значение наличия сульфгидрильной группы в молекуле ИАПФ недооценивалось, поскольку основные фармакологические эффекты ИАПФ не зависят от наличия или отсутствия в их молекуле сульфгидрильной группы. При назначении любых ИАПФ в результате подавления активности АПФ ослабевают эффекты гиперактивности РАС, опосредуемые преимущественно АТ рецепторами 1 типа и одновременно усиливаются эффекты брадикинина, опосредуемые преимущественно В-брадикининовыми рецепторами 2 типа (таблицы 1 и 2).

Наличие сульфгидрильной группы в молекуле ИАПФ определяет важные, но все-таки дополнительные особенности (например, выраженность антиокислительной активности) отдельных препаратов, относящихся к этому фармакологическому классу. Эти дополнительные преимущества проявляются лишь при длительном назначении сульфгидрильных ИАПФ или же в определенных условиях. Значение имеют также существенные различия между двумя доступными в настоящее время сульфгидрильными ИАПФ — каптоприлом и зофеноприлом [3,4].

Во-первых, у каптоприла имеется одна сульфгидрильная группа, которой он связывается с активным центром АПФ. В отличие от каптоприла в молекуле зофеноприла (и его активного метаболита зофеноприлата) содержатся две сульфгидрильные группы, из которых одна образует тиоэфирную с бензоильным остатком, а другая — прочно связана с фениловым остатком. Одной сульфгидрильной группой зофеноприлат связывается с активным центром АПФ, тогда как вторая остается свободной. Наличием двух сульфгидрильных групп объясняется, почему антиокислительные свойства зофеноприла более выражены, чем у кап-

**Таблица 1**

**Основные физиологические эффекты АТ II, которые опосредуются АТ1-ангиотензиновыми рецепторами**

- Вазоконстрикция периферических (системных) артерий, а значит, увеличение общего периферического сопротивления, повышение артериального давления и посленагрузки на ЛЖ.
- Вазоконстрикция эфферентных артериол почечных клубочков (а значит, повышение гидравлического давления).
- Реабсорбция натрия, воды и бикарбоната в проксимальных почечных канальцах стимуляция аммионогенеза и глюконеогенеза в почечных канальцах.
- Синтез и секреция альдостерона и адреналина в надпочечниках\*.
- Гипертрофия КМЦ; развитие миокардиофиброза; синтез коллагена.
- Пролиферация и миграция эндотелиальных и гладкомышечных клеток, а также фибробластов в сосудистой стенке и мезангиальных клеток в почечных клубочках.
- Высвобождение ЭТ-1 и ингибитора активатора плазминогена 1-го и 2-го типов\*\*.
- Высвобождение норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервов (пресинаптические АТ<sub>1</sub>-рецепторы).
- Повышение активности центрального звена симпатической нервной системы.
- Снижение тонуса блуждающего нерва.
- Цитотоксическое действие на миокард и в частности, уменьшение образования супероксид-аниона, который может инактивировать NO, повреждать клеточные мембраны и окислять липиды, усиливая их атерогенный потенциал.

Примечание: \* — секреция альдостерона, дипсогенное действие и некоторые другие эффекты, возможно, в действительности являются эффектами не АТ II, но АТ III, которые опосредуются АТ<sub>3</sub> рецепторами. Поэтому эти эффекты не ослабляются блокаторами АТ<sub>1</sub> рецепторов; \*\* — секреция ЭТ-1 и ингибитора активатора плазминогена 1 типа может не снижаться при лечении блокаторами АТ<sub>1</sub> рецепторов, поскольку они являются эффектами ангиотензина IV и опосредуются АТ<sub>4</sub>-рецепторами.

Основные физиологические эффекты брадикинина и других кининов, опосредуемые  
V<sub>2</sub>-брадикининовыми рецепторами

- Артериальная вазодилатация, т.к. дилатация КА и эфферентных артериол почечных клубочков.
- Повышение сосудистой проницаемости.
- Веноконстрикция
- Кардиопротективное действие антиишемические эффекты, увеличение коронарного кровотока, улучшение коронарного резерва, ограничение размеров инфаркта миокарда (ИМ), ослабление “оглушенности” миокарда и др.
- Цитопротекция в условиях гипоксии, ишемии анафилаксии, кардиopleгии и др.
- Новообразование капилляров (неоангиогенез).
- Высвобождение из эндотелиальных клеток простагландина I<sub>2</sub> (простациклина), NO, эндотелиального фактора гиперполяризации и тканевого активатора плазминогена (ТАП).
- Усиление фибринолитической активности крови за счет увеличения высвобождения ТАП.
- Улучшение метаболизма глюкозы: уменьшение высвобождения глюкозы из печени, усиление захвата ее периферическими тканями и ускорение окисления.
- Антитрофические (антипролиферативные, антифибротические) эффекты.
- Стимуляция высвобождения субстанции P, простагландина E<sub>2</sub>, ацетилхолина, гистамина и других биологически активных веществ.
- Торможение высвобождения норадреналина (норэпинефрина) из окончаний симпатических нервных волокон и секреции катехоламинов из надпочечников.

топрила, не говоря уже о других несульфгидрильных ИАПФ.

Во-вторых, каптоприл обладает довольно низкой липофильностью, между тем как зофеноприл отличается высокой липофильностью, благодаря которой он легко проникает в органы и ткани и может оказывать органопротективное действие в результате торможения активности тканевых РАС и потенцирования активности ККС. Индекс липофильности зофеноприла составляет 3,5 и свидетельствует о том, что он более липофилен, чем большинство других ИАПФ, за исключением фозиноприла и трандолаприла (таблица 3).

После метаболической трансформации липофильность зофеноприла, как и других ИАПФ, уменьшается. Тем не менее, активный диацидный метаболит зофеноприла – зофеноприлат – по липофильности превосходит каптоприл, лизиноприл, эналаприлат, хотя уступает фозиноприлату и трандолаприлату.

Таблица 3

Индекс липофильности активных форм различных ИАПФ

ИАПФ/активный метаболит	Индекс липофильности
Фозиноприл	≈ 500
Фозиноприлат	0,33
Зофеноприл	3,5
Зофеноприлат	0,22
Трандолаприл	1,49
Трандолаприлат	1,46
Рамиприл	1,12
Рамиприлат	0,011
Эналаприл	0,07
Эналаприлат	<0,001
Каптоприл	0,004
Лизиноприл	<0,001

В-третьих, каптоприл в 6–10 раз менее эффективно тормозит активность АПФ, чем зофеноприл (зофеноприлат). К тому же, его действие непродолжительно, поэтому каптоприл необходимо назначать 3 раза в сутки, что в реальной клинической практике не всегда возможно. А это значит, каптоприл не находится в организме в течение всех суток, что необходимо для подавления активности АПФ в крови и тканях. Напротив, действие зофеноприла при приеме 1 раз в сутки сохраняется до 24 часов.

**Особые кардиопротективные свойства сульфгидрильных ИАПФ**

Периоды полужизни каптоприла и зофеноприла в плазме крови довольно короткие и не превышают 6 часов. Однако их тормозящее действие на активность АПФ в органах и тканях продолжается значительно более длительное время. В стенке аорты зофеноприл, рамиприл и лизиноприл тормозят активность АПФ в течение > 2–3 суток, что соответствует длительному антигипертензивному действию этих ИАПФ. Тормозящее действие каптоприла, фозиноприла и эналаприла на АПФ в аорте менее продолжительное и продолжается ~ 1 сутки [1,2].

Зофеноприл (Зокардис®) выделяется среди других ИАПФ более выраженным и длительным торможением активности АПФ в сердце. Его тормозящая активность в отношении АПФ сердца в 200 раз превосходит активность рамиприла и в 1500 раз активность эналаприла. Через 4 часа после приема per os зофеноприл вызывает значительное (на 70–90 %) снижение активности АПФ в сердце, причем этом эффект сохраняется в течение 24 часов. Действие каптоприла на активность АПФ в сердце менее выражено и длительно, чем действие зофеноприла. Однако через 8 часов после приема per os тормозящее действие каптоприла все-таки более выражено, чем у лизиноприла, рамиприла

Таблица 4

Относительное распределение ИАПФ и их активных метаболитов в сердечной ткани крысы

ИАПФ	Эффективность захвата		Относительный захват <sup>2</sup>	Относительный % гидролиза пролекарства в сердце <sup>3</sup>
	Свободный ингибитор	Пролекарство <sup>1</sup>		
Фозиноприл	100	9,2	9,2	0,9
Зофеноприл	61	310	510	100
Каптоприл	15			
Лизиноприл	6,9			
Эналаприл	6,5	0,2	3,1	0,2
Рамиприл	2,2	1,5	68	4,4

Примечание: <sup>1</sup>результаты выражены в %, причем данные по фозиноприлату приняты за 100 %; <sup>2</sup>пролекарство в сравнении со свободным ИАПФ (%); <sup>3</sup>после 2 часов инкубации с сердечной тканью.

и эналаприла. Через 24 часа после приема зофеноприла рег ос активность АПФ в сердце остается значительно пониженной, тогда как после приема других ИАПФ его активность к этому времени возвращается к исходному уровню или несколько превышает его [5–9]. Следовательно, зофеноприл – единственный из доступных ИАПФ, который значительно подавляет активность АПФ в сердце в течение > 24 часов.

В сердце накапливается как зофеноприл, так и зофеноприлат (таблица 4).

Накопление наиболее липофильного ИАПФ фозиноприла в сердце примерно в 1,5 раза больше, чем накопление зофеноприла. Иное дело активные диацидные метаболиты этих ИАПФ: захват зофеноприлата сердечной мышцей более чем в 30 раз превышает захват фозиноприлата, не говоря уже о других активных метаболитах других ИАПФ (таблица 4).

Предполагают, что избирательное накопление зофеноприлата в сердце связано с тем, что в отличие от рамиприла и фозиноприла гидролиз зофеноприла с образованием активного метаболита может происходить в сердечной ткани крысы. Так или иначе, но после назначения зофеноприла (зофеноприлата) активность сердечной АПФ снижается в значительно большей степени, чем после назначения фозиноприла (фозиноприлата), рамиприла (рамиприлата) и других доступных ИАПФ. Это означает, что в отличие от всех доступных ИАПФ зофеноприл (вернее, зофеноприлат) способен тормозить не только активность циркулирующей и тканевых РАС, но и действовать на внутриклеточном уровне и в частности внутри кардиомиоцитов (КМЦ). Клиническое значение внутриклеточных эффектов зофеноприла требует дальнейшего изучения.

Считают, что значительное накопление зофеноприла (зофеноприлата) в сердце, наряду с его высокой антиокислительной активностью, связанной с наличием в его молекуле двух сульфгидрильных групп, лежит в основе кардиопротективного действия этого ИАПФ, которое обнаружено в экспери-

ментальных исследованиях, а также в некоторых клинических наблюдениях.

Выраженное кардиопротективное действие зофеноприла было продемонстрировано на моделях ишемического-реперфузионного повреждения сердца. В этих исследованиях сравнивались эффекты зофеноприла с эффектами каптоприла, рамиприла, фозиноприла и эналаприла [7–15]. В эксперименте установлено, что зофеноприл в большей степени, чем каптоприл, ослабляет повреждение миокарда и нарушения его сократительной функции в условиях ишемии-реперфузии. Это проявляется в уменьшении высвобождения креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, более быстром восстановлении сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) и увеличении коронарного кровотока [9,10]. Зофеноприл также ослабляет реперфузионное повреждение эндотелия коронарных артерий (КА), что проявляется быстрым восстановлением коронарного кровотока во время реперфузии. Все эти кардио- и вазопротективные эффекты наблюдаются при назначении зофеноприла и в меньшей степени каптоприла, но не при назначении рамиприла, фозиноприла или эналаприла. Только зофеноприл и каптоприл усиливают расслабление ЛЖ на модели изолированного работающего сердца морской свинки. Этот эффект не наблюдается при назначении лизиноприла и квинаприла [13].

На модели ишемического-реперфузионного повреждения сердца показано, что зофеноприл и каптоприл (но не фозиноприл!) подавляют перекисное окисление липидов и уменьшают содержание неэстерифицированных кислот в мембранах КМЦ, что можно объяснить лишь высокой антиокислительной активностью сульфгидрильных ИАПФ [10].

Зофеноприл защищает эндотелий сосудов от ишемического повреждения, тормозит апоптоз эндотелиальных клеток коронарного русла, а также способствует их митозу, пролиферации под влиянием эндотелиального фактора роста. Зофеноприл также вызывает новообразование капилляров (ангиогенез), что объясняют его влиянием на проли-

ферацию эндотелиальных клеток или торможением их апоптоза [4,14,15].

Кардиопротективное действие зофеноприла связано не только с его антиокислительной активностью, но и со способностью активировать аденозинтрифосфат(АТФ)-зависимые калиевые каналы и тормозить активность внутрисердечной РАС. Ведь, помимо прочего, зофеноприл открывает АТФ-зависимые калиевые каналы, что является одним из механизмов кардиопротекции. В экспериментальных исследованиях показано, что зофеноприлат предотвращает апоптоз эндотелиальных клеток и вызывает ангиогенез КА. На модели гипертрофии ЛЖ продемонстрирована способность зофеноприла уменьшать образование коллагена и развитие фиброза в миокарде ЛЖ [6,7,14].

Таким образом, в экспериментальных исследованиях кардиопротективные эффекты наблюдались лишь при назначении сульфгидрильных ИАПФ, тогда как нессульфгидрильные препараты были неэффективными.

В ишемизированном миокарде сульфгидрильные ИАПФ зофеноприл и каптоприл (в отличие от нессульфгидрильных препаратов) увеличивают образование простагландинов, которые, как полагают, играют кардиопротективную роль. Этот эффект не зависит ни от торможения активности АПФ, ни от накопления брадикинина, а вероятнее всего, связан с антиокислительной активностью сульфгидрильных ИАПФ. Это предположение подтверждается тем, что кардиопротективное действие эналаприла в условиях ишемии миокарда не проявляется при его совместном назначении с индометацином, а кардиопротективное действие зофеноприла лишь незначительно ослабевает под влиянием индометацина [14,15].

Зофеноприл защищает эндотелий сосудов от ишемического повреждения, тормозит апоптоз эндотелиальных клеток коронарного русла, а также способствует их митозу, пролиферации под влиянием эндотелиального фактора роста. Зофеноприл также вызывает новообразование капилляров (ангиогенез), что объясняют его влиянием на пролиферацию эндотелиальных клеток или торможением их апоптоза [14,15].

Коронарорасширяющее действие сульфгидрильных ИАПФ зофеноприла (зофеноприлата) и каптоприла начинается в течение 5 минут после внутривенного (в/в) введения и не сопровождается увеличением образования простаглицина, причем у зофеноприла оно более выражено, чем у каптоприла. Напротив, действие нессульфгидрильного ИАПФ рамиприла (рамиприлата) начинается только через 30 минут после в/в введения и сопровождается увеличением образования простаглицина. Это дает основание предполагать различия в механизмах коронарорасширяющего действия сульфгидрильных и нессульфгидрильных ИАПФ [10].

Это предположение согласуется с данными экспериментальных исследований, что зофеноприл и каптоприл, но не эналаприл потенцируют коронарорасширяющее действие брадикинина, а также с клиническими наблюдениями о том, что только сульфгидрильные ингибиторы АПФ потенцируют действие нитроглицерина и предотвращают развитие толерантности к нитратам [14,16].

Следовательно, наряду с особым кардиопротективным действием зофеноприл выделяется среди других ИАПФ (включая каптоприл) особым вазопротективным действием — способностью предохранять оксид азота (NO) от инактивации.

Обнаруженные в экспериментах *in vitro* и *in vivo* особые кардиопротективные эффекты зофеноприла — уникальные для класса ИАПФ, были подтверждены в контролируемых исследованиях у человека. В частности, кардиопротективное действие зофеноприла у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), было продемонстрировано в нескольких рандомизированных исследованиях, выполненных в рамках научно-исследовательской программы SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) [17]. В частности, в плацебо-контролируемом исследовании SMILE-1 снижение ранней смертности больных ОИМ при лечении зофеноприлом было значительно больше, чем при лечении каптоприлом или лизиноприлом, причем имелась прямая зависимость между клиническим эффектом этих ИАПФ и их способностью тормозить активность АПФ в сердце (рисунок 1).

#### **Особые вазопротективные свойства сульфгидрильных ИАПФ**

Как и другие ИАПФ, зофеноприл ослабляет эндотелиальную дисфункцию, что проявляется усилением вазодилатации в ответ на введение ацетилхолина или брадикинина. В основе этого эффекта, присущего всем ИАПФ, лежит увеличение высвобождения NO, опосредуемое брадикинином, а также уменьшение высвобождения эндотелина-1 (ЭТ-1), опосредуемое АТ II (таблицы 1 и 2).

Как показали специальные исследования, лишь сульфгидрильные ИАПФ зофеноприл и каптоприл потенцируют сосудорасширяющее действие NO, причем как эндогенного, высвобождаемого из эндотелия, так и экзогенного, который высвобождается, например, из нитроглицерина. Этот потенцирующий эффект связывают с наличием антиокислительных свойств сульфгидрильных ИАПФ, которые нейтрализуют свободные радикалы кислорода и супероксид-анион, которые инактивируют NO [15,16].

Следовательно, сульфгидрильные ИАПФ каптоприл и особенно зофеноприл выделяются среди доступных ИАПФ особым вазопротективным действием — способностью предохранять NO от инактивации и тем самым усиливать его сосудорасширяющее действие.

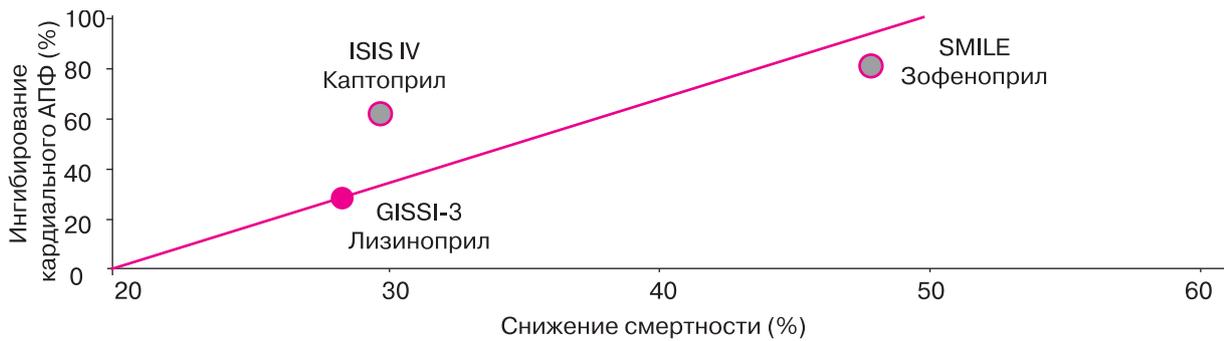


Рис. 1 Корреляция между способностью ИАПФ тормозить активность АПФ в миокарде и снижением ранней смертности при ОИМ [6].

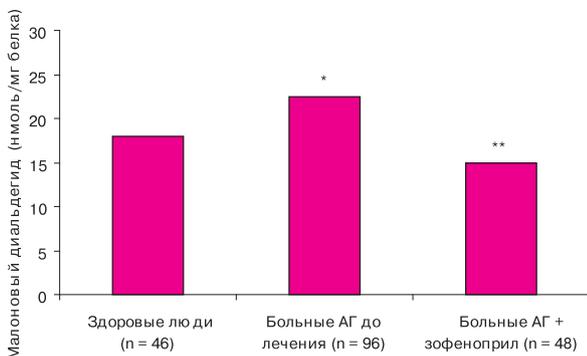
Повышенное содержание свободных радикалов кислорода в крови и артериальной стенке, увеличение образования супероксид-аниона – все это проявления окислительного стресса (ОС) в артериальной стенке, который в настоящее время рассматривается в качестве одного из основных механизмов атерогенеза. Сульфгидрильные ИАПФ более эффективно подавляют ОС, чем несulfгидрильные препараты. В частности, в эксперименте показано, что зофеноприл уменьшает ОС в эндотелиальных клетках аорты [18]. В культуре ткани зофеноприл предотвращал гибель эндотелиальных клеток, вызываемую свободными радикалами [19]. При назначении в эквивалентных дозах зофеноприл значительно более эффективен в ослаблении ОС, чем каптоприл. Это можно объяснить более высокой липофильностью зофеноприла и наличием у него двух сульфгидрильных групп.

Антиокислительная активность зофеноприла, впервые выявленная в экспериментальных исследованиях, имеет важное клиническое значение. Недавно это было продемонстрировано на больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ); было обнаружено, что у нелеченых больных эссенциальной АГ атерогенные липопротеиды низкой плотности (ЛНП) более легко окисляются, а системный ОС более выражен, чем у здоровых людей (рисунки 2 и 3). Известно, что окисленные ЛНП

обладают более выраженной атерогенной активностью, чем неокисленные; кроме того, у больных эссенциальной АГ более выражен системный ОС по сравнению со здоровыми людьми [8].

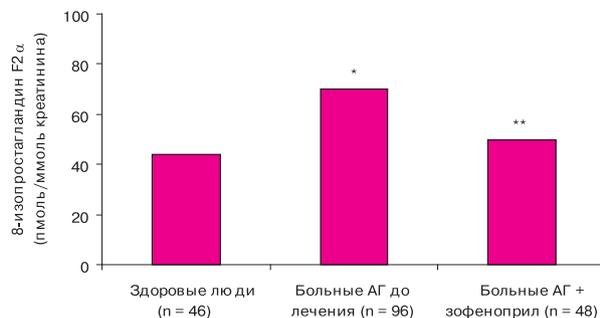
12-недельная терапия зофеноприлом (в дозе 15–30 мг/сут.) приводит к значительному уменьшению способности ЛНП к окислению и выраженности ОС у больных эссенциальной АГ (рисунки 2 и 3). Интересно, что способность ЛНП окисляться и выраженность ОС у больных эссенциальной АГ не изменялись при лечении несulfгидрильным ИАПФ эналаприлом [8].

Антиокислительные эффекты зофеноприла лежат в основе его антиатерогенного действия, наличие которого доказано в опытах на модели атеросклероза. В частности, на модели спонтанного развития атеросклероза с дефектом гена апопротеина Е показано, что назначение сульфгидрильных ИАПФ каптоприла и особенно зофеноприла в течение > 7 месяцев значительно уменьшает степень атеросклеротического поражения аорты и выраженность ОС, в то время как назначение эналаприла не оказывает никакого антиатерогенного действия [20,21]. Общая площадь атеросклеротического поражения аорты, леченных зофеноприлом, была на 78–89 % ( $p < 0,0001$ ) меньше, чем у получавших плацебо (в зависимости от дозы ИАПФ). Каптоприл уменьшил общую площадь атеросклеротического поражения аорты в среднем на 52



Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми людьми; † –  $p < 0,05$  по сравнению с больными АГ до лечения.

Рис. 2 Влияние зофеноприла (15–30 мг/сут.) на окисляемость ЛНП, измеряемую *in vitro* по образованию малонового диальдегида в присутствии ЛНП.



Примечание: \* –  $p < 0,01$  по сравнению со здоровыми людьми; † –  $p < 0,03$  по сравнению с больными АГ до лечения.

Рис. 3 Влияние зофеноприла (15–30 мг/сут.) на системный ОС, о котором судили по плазменным уровням 8-изопроостагладина-F2α (изопростанов).

Возможные антиишемические эффекты зофеноприла и других ИАПФ

Эффект	Зофеноприл	Каптоприл	Эналаприл	Лизиноприл	Рамиприл
↓ АД	+	+	+	+	+
↓ АТ II	+	+	+	+	+
↑ Парасимпатический эффект	+	+	+	+	+
↑ Уровни кининов	+	+	+	+	+
↑ Связывание с сердечным АПФ	+++	++	+	+	+
↑ Периферическая вазодилатация	++	++	+	+	+
↑ Коронарный кровоток	+++	++	+	+	+
Антиокислительная активность	+++	++	+	+	+
↓ Реперфузионное повреждение миокарда	+++	++	+	+	+
↑ Эндотелий-зависимая вазодилатация	+++	++	+	+	+
Антиатеросклеротическое действие	+++	++	0	?	+
↑ Эффект нитратов на коронарный кровоток	++	++	+	+	+
↑ Активность АПФ-зависимых калиевых каналов	++	0	?	?	?

Примечание: (+, ++, +++) – степень выраженности эффекта; (0) – эффект отсутствует; (?) – нет данных в литературе; АД – артериальное давление

% по сравнению с плацебо ( $p < 0,01$ ), однако он использовался в 100 раз более высокой дозе, чем зофеноприл. Эналаприл не оказал никакого влияния на атерогенез.

Одновременно зофеноприл значительно уменьшал содержание окисленных и нативных ЛНП и число пенистых клеток, происходящих из макрофагов, в стенке аорты по сравнению с плацебо и с каптоприлом и эналаприлом.

Следовательно, как показано на модели спонтанного развития атеросклероза, антиатеросклеротическое действие зофеноприла зависело от дозы препарата, было гораздо большим, чем у каптоприла, и связано с его более высокой антиокислительной активностью. Неэффективность эналаприла в защите от атеросклероза объясняют отсутствием в его молекуле сульфгидрильной группы.

Специальные исследования с культурой эндотелиальных клеток показали, что в основе различий в антиатерогенной эффективности зофеноприла и каптоприла лежат различия в степени ан-

тиокислительной активности этих сульфгидрильных ИАПФ. Среди свободных радикалов кислорода гидроксильные радикалы оказывают более выраженное повреждающее действие на клетки, чем супероксид-анион. По сравнению с каптоприлом зофеноприл более эффективно инактивирует как супероксид-анион, так и гидроксильные радикалы [7].

Таким образом, наряду с присущими всем ИАПФ фармакологическими эффектами, связанными с модуляцией активности РАС и ККС, каптоприл (Капотен) и особенно зофеноприл (Зокардис®) обладают особыми кардио- и вазопротективными эффектами, которые обусловлены присутствием в их молекулах сульфгидрильных групп (таблица 5). Благодаря этим особым органопротективным эффектам сульфгидрильные ИАПФ и в особенности зофеноприл (Зокардис®) могут считаться препаратами первого ряда для лечения ОИМ и других форм ишемической болезни сердца, а также АГ и сахарного диабета, в патогенезе которых важную роль играет ОС.

## Литература

- Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. 3th edition. New York 1999.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Москва 1998.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. 2-е издание. Москва 2007.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Скавронская Т.В. и др. Зофеноприл – кардиопротективный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии. РКЖ 2006; 1: 87–94.
- Cushman DW, Wang FL, Fung WC, 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; 28 (Suppl. 2): 115S-31.
- Cushman DW, Wang FL, Fung WC, et al. Differentiation of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors by selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. Am J Hypertens 1989; 2(4): 294–306.
- Subissi A, Evangelista E, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: An angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. Cardiovascular Drug Reviews 1999; 17: 115–33.
- Napoli C, Sica V, de Nigris F, et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. Am Heart J 2004; 148: e5 (K1–7).
- Grover GI, Slep PG, Dzwonczyk S, et al. Effects of different angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic isolated rat hearts: relationship between cardiac ACE inhibition and cardioprotection. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 18(4): 478–86.
- Liu X, Engelman RM, Rousou JA, et al. Attenuation of myocardial reperfusion injury by sulphydryl-contained angiotensin con-

- verting enzyme inhibitors. *Cardiovasc Drug Ther* 1992; 6: 437–43.
11. 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.
  12. Porzyklenk K, Kloner RA. Angiotensin converting enzyme inhibitors improve contractile function of stunned myocardium by different mechanisms of action. *Am Heart J* 1991; 121(5): 1315–30.
  13. Anning PB, Crocotta-Mason RM, Lewis MJ. Effects of sulphydryl- and non-sulphydryl-contained ACE-inhibitors on left ventricular relaxation in isolated guinea heart. *Endothelium* 1997; 5(4): 265–75.
  14. Borghi C, Ambrosioni E. The role of zofenopril in the treatment of cardiovascular diseases. Milano 2001.
  15. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E. A review of the angiotensin converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(9): 1965–77.
  16. van Gilst WH, de Graeff PA, de Leeuw MJ, et al. Converting enzyme inhibitors and the role of sulphydryl group in the potentiation of exo- and endogenous nitrovasodilators. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 429–36.
  17. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, et al. for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) study investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80–5.
  18. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482(1–3): 95–9.
  19. Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril. *J Int Med Res* 2005; 33(1): 42–54.
  20. de Negris F, D'Armiento FP, Casini A, et al. Chronic treatment with sulphydryl angiotensin converting enzyme inhibitors reduce 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: 107–15.
  21. Evangelista E. Антиатеросклеротическое действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. *Cons Med* 2007; 5: 24–6.

Поступила 07/12–2007