

ВЫБОР КОМБИНАЦИИ ЗОФЕНОПРИЛА И ГИДРОХЛОРОТИАЗИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Н.А. Джаиани*

Московский Государственный медико-стоматологический университет.
127473, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1

Выбор комбинации зофеноприла и гидрохлоротиазида при лечении артериальной гипертензии

Н.А. Джаиани*

Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Рассматриваются вопросы антигипертензивной терапии с учетом настоящей эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии. Среди антигипертензивных препаратов особое место занимают ингибиторы АПФ. Обсуждаются преимущества и доказательная база представителя ингибиторов АПФ зофеноприла. Особое внимание уделяется комбинированной антигипертензивной терапии, в частности комбинации зофеноприла и гидрохлоротиазида.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, зофеноприл, гидрохлоротиазид.

РФК 2011;7(5):613-619

Choice of zofenopril and hydrochlorothiazide combination in the treatment of arterial hypertension

N.A. Dzhaiani*

Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Problems of antihypertensive therapy are discussed in the light of the present epidemiological situation with arterial hypertension. ACE inhibitors have a special place among the antihypertensive drugs. Advantages and evidence base of ACE inhibitors representative — zofenopril highlighted. Special attention is given to combined antihypertensive therapy, particularly combination of zofenopril and hydrochlorothiazide.

Key words: arterial hypertension, combined therapy, zofenopril, hydrochlorothiazide.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):613-619

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doctorni@yandex.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается самым распространенным и социально значимым сердечно-сосудистым заболеванием и одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения во всем мире. По данным статистики, в 2000 г. АГ зарегистрировано у 26,4% взрослого населения мира, что соответствует 972 миллион человек. А к 2025 г. ожидается рост этого показателя до 29,2% [1]. Данные отечественных эпидемиологических исследований, в том числе ЭПОХА-АГ, показали, что стабильно повышенное артериальное давление (АД) имеют до 40% взрослого населения России [2] и по этому показателю АГ опережает все другие болезни системы кровообращения вместе взятые, а Россия — все другие страны. Однако социальная значимость этого заболевания определяется не столько рекордно большой распространенностью, сколько высоким риском развития осложнений АГ, ведущими из которых являются мозговой инсульт и инфаркт миокарда (ИМ). По данным ВОЗ, частота смертельных инсультов в нашей стране достигает в среднем 230 и 140 случаев на каждые 100 тыс мужского и женского населения, соответственно, что ставит Россию на первое место в списке самых неблагополучных по этому показателю стран [3].

Сведения об авторе:

Джаиани Нино Амирановна — д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ

Необходимость антигипертензивной терапии

Распространенность АГ увеличивается с возрастом и превышает 50-60% среди лиц пожилого и старческого возраста. Адекватное снижение АД и жесткий контроль за его уровнем являются важнейшими условиями снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Необходимость длительной, по существу — пожизненной, терапии АГ вне зависимости от стадии и степени тяжести в настоящее время не вызывает сомнений, так как даже при небольшом уменьшении АД можно достигнуть весьма значительного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Мета-анализ 17 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с применением диуретиков и бета-адреноблокаторов у больных АГ показал, что контроль АД приводит к уменьшению риска развития мозгового инсульта на 38%, ИМ — на 16%, хронической сердечной недостаточности — на 52%, сердечно-сосудистой смертности — на 21% [4, 5] (рис. 1).

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [6], величина АД рассматривается как один из компонентов системы стратификации общего (суммарного) сердечно-сосудистого риска. При оценке общего сердечно-сосудистого риска учитывается большое количество переменных, но величина АД является определяющей в силу своей высокой прогностической значимости. При этом уровень АД яв-

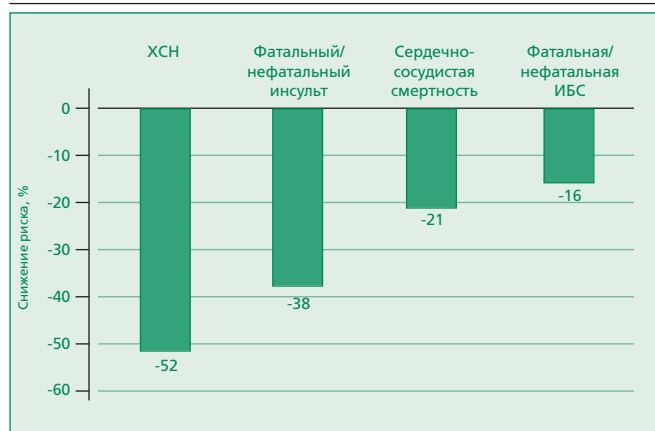


Рисунок 1. Влияние терапии АГ на сердечно-сосудистые события [по 4,5]

ляется наиболее регулируемой переменной в системе стратификации. Таким образом, эффективный контроль АД специалистами во многом определяет успех терапии АГ. Необходимость снижения повышенного АД опирается на огромную доказательную базу и на сегодняшний день не вызывает сомнений. Польза от снижения АД до целевых значений подтверждается как результатами проспективных клинических испытаний, так и реальным увеличением продолжительности жизни взрослого населения США и Западной Европы по мере улучшения популяционного контроля АГ. В частности, мета-анализ 61 проспективного и обсервационного исследования (1 млн пациентов, 12,7 млн. пациенто-лет) показал, что снижение систолического АД всего на 2 мм рт.ст. обеспечивает снижение риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) на 7%, а смерти от мозгового инсульта — на 10%, снижение же АД на 20/10 мм рт.ст. обеспечивает уменьшение сердечно-сосудистой смертности в 2 раза [7].

В вышеуказанных рекомендациях РМОАГ и ВНОК антигипертензивные препараты разделены на основные и дополнительные (табл. 1).

Все основные классы антигипертензивных препаратов одинаково снижают АД. У каждого препарата есть доказанные эффекты и свои противопоказания в определенных клинических ситуациях. Следует отметить, что у большинства пациентов с АГ эффективный контроль АД может быть достигнут только при комбинированной терапии, причем предпочтительны к назначению фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов. Монотерапия антигипертензивными препаратами эффективна не более чем у 30-40% пациентов с АГ мягкой и умеренной формы [8]. В многочисленных исследованиях (ALLHAT, INVEST, ASCOT) продемонстрировано, что доля пациентов, нуждающихся в комбинации ≥ 2 антигипертензивных препаратов для достижения целевого уровня АД независимо от класса применяемого антигипертензивного препарата, составляет более 50% [9-11]. При этом выбор рациональной

Таблица 1. Антигипертензивные препараты (Рекомендации РМОАГ и ВНОК, 2010 г.)

ОСНОВНЫЕ	
Ингибиторы АПФ	
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов	
Диуретики	
Антагонисты кальция	
Бета-адреноблокаторы	
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ	
Прямые ингибиторы ренина	
Альфа-адреноблокаторы	
Агонисты имидазолиновых рецепторов	

комбинации препарата может позволить достичь основной цели антигипертензивной терапии, которую позиционируют все современные стандарты, — снижение суммарного сердечно-сосудистого риска [6].

Недостатки ведения больных АГ обычно ассоциируются с недостаточным лечением в связи с неправильным выбором препарата или дозы, отсутствия синергизма действия при использовании комбинации препаратов и проблем, связанных с приверженностью лечению. Поэтому комбинации препаратов всегда имеют преимущества в сравнении с монотерапией в снижении АД.

Комбинированная антигипертензивная терапия

Более того, некоторые комбинации препаратов не только имеют преимущества в осуществлении контроля за уровнем АД, но и улучшают прогноз у лиц с установленной АГ, которая сочетается с другими заболеваниями.

Таким образом, к преимуществам комбинированной терапии относят [12]:

- влияние препаратов различных классов на разные физиологические системы, вовлеченные в регуляцию АД, потенцирование антигипертензивных эффектов за счет синергизма действия;
- доказанное увеличение числа больных, отвечающих на лечение, до 70-80%;
- нейтрализацию контррегуляторных механизмов, направленных на повышение АД;
- уменьшение количества визитов к врачу;
- возможность более быстрой нормализации АД без увеличения количества побочных эффектов;
- частую потребность в быстром и хорошо переносимом снижении АД и/или достижении низких целевых значений АД в группах высокого риска;
- возможность расширения показаний для назначения;
- ослабление побочных эффектов, поскольку применяют компоненты в более низких дозах.

Поскольку выбор различных антигипертензивных

комбинаций огромен, то основной задачей для врача является выбор наилучшей комбинации с наибольшими доказательствами для оптимального лечения больных АГ. В Российских рекомендациях подчеркивается, что в полной мере преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. Среди многих рациональных комбинаций заслуживают особого внимания некоторые, имеющие преимущества не только в теоретических позициях основного механизма действия, но и в практически доказанной высокой антигипертензивной эффективности. В первую очередь, это комбинация ингибитора АПФ с диуретиком, при которой усиливаются преимущества и нивелируются недостатки. Данная комбинация является наиболее популярной в терапии АГ благодаря высокой гипотензивной эффективности, защите органов-мишеней, хорошей безопасности и переносимости. Препараты потенцируют действие друг друга за счет взаимодополняющего влияния на основные звенья регуляции АД и блокады контррегуляторных механизмов [13]. Снижение объема циркулирующей жидкости вследствие салуретического действия диуретиков приводит к стимуляции ренин-ангиотензиновой системы (РАС), чему противодействует ингибитор АПФ. У пациентов с низкой активностью ренина плазмы ингибиторы АПФ обычно недостаточно эффективны, и добавление диуретика, приводящего к повышению активности РАС, позволяет ингибитору АПФ реализовать свое действие. Это расширяет круг больных, отвечающих на терапию, и целевые уровни АД достигаются более чем у 80% пациентов. Ингибиторы АПФ предотвращают гипокалиемию и уменьшают негативное влияние диуретиков на углеводный, липидный и пуриновый обмен.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Преимущества зофеноприла

Ингибиторы АПФ широко используются в лечении больных АГ, стабильной и острых форм ИБС, хронической сердечной недостаточности.

С момента выхода каптоприла было разработано и выпущено на рынок большое количество ингибиторов АПФ, однако, несмотря на общий механизм действия (подавление АПФ), они имеют значительные различия по следующим показателям:

- а) химическое строение;
- б) функциональная группа (-SH у каптоприла и зофеноприла; -COOH у эналаприла, фосфиновая — у фозиноприла) (табл. 2);
- в) молекула-предшественник, а также фармакодинамические и фармакокинетические свойства.

Ингибиторы АПФ можно также различать по мощности подавления АПФ в различных тканях и органах. Данное свойство имеет большое терапевтическое значе-

Таблица 2. Классификация ингибиторов АПФ по химической структуре

Функциональная группа	Представители
Сульфгидрильная группа	Зофеноприл, каптоприл
Карбоксиалкильная группа	Эналаприл, периндоприл, лизиноприл, квинаприл, рамиприл
Фосфинильная группа	Фозиноприл

ние, поскольку клиническая эффективность этого класса препаратов в значительной мере связана с подавлением АПФ не столько в плазме крови, сколько в тканях-мишенях, в том числе тканях сердца, сосудов, почек.

Последние годы особого внимания заслуживает один из представителей большой группы ингибиторов АПФ — зофеноприл. Молекула-предшественник, кальциевая соль зофеноприла, представляет собой ингибитор АПФ, содержащий сульфгидрильную группу и превращающийся в активную форму, зофеноприлат, путем этерификации. Показано, что превращение зофеноприла в активную форму происходит как в плазме крови, так и в различных тканях, в которых молекула-предшественник полностью и быстро преобразуется в активный ингибитор АПФ [14,15]. Этим зофеноприл отличается от других препаратов того же класса (рамиприл, фозиноприл и эналаприл), активация которых в значительной степени происходит в плазме крови и почках. Важным представляется и то, что зофеноприлат обладает более выраженной липофильностью по сравнению с другими препаратами того же класса (каптоприл, эналаприлат и лизиноприл), благодаря чему зофеноприл легче проникает в ткани организма (табл. 3) [16].

Препарат быстро и практически целиком всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [17]. После приема внутрь пиковая концентрация зофеноприла в плазме крови достигается через 1,19 ч. Для препарата характерен быстрый фармакологический эффект: уже через час после приема внутрь он практически полностью ингибирует циркулирующий АПФ [18].

Таблица 3. Классификация ингибиторов АПФ по степени липофильности

Класс	Характеристика (представители)
Класс I	Липофильные лекарства (каптоприл)
Класс II	Липофильные пролекарства
Подкласс IIA	Активные метаболиты выводятся преимущественно через почки (эналаприл, квинаприл, периндоприл, целазаприл)
Подкласс IIB	Активные метаболиты имеют два основных пути элиминации (зофеноприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл, мозексиприл)
Класс III	Гидрофильные лекарства (лизиноприл)

Несмотря на то, что период полувыведения зофеноприла составляет примерно 5,5 ч, его фармакологическое действие сохраняется существенно более длительное время. Так, исследования показали, что через 24 и 36 ч после однократного приема внутрь активность АПФ остается сниженной на 74% и 56%, соответственно [18,19]. Выгодным является применение зофеноприла при хронической почечной недостаточности и у больных с заболеваниями печени ввиду того, что препарат имеет двойной путь элиминации: выводится из организма как с мочой (на 60%), так и с желчью и калом (примерно на 36%) [19]. Для зофеноприла характерен хороший профиль переносимости, не отличающийся по характеру и частоте возникновения побочных эффектов от других ингибиторов АПФ [20].

Наличие сульфгидрильной группы в структуре молекулы зофеноприла ведет к способности средства противодействовать окислительному стрессу, элиминации активных форм кислорода и других свободных радикалов, стимулировать синтез простагландинов. При сравнении с другим ингибитором АПФ, имеющим в своем составе сульфгидрильную группу (каптоприл), было показано, что ингибирующее действие зофеноприлата на АПФ было в 3-10 раз мощнее аналогичного эффекта каптоприла. Кроме того, активность АПФ в миокарде в экспериментальной модели через 24 ч после приема зофеноприла была снижена почти на 50%, тогда как действие рамиприла, фозиноприла и лизиноприла к этому времени уже не определялось [21].

Антиоксидантная активность зофеноприла изучена в различных моделях: нарушенной реперфузии миокарда, ишемии миокарда. Также показано, что на фоне действия данного ингибитора АПФ происходят улучшение сократительной функции ЛЖ, уменьшение электрофизиологической нестабильности, снижение риска фатальных желудочковых тахикардий [22].

Как и другие ингибиторы АПФ, зофеноприл ослабляет эндотелиальную дисфункцию, что проявляется вазодилатацией в ответ на введение ацетилхолина или брадикинина. Однако лишь зофеноприл потенцирует сосудорасширяющее действие оксида азота, причем как эндогенного, высвобождаемого из эндотелия, так и экзогенного, который высвобождается, например, из нитроглицерина. Этот эффект связан с антиоксидантными свойствами сульфгидрильных ингибиторов АПФ, которые нейтрализуют свободные радикалы кислорода и супероксид-анион, инактивирующие оксид азота. Следовательно, зофеноприл потенцирует антиишемическое действие нитровазодилаторов и предотвращает развитие толерантности к нитратам. Таким образом, наряду с особым кардиопротективным действием зофеноприл выделяется среди других ингибиторов АПФ (включая каптоприл) особенным вазопротективным действием — способностью предохранять оксид азота от

инактивации [23,24]. Учитывая, что нарушение эндотелиальной функции, которое проявляется, в частности, пониженным высвобождением оксида азота, играет важную роль в патогенезе как АГ, так и атеросклероза, уникальное оксид азота-сберегающее действие сульфгидрильного ингибитора АПФ зофеноприла делает его препаратом выбора для длительного лечения АГ, а также сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и сахарного диабета. Таким образом, использование зофеноприла является вполне оправданным при сочетании АГ с различными формами ИБС — как острой, так и хронической. К тому же, результаты многих клинических исследований, выполненных ранее, показывают, что при раннем начале терапии ингибиторами АПФ улучшается прогноз выживаемости и предотвращается развитие тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). А отсроченное назначение ингибиторов АПФ безопасно и может улучшать отдаленный прогноз у больных с постинфарктной систолической дисфункцией левого желудочка с клиническими проявлениями сердечной недостаточности или без них.

Зофеноприл исследован у больных ОИМ в программе SMILE. Применение зофеноприла в раннем периоде ОИМ приводило к значимому и достоверному улучшению клинических исходов у пациентов с ИМ передней локализации. Это относилось как к ОИМ с подъемом сегмента ST [25], так и ОИМ без подъема сегмента ST [26]. Благоприятное влияние зофеноприла было продемонстрировано при его сравнении с плацебо, а также с лизиноприлом (исследование SMILE-2) [27]. В исследовании убедительно показан благоприятный профиль безопасности и переносимости зофеноприла. Отменять зофеноприл в связи с развитием побочных эффектов приходилось реже, чем лизиноприл (16,5% против 19,0%). Использование зофеноприла позволяло достоверно уменьшить частоту развития серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ОИМ. Еще более убедительные данные о клинической эффективности зофеноприла были получены в исследовании SMILE-3 [28]. По своему дизайну это было двойное слепое исследование у пациентов с ОИМ и нормальной систолической функцией левого желудочка (ФВ > 40%). В него были включены приблизительно 400 пациентов через шесть нед после тромболитической терапии ОИМ и рандомизированы для лечения зофеноприлом или плацебо в течение шести мес. Основная цель исследования состояла в том, чтобы изучить, снижает ли ингибитор АПФ зофеноприл «общую ишемическую нагрузку» у пациентов с сохраненной систолической функцией левого желудочка после тромболитической терапии ИМ. Общая ишемическая нагрузка, представляющая собой основной показатель, была определена как сочетанное воз-

никновение таких событий, как новые и значительные отклонения на стандартной ЭКГ в 12 отведениях, новые отклонения ST-T при 48-часовом амбулаторном мониторинге ЭКГ, рецидив ИМ, необходимость проведения реваскуляризации вследствие возникновения стенокардии, любые другие клинические симптомы, считавшиеся врачом-исследователем как ишемические. Через 6 мес терапии первичная конечная точка была зарегистрирована у 20,3% пациентов в группе зофеноприла и у 35,9% в группе плацебо ($p=0,001$), хотя не было зарегистрировано межгрупповых различий по показателям АД и функции ЛЖ сердца. Депрессия ST-T при холтеровском мониторинге была зафиксирована у 22,7% больных в группе плацебо и у 10,7% в группе зофеноприла ($p=0,027$). Депрессия ST-T во время теста с физической нагрузкой отмечалась, соответственно, в 14,2% и 26,7% случаев при терапии зофеноприлом и плацебо ($p=0,024$). Кроме того, в группе зофеноприла по сравнению с плацебо достоверно реже развивались приступы стенокардии (4,7% против 14,3%; $p=0,017$), значимая депрессия сегмента ST (14,2% против 26,7%; $p=0,024$), серьезные аритмические эпизоды (3,8% против 10,5%; $p=0,048$) [28].

Следует отметить, что авторами программы SMILE проводился анализ подгруппы пациентов с АГ. Из 1441 пациента в исследовании, которые были осведомлены о контроле их АД, 565 (39,2%) страдали АГ в анамнезе [29]. После 6-нед лечения данной подгруппы зофеноприлом относительный риск смерти или тяжелой хронической сердечной недостаточности был снижен на 40% (отношение рисков [ОР]=0,60; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,45-0,81; $p<0,05$), а риск смерти за год — на 39% (ОР=0,61; 95% ДИ: 0,23-0,89; $p<0,05$). Частота развития хронической сердечной недостаточности легкой и средней степени тяжести в подгруппе с АГ на фоне терапии зофеноприлом была также достоверно ниже (14,1% против 9,4%; $p<0,05$) [29].

Таким образом, в проведенных исследованиях зофеноприл продемонстрировал значимую эффективность при назначении на ранних этапах развития острого ИМ.

Антигипертензивная эффективность и безопасность зофеноприла при мягкой и умеренной формах АГ изучалась в ряде контролируемых исследований [30-34]. Показано, что антигипертензивный эффект зофеноприла увеличивается в диапазоне от 7,5 до 60 мг/сут, причем в дозе выше 15 мг/сут препарат вызывает достоверное снижение диастолического АД по сравнению с плацебо. Антигипертензивный эффект зофеноприла сохраняется в течение 24 ч. Степень снижения диастолического АД через 24 ч после приема препарата в дозе 15 мг, 30 мг и 60 мг составляет в среднем 3,3, 7,2 и 7,9 мм рт.ст., соответственно ($p<0,05$ по сравнению с плацебо). Степень снижения систолического АД через 24 ч после приема препарата в дозе 15 мг, 30 мг и

60 мг составляет в среднем 4,8, 9,1 и 10,2 мм рт.ст., соответственно ($p<0,05$ по сравнению с плацебо) [31,32]. На основании результатов этих исследований была установлена доза зофеноприла для начальной терапии — 30 мг/сут. У пожилых больных или больных с почечной недостаточностью начальная доза зофеноприла составляет 15 мг/сут. При недостаточной антигипертензивной эффективности зофеноприла в дозе 30 мг/сут дозу препарата удваивают или добавляют небольшие дозы тиазидного диуретика. Монотерапия зофеноприлом (30–60 мг/сут) позволяла получить хороший клинический эффект у 55-80% больных с мягкой и умеренной формами АГ. Зофеноприл одинаково эффективен у больных среднего и пожилого возраста [30-34]. Важным достоинством зофеноприла является его способность при приеме один раз в день эффективно и равномерно снижать АД на протяжении 24 ч, не изменяя естественного суточного ритма колебаний АД и предотвращая подъем АД в ранние утренние часы [35].

При длительном назначении зофеноприл, как и другие ингибиторы АПФ, вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных с АГ и уменьшает микроальбуминурию у больных с диабетической нефропатией. В ряде сравнительных исследований показано, что по антигипертензивной эффективности зофеноприл не уступает другим антигипертензивным препаратам, например, диуретику гидрохлортиазиду, бета-адреноблокатору атенололу, антагонисту кальция амлодипину, ингибиторам АПФ эналаприлу и лизиноприлу, а также блокатору AT1-ангиотензиновых рецепторов кандесартану. Более того, обнаружено, что зофеноприл лучше переносится, чем эналаприл, атенолол и амлодипин [33-35]. В частности, в контролируемом исследовании показано, что у больных с мягкой и умеренной формами АГ зофеноприл (30–60 мг/сут) столь же эффективно снижает АД, как и антагонист кальция длительного действия амлодипин (5–10 мг/сут). После 12 нед лечения достаточный антигипертензивный эффект (снижение диастолического АД ниже 90 мм рт.ст.) был достигнут при лечении зофеноприлом у значительно большего числа больных, чем при лечении амлодипином (61% против 45%; $p<0,01$).

Общая частота побочных эффектов между сравниваемыми группами практически не различалась (17% в группе зофеноприла и 21% в группе амлодипина), однако амлодипин чаще приходилось отменять из-за побочных эффектов, чем зофеноприл (8,5% против 1,9%). Наиболее частым побочным эффектом у получавших зофеноприл был кашель (3,4%), а у получавших амлодипин — периферические отеки (11,5%) [34].

Как уже отмечалось, зофеноприл хорошо переносится больными с АГ. В 6-нед плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 211 больных с АГ, побочные эффекты отмечены у 7 (3,3%) больных, у

трех из которых изучавшиеся препараты пришлось отменить (2 больных получали зофеноприл и 1 — плацебо) [33].

Зофеноприл и гидрохлоротиазид: выгодное сотрудничество

Как указывалось ранее, на сегодняшний момент одной из наиболее рациональных комбинаций для лечения АГ является сочетание ингибитора АПФ и диуретика. Диуретик+ингибитор АПФ — высокоэффективная комбинация, обеспечивающая воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия и воды и активацию РАС. Применение в комбинации с зофеноприлом тиазидного диуретика приводит к увеличению антигипертензивного эффекта и снижению риска развития нежелательных реакций. Тиазидные диуретики используются при лечении АГ значительно дольше, чем другие антигипертензивные препараты. Даже в низких дозах диуретики данного ряда обладают достаточно высокой антигипертензивной активностью, которая не уступает таковой бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ. Тиазидные диуретики вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных АГ, причем в этом отношении они не уступают или даже превосходят ингибиторы АПФ. Хорошего антигипертензивного эффекта можно достигнуть при назначении небольших доз диуретиков, которые редко вызывают гипокалиемию и нарушают метаболизм глюкозы и липидов. Сравнительные исследования показали, что антигипертензивная эффективность низких и высоких доз тиазидных диуретиков примерно одинаковая, однако в низких дозах (≤ 25 мг гидрохлоротиазида/день или эквивалентные дозы других препаратов) диуретики гораздо лучше переносятся и не вызывают существенных электролитных расстройств и метаболических нарушений. В настоящее время для длительной терапии рекомендуется использовать лишь низкие дозы тиазидных диуретиков. Инсулинорезистентность развивается чаще при использовании более высоких доз диуретиков и обычно в связи с гипокалиемией. Своевременное выявление гипокалиемии и ее коррекция с помощью добавления ингибитора АПФ позволяют предотвратить развитие инсулинорезистентности при лечении тиазидными диуретиками. Таким образом, наличие сахарного диабета у больных АГ не может служить ограничением для использования тиазидных диуретиков в низких дозах [36].

В настоящее время большая группа комбинированных препаратов пополнилась еще одним представителем — комбинацией ингибитора АПФ зофеноприла с гидрохлоротиазидом — препаратом ЗОКАРДИС® ПЛЮС (Berlin-Chemie AG Menarini Group). Препарат содержит фиксированную комбинацию 30 мг зофеноприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

При изучении антигипертензивной эффективности комбинации зофеноприла и гидрохлоротиазида (ЗОКАРДИС® ПЛЮС) получены весьма позитивные результаты. Следует отметить, что при АГ сочетание зофеноприла с гидрохлоротиазидом является достаточно эффективным и по воздействию на АД превосходит эффект каждого из препаратов по отдельности. Так, в работе G. Parati с соавторами изучалась антигипертензивная активность монотерапии 15, 30 или 60 мг зофеноприла и 12,5 и 25 мг гидрохлоротиазида по сравнению с комбинированной терапией данными препаратами при офисном измерении и в результате суточного мониторирования АД. Исследование включало 353 пациентов с АГ легкой и средней тяжести в возрасте 18-75 лет. Критерием эффективности считалось снижение диастолического АД ниже 90 мм рт.ст. или на ≥ 10 мм рт.ст. Период наблюдения составил 12 нед. Было показано, что комбинированная терапия обладала преимуществом по сравнению с монотерапией исследуемыми препаратами. Причем наиболее эффективной оказалась комбинация 30 мг зофеноприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида и 60 мг зофеноприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида [37].

Фиксированная комбинация зофеноприла 30 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг по сравнению с монотерапией зофеноприлом изучалась также при АГ в сочетании с метаболическим синдромом. В 12-нед международное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование включены 463 пациента с АГ легкой и средней тяжести в возрасте 18-75 лет с диастолическим АД 95-115 мм рт.ст. [38]. После 12-нед слепленной терапии следовал период открытой терапии, составивший 24 нед. Антигипертензивный эффект был достигнут и при применении комбинации препаратов, и при монотерапии зофеноприлом как у больных метаболическим синдромом, так и у пациентов без такового. Но степень снижения диастолического и систолического АД была выше в группе комбинированной терапии зофеноприлом и гидрохлоротиазидом: в группе больных с метаболическим синдромом на $14 \pm 8 / 21 \pm 14$ мм рт.ст., в группе без метаболического синдрома на $15 \pm 7 / 23 \pm 14$ мм рт.ст. При монотерапии зофеноприлом снижение АД составило, соответственно, на $10 \pm 9 / 11 \pm 15$ мм рт.ст. и $12 \pm 10 / 14 \pm 18$ мм рт.ст. Профиль безопасности терапии в группе больных с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома оказался идентичным. Таким образом, терапия фиксированной комбинацией зофеноприла 30 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг показала более выраженный гипотензивный эффект. И, что важно, данный эффект был очевиден в группе больных с метаболическим синдромом, у которых контроль АД является значительно сложным и которые более подвержены риску сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Таким образом, применение комбинации 30 мг зофеноприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида (ЗОКАРДИС® ПЛЮС) при АГ является высокоэффективной и хорошо переносимой. Комбинированное использование этих двух препаратов с синергичным гипотензивным действием позволяет достигать адекватного снижения уровня АД, в том числе и за счет блокады компенсаторных контррегуляторных механизмов. Эффективно

снижая АД, данная терапия не оказывает негативно-го влияния на метаболизм липидов, глюкозы. Наличие в представленной комбинации компонента с особыми кардио- и вазопротективными эффектами, связанными с его антиоксидантными свойствами, делают применение препарата особенно перспективным при лечении АГ у больных в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза и СД.

Литература

- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet* 2005; 365: 217-223.
- Ageev F.T., Fomin I.V., Mareev V.Iu., Belenkov Iu.N. Prevalence of Arterial Hypertension in European Part of Russian Federation. Data From EPOCH Study. *Kardiologiya*. 2004;44(11):50-4. Russian (Ареев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА. *Кардиология* 2004; 11:50-53).
- Shkolnikov V. et al. Changes in life expectancy in Russia in the mid-1900s. *Lancet* 2001; 357: 917-21.
- Moser M., Herbert P.R. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1214-1218.
- Herbert P.R., Moser M., Mayer J. et al. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1993;153:578-581.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Assembly of Experts SCRF, RM-SAH. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7 (6) suppl 2: 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Совет экспертов ВНОК, РМО-АГ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7 (6) приложение 2: 1-32).
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Prospective Studies Collaboration. Agespecific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Karpov Iu.A. Ischemic heart disease combined with hypertension: peculiarities of course and selection of therapy. *Kardiologiya* 2005;45(12):87-92. Russian (Карпов Ю.А. Ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертонией: особенности течения и выбор терапии. *Кардиология* 2005; 12: 93-98).
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981-2997.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805-2816.
- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895-906.
- Zhitnikova L.M. Combination therapy of hypertension: an efficient and convenient. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2011; 19(4): 180-185. Russian (Житникова Л.М. Комбинированная терапия артериальной гипертонии: эффективно и удобно. *Русский медицинский журнал* 2011; 19(4): 180-185).
- Karpov Yu.A. New guidelines for hypertension RMOAG / GFCF in 2010: issues of combination therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2010; 22: 1290. Russian (Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертонии РМОАГ / ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии. *Русский медицинский журнал* 2010; 22: 1290).
- Marzo A., Dal Bo L., Mazzucchelli P. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparative study of zofenopril and enalapril in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 2002;52(4):233-42.
- Morrison R.A., Burkett D.E., Arnold M.E. et al. Sites of first-pass bioactivation (hydrolysis) of orally administered zofenopril calcium in dogs. *Pharm Res* 1991;8(3):370-5.
- Ranadive S.A., Chen A.X., Serajuddin A.T. Relative lipophilicities and structural-pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Pharm Res* 1992;9(11): 1480-6.
- Singhvi S.M., Foley J.E., Willard D.A., Morrison R.A. Disposition of zofenopril calcium in healthy subjects. *J Pharm Sci* 1990;79(11):970-3.
- Marzo A., Dal Bo L., Mazzucchelli P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zofenopril in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 1999;49(12):992-6.
- Singhvi S.M., Foley J.E., Willard D.A., Morrison R.A. Disposition of zofenopril calcium in healthy subjects. *J Pharm Sci* 1990;79(11):970-3.
- Malacco E., Piazza S., Omboni S. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. *Clin Drug Investig* 2005;25(3):175-182.
- Subissi A., Evangelista S., Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev* 1999;17(2): 115-133.
- Tio R., de Langen C., de Graef P. et al. The effects of oral pretreatment with zofenopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, on early reperfusion and subsequent electrophysiologic stability in the pig. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4(31):695-703.
- Preobrazhenskiy D.V., Sidorenko B.A., Skavronskaya T.V., et al. zofenopril — cardioprotective angiotensin-converting enzyme inhibitors: clinical pharmacology and experience with the treatment of hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2006; 1: 87-94. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Скворонская Т.В. и др. Зофеноприл — кардиопротективный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертонии. *Российский кардиологический журнал* 2006; 1: 87-94).
- Preobrazhenskiy D.V., Sidorenko B.A., Skavronskaya T.V. et al. zofenopril — cardioprotective angiotensin-converting enzyme inhibitors: clinical pharmacology and experience with the treatment of hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2006; 1: 87-94. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Скворонская Т.В. и др. Зофеноприл — кардиопротективный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертонии. *Российский кардиологический журнал* 2006; 1: 87-94).
- Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332(2):80-85.
- Borghi C., Bacchelli S., Degli Esposti D. et al. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;152(31):470-477.
- Borghi C., Ambrosioni E. 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.
- Borghi C., Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. *Am Heart J* 2007;153(3):445.e7-14.
- Borghi C., Bacchelli S., Degli Esposti D. et al. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. *Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*. *Am J Hypertens* 1999;12(7):665-672.
- Malacco E., Giusti A., on behalf of the Zofenopril Study Group. Once-daily zofenopril provides 24-hour ambulatory blood pressures control in hypertensive patients aged under 65 years. *Am J Hypertens* 1998; 11(4 part 2): 70.
- Malacco E., Castiglioni G., Corradi L. et al. Dose-response relationship of zofenopril in essential hypertension. *Clin Drug Invest* 2002; 22(1): 9-15.
- Lacourciere Y., Provencher P. Comparative effects of zofenopril and hydrochlorothiazide on office and ambulatory blood pressures in mild to moderate essential hypertension. *Brit J Clin Pharmacol* 1989; 2(11): 861-864.
- Giusti A., Bertolotti M., Llabres S. et al. Comparison of the efficacy of zofenopril or enalapril in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12(4 part 2): 28.
- Giusti A., Bertolotti M., Clark W.I. C. et al. The efficacy and safety of zofenopril compared to amlodipine in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12(4 part 2): 140.
- Borghi C., Bacchelli S., Esposti D.D., Ambrosioni E. A review of the angiotensin converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2004; 5(9): 1965-1977.
- Dzhaiani N.A., Zhironov I.V. Combined antihypertensive drug therapy: what can we do to control blood pressure. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2005; 13(11): 741-747. Russian (Джаиани Н.А., Жиров И.В. Комбинированная антигипертензивная фармакотерапия: что мы можем сделать для контроля артериального давления. *Русский медицинский журнал* 2005; 13(11): 741-747).
- Parati G., Omboni S., Malacco E. Antihypertensive efficacy of zofenopril and hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure. *Blood Pressure* 2006; 15(Suppl 1): 7-17.
- Malacco E., Omboni S. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination for treatment in metabolic syndrom. *Advances in therapy* 2007; 24: 1006-1015.

Поступила 27.09.2011
Принята в печать 04.10.2011