

## УНИКАЛЬНАЯ СУЛЬФИДРИЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА – В ЭТОМ ЛИ СЕКРЕТ КАРДИОПРОТЕКЦИИ?

*Н. В. Ракова*

**Кафедра кардиологии с ФД ФУВ ВолгГМУ**

В середине 70-х гг. прошлого века был синтезирован первый пероральный ингибитор АПФ – каптоприл, и с тех пор число представителей этого класса, используемых в клинической практике, увеличилось до нескольких десятков. Сегодня ингибиторы АПФ широко применяются для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний – от артериальной гипертензии до сердечной недостаточности, они способны как снижать риск развития осложнений артериальной гипертензии, так и улучшать прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца. Механизм действия ингибиторов АПФ одинаков – они способны тормозить активность превращения ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II и тем самым подавлять повышенную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в крови и тканях. Вместе с тем ингибиторы АПФ значительно различаются между собой по химической структуре, мощности, биодоступности, продолжительности действия, способности влиять на тканевую РААС.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – достаточно разнородный с химической точки зрения класс препаратов. При этом, как указано в Европейском консенсусе по клиническому применению иАПФ, все они равноэффективны в лечении пациентов с артериальной гипертензией.

В чём же всё-таки разнородность?

В зависимости от химической структуры части молекулы, связывающейся с АПФ, ингибиторы АПФ могут быть разделены на 3 группы: содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зофеноприл), карбоксильную группу (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, квинаприл, трандолаприл,

спираприл) или фосфинильную группу (фозиноприл).

Карбоксильная группа – это две SH-содержащие молекулы: каптоприл (ингибитор АПФ короткого действия) и препарат пролонгированного действия зофеноприл (зокардис). В отличие от каптоприла, зофеноприл оказывает значительно более длительное 24-часовое действие.

В молекуле подавляющего большинства ингибиторов не содержится сульфгидрильная группа (SH), – наличием которой объясняются такие важные свойства сульфгидрильных ингибиторов АПФ, как высокая антиоксидантная – активность и активация АТФ-зависимых калиевых каналов.

Зофеноприл выделяется среди класса ингибиторов АПФ физико-химическими свойствами, особенностями фармакодинамики и фармакокинетики, из которых наибольшее клиническое значение имеют его высокая липофильность, выраженная антиоксидантная активность, кардиоселективность.

В отличие от каптоприла в молекуле зофеноприла две сульфгидрильные группы, из которых одна образует тиоэфирную связь с бензольным остатком, а другая прочно связана с фениловым остатком. Наличием двух сульфгидрильных групп объясняется мощное антиоксидантное действие препарата. Зофеноприл – это пролекарство.

Зофеноприл, являясь одним из наиболее липофильных ингибиторов АПФ, легко проникает в ткани, что обеспечивает дополнительный [не зависящий от снижения артериального давления – (АД)] органопротективный эффект. При этом особое клиническое значение имеет его выраженная антиоксидантная активность, которую обеспечивают две сульфгидрильные (SH) группы.

С наличием SH-групп связывают также противоишемическое действие препарата и способность восстанавливать сократимость миокарда при реперфузии. Именно SH-группа связывает свободные радикалы, которые в клетке ответственны за процесс ее старения и являются одним из главных повреждающих факторов, ведущих к развитию дисфункции эндотелия сосудов. По образному выражению профессора Ф. Т. Агеева, SH-группа, имеющаяся у зофеноприла, является своеобразным «мусорщиком», ответственным за выведение из клетки свободных радикалов, тем самым обеспечивая антиоксидантный и антиишемический эффект. Кроме того, антиоксидантная сульфгидрильная группа, как показано в ряде исследований, может играть роль в распределении коллагена в процессе гипертрофии миокарда.

После приема внутрь зофеноприл быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (96 %), становится активным после превращения в результате гидролиза (в основном в слизистой оболочке кишечника, а также в печени, легких и плазме крови) в диацидный метаболит – зофеноприлат. Биодоступность зофеноприлата составляет в среднем 78 %, в течение 60 мин после приема внутрь его плазменные концентрации достигают максимума.

Важной отличительной особенностью зофеноприла является двойной путь выведения: около 60 % препарата выводится с мочой, остальная часть (около 40 %) – с желчью и калом.

Зофеноприл выделяется среди других ингибиторов АПФ более выраженным и более длительным торможением активности АПФ в сердце и сосудах, поскольку является одним из наиболее липофильных ингибиторов АПФ. Какое значение имеет высокая липофильность? Благодаря этому свойству препарат легко проникает в органы и ткани, проявляя особое сродство к сердцу и сосудам, и вызывает значительное (на 70–90 %) снижение активности АПФ в сердце через 4 часа после приема препарата внутрь, этот

эффект сохраняется в течение 24 часов. Выраженное и продолжительное ингибирование АПФ в сердце обуславливает длительный антиишемический и кардиопротективный эффект [в том числе регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ)], с накоплением зофеноприлата в сосудах связывают его способность защищать сосудистый эндотелий от повреждения свободными радикалами и уменьшать инактивацию оксида азота. Зофеноприл относится к длительно действующим сульфгидрильным ингибиторам АПФ. Уникальность его молекулы состоит в наличии двух сульфгидрильных групп, из которых одна образует тиоэфирную связь с бензольным остатком, а другая прочно связана с фениловым остатком. Имеет ли это значение в клинической практике? Несомненно. Именно с наличием SH-групп в структуре молекулы зофеноприла связывают его антиоксидантную активность в сердечной ткани – способность противодействовать окислительному стрессу, связывать свободные радикалы, которые являются одним из главных повреждающих факторов, ведущих к развитию дисфункции эндотелия сосудов. Кардиопротективное действие зофеноприла связано не только с его антиоксидантной активностью, но и со способностью активировать АТФ-зависимые калиевые каналы и тормозить активность внутрисердечной РААС. Антиоксидантные свойства сульфгидрильной группы и протективный эффект зофеноприла на эндотелий осуществляются, как было показано в целом ряде экспериментальных исследований, за счет его воздействия на NO: активизируя эндотелиальную NO-синтазу, он более значимо, чем другие ингибиторы АПФ, не имеющие SH-групп в структуре молекулы, подавляет выработку вазоконстрикторных факторов (ингибирует высвобождение эндотелина-1) и молекул адгезии, стимулирует продукцию окиси азота и таким образом уменьшает эндотелиальную дисфункцию.

С выраженным антиоксидантным действием зофеноприла ассоциируется уменьшение повреждения миокарда и быстрое вос-

становление коронарного кровотока в условиях ишемии реперфузии, что проявляется в уменьшении высвобождения креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, более быстрое восстановление сократительной способности левого желудочка. В ишемизированном миокарде зофеноприл увеличивает образование простагландинов, которые, как считается, играют кардиопротективную роль, и этот эффект также, вероятно всего, связан с наличием SH-групп. Учитывая то, что нарушение эндотелиальной функции, которое проявляется в том числе уменьшением высвобождения оксида азота, играет важную роль в патогенезе, как артериальной гипертензии, так и атеросклероза, уникальное NO-сберегающее действие зофеноприла делает его препаратом выбора для длительного лечения АГ, а также сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.

Антигипертензивный эффект зофеноприла хорошо изучен в ходе различных по масштабу международных плацебо-контролируемых и рандомизированных клинических исследований. В целом было выявлено, что при неосложненной мягкой и умеренной АГ зофеноприл в дозе 30–60 мг/сут. обладает сопоставимой эффективностью и переносимостью в сравнении с антигипертензивными препаратами основных классов (гидрохлортиазид, атенолол, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, амлодипин, нифедипин, кандесартан).

В связи с тем, что эссенциальная АГ часто сочетается с другими заболеваниями (прежде всего с ИБС и хронической сердечной недостаточностью), выбор гипотензивного средства должен рассматриваться с учетом его эффективности при этих патологиях.

Как сегодня решается вопрос о назначении ингибиторов АПФ при инфаркте миокарда? С одной стороны, назначение ингибиторов АПФ в первые часы острого ИМ должно быть максимально эффективным с точки зрения уменьшения и предупреждения постинфарктного ремоделирования сердца на наиболее ранних этапах его воз-

никновения. С другой стороны, это может быть опасным в случае нестабильной гемодинамики, когда вазодилататоры из-за снижения АД могут вызвать уменьшение коронарного кровотока и ишемическое повреждение миокарда. Поэтому понятно, что при решении вопроса о целесообразности назначения ингибиторов АПФ в первые часы и дни острого ИМ крайне важно определить у каждого конкретного больного соотношение между возможной пользой от такой терапии и связанным с ней риском, что в реальной клинической практике сделать очень трудно.

Применению зофеноприла при ИМ посвящено значительное количество опубликованных работ. Так, в целом ряде экспериментальных исследований, выполненных на животных, показан благоприятный эффект зофеноприла на коронарный кровоток, а также его способность предотвращать или уменьшать повреждение миокарда, вызванное ишемией и реперфузией, снижать электрическую нестабильность миокарда, а также блокировать ангиотензинзависимое постинфарктное ремоделирование миокарда. Для оценки применения зофеноприла при лечении различных групп пациентов с острым ИМ была проведена крупная исследовательская программа SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation), включающая ряд рандомизированных клинических исследований. Пилотное открытое рандомизированное исследование SMILE было ориентировано на оценку безопасности зофеноприла и включало 204 пациента с острым ИМ, не получавших тромболитической терапии, которым в течение первых 24 часов после начала ИМ был назначен зофеноприл (30 мг два раза в день после периода титрования) или традиционное лечение, не включавшее ингибитор АПФ, период лечения продолжался в течение 12 месяцев после рандомизации. Исследование выявило уменьшение ранней смертности в группе больных, получавших зофеноприл (7,8 против 10,7 % среди получавших плацебо), а также достоверно более редкое возникновение острой

левожелудочковой недостаточности (на 63 %). Не было значимого влияния на показатели АД, что позволило авторам сделать заключение, что терапия зофеноприлом может быть безопасным и эффективным добавлением к любому препарату, рекомендуемому для лечения пациентов с острым ИМ.

В исследовании SMILE-I, крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом, были получены убедительные доказательства значительной пользы от раннего начала терапии ингибиторами АПФ у больных с острым ИМ без клинических проявлений СН. В исследование были включены 1556 больных с ИМ передней стенки ЛЖ, не получавших тромболитической терапии вследствие поздней госпитализации или наличия противопоказаний, которых рандомизировали для получения 7,5 мг 2 раза в день зофеноприла или плацебо в течение 24 ч после развития клинических проявлений ИМ с титрацией дозы по уровню САД (> 100 мм рт. ст.) до максимальной – 30 мг 2 раза в день. Лечение продолжалось в течение 6 недель. Эффективность терапии зофеноприлом оценивали через 6 недель и через 1 год. Анализ результатов исследования показал, что у больных, получавших зофеноприл, в первые 6 недель терапии риск развития первичной конечной точки (общая смертность + развитие тяжелой застойной СН) был ниже на 34 %, чем в группе плацебо, риск смерти от любых причин снизился на 22 %. Показатель ранней смертности в первые 24 часа снизился в группе зофеноприла на 46 %. Через 1 год общая смертность в группе больных, получавших зофеноприл, оставалась на 29 % ниже, чем в контрольной группе.

Таким образом, в результате исследования была подтверждена гипотеза, что применение зофеноприла в течение 24 часов от момента появления симптомов способно улучшить клинический исход пациентов группы высокого риска с ОИМ передней стенки, не получающих тромболитической терапии.

Рандомизированное двойное слепое исследование SMILE-II было проведено для сравнения относительной безопасности и эффективности двух ингибиторов АПФ зофеноприла и лизиноприла у 1024 пациентов с ИМ, получавших тромболитическую терапию в течение 12 часов от появления симптомов. Главной целью было сравнение частоты развития выраженной, связанной с препаратом гипотензии у пациентов, получавших зофеноприл (30–60 мг/дн.) или лизиноприл (5–10 мг/дн.). Результаты исследования показали, что частота развития выраженной лекарственной гипотонии была статистически значимо ниже при лечении зофеноприлом (6,7 против 9,8 %;  $p = 0,048$ ). Результаты исследования SMILE-II показали, что зофеноприл может безопасно назначаться пациентам с острым ИМ, получающим тромболитическую терапию, и что он связан с относительно низким процентом тяжелой гипотензии при соблюдении режима дозирования. Зофеноприл более безопасен, чем лизиноприл, при назначении в первые часы и дни острого ИМ и потому может считаться ингибитором АПФ первого ряда для лечения больных острым ИМ.

Третье многоцентровое клиническое исследование SMILE-ISCHEMIA было посвящено изучению антиишемических свойств зофеноприла у больных, перенесших острый ИМ, получавших тромболитическую терапию и не имеющих нарушений систолической функции ЛЖ через 6 недель после начала заболевания. В исследование были включены 349 пациентов, которым были назначены зофеноприл в дозе 30–60 мг/сут. ( $n = 177$ ) или плацебо ( $n = 172$ ) общей продолжительностью 6 месяцев. Результаты показали, что первичная конечная точка (изменения сегмента ST-T на амбулаторной ЭКГ + новые смещения сегмента ST-T при 48-часовом мониторинге ЭКГ, изменения ЭКГ и/или симптомы стенокардии во время нагрузочного теста + повторный ИМ, необходимость реваскуляризирующих вмешательств в связи со стенокардией или дру-

гие клинические признаки ишемии миокарда за 6 месяцев наблюдения) у больных, получавших зофеноприл, возникала достоверно реже, чем при приеме плацебо (в 20,3 и 35,9 % случаев, соответственно  $p = 0,001$ ). Основные сердечно-сосудистые события были равномерно распределены между обеими группами, с меньшей частотой прогрессирования ХСН в группе зофеноприла. Результаты этого клинического исследования подтверждают гипотезу об антиишемическом кардиопротективном эффекте зофеноприла при назначении пациентам с нормальной функцией ЛЖ после острого ИМ.

Таким образом, данные, полученные у больных острым ИМ в рамках научно-исследовательской программы SMILE, подтвердили результаты экспериментальных исследований о высокой кардиопротективной эффективности зофеноприла. В основе его кардиопротективных эффектов лежат антиоксидантная активность, связанная с наличием сульфгидрильной группы, и способность подавлять активность АПФ не только в крови, но и в сердце и сосудистой стенке.

Еще один вопрос, активно обсуждаемый среди клиницистов, касается степени взаимодействия между ингибиторами АПФ и ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов с ИМ и с застойной СН, поскольку оба класса взаимодействуют простагландин-опосредованными путями. Во многих опубликованных работах предполагается, что клиническая польза от некоторых ингибиторов АПФ может быть значительно снижена сопутствующим применением АСК, а ее применение является обязательным для большинства пациентов с ИБС. Существуют противоречивые доказательства возможного отрицательного взаимовлияния этих препаратов на выживаемость кардиологических пациентов.

В свете дискуссий о потенциально негативном взаимодействии ингибиторов АПФ и АСК большой интерес представляет многоцентровое рандомизированное двойное слепое в параллельных группах исследование

SMILE-IV, которое посвящено оценке влияния 12-месячной терапии зофеноприлом (30 мг дважды в сутки) или рамиприлом (5 мг дважды в сутки) в сочетании с АСК (100 или 325 мг) на систолическую дисфункцию ЛЖ у 771 пациента, перенесших острый ИМ и имеющих клинические или эхокардиографические признаки систолической дисфункции ЛЖ. Результаты показали значительное уменьшение первичной точки (однолетняя сердечно-сосудистая смертность и госпитализация по поводу сердечно-сосудистых причин) в группе с зофеноприлом (на 30 %), в основном за счет уменьшения частоты госпитализации, при этом смертность достоверно не различалась. Авторы делают вывод, что у больных с дисфункцией ЛЖ после острого ИМ эффективность комбинации зофеноприла с АСК была выше по сравнению с комбинацией рамиприла и АСК, что показывает важные клинические аспекты применения ингибиторов АПФ у больных с дисфункцией ЛЖ или явной СН.

Подводя общий итог программы SMILE, можно констатировать, что применение зофеноприла в раннем периоде острого ИМ приводит к значимому и достоверному улучшению клинических исходов, уменьшению частоты развития серьезных сердечно-сосудистых событий. Эффективность и безопасность зофеноприла была продемонстрирована при сравнении его с плацебо, а также с лизиноприлом и рамиприлом. Можно сказать, что результаты проекта SMILE расширяют возможности практикующих врачей по выбору ингибиторов АПФ для лечения больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что именно с сульфгидрильной группой связывают антиоксидантную активность в сердечной ткани – способность противодействовать окислительному стрессу, связывать свободные радикалы, которые являются одним из главных повреждающих факторов, ведущих к развитию дисфункции эндотелия сосудов. Антиоксидантные свойства сульфгидрильной группы и протектив-

ный эффект зофеноприла на эндотелий осуществляются за счет его воздействия на NO: активизируя эндотелиальную NO-синтазу, что более значимо, чем другие ингибиторы АПФ, не имеющие SH-групп в структуре молекулы, подавляет выработку вазоконстрикторных факторов и молекул адгезии, стиму-

лирует продукцию окиси азота и таким образом уменьшает эндотелиальную дисфункцию, что в свою очередь приводит к улучшению прогноза, клинических исходов и уменьшению частоты развития серьезных сердечно-сосудистых событий.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Агеев Ф. Т.* // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 6.
2. *Несукай Е. Г.* // Кардиология. – 2013.
3. *Саблин А. В.* Зачем нужен ещё один ингибитор АПФ? // Кардиология. – 2013.
4. *Subissi A., et al.* // Cardiovascular Drug. Rev. – 1999. – 17.