

# Современные возможности оптимизации лечения больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией при применении зофеноприла

Евдокимова А. Г.\*; Евдокимов В. В., Леоненко Н. В., Сметанин А. В.

Московский государственный медико-стоматологический университет на базе ГКБ №52 г. Москвы.  
Москва, Россия

Большая распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) (82%) и ее инициирующая роль в развитии таких фатальных осложнений, как инфаркт миокарда (ИМ) и сердечная недостаточность создают необходимость выбора оптимального ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), обладающего органопротективным эффектом. В статье представлен литературный обзор эффективности применения SH-содержащего ИАПФ зофеноприла у больных ИБС и АГ для достижения контроля АД и антиангинального эффекта. Приводятся результаты международных исследований SMILE у больных острым ИМ и в постинфарктном периоде. В ходе исследований было показано, что применение зофеноприла приводит

к уменьшению смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений; препарат безопасен при назначении в остром периоде ИМ. У больных с сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ) зофеноприл уменьшал количество аритмий коронарного генеза и приступов стенокардии, повышал толерантность к физической нагрузке. Приведен клинический случай применения зофеноприла в составе комплексной терапии.

**Ключевые слова:** зофеноприл, ИБС, АГ, клинический пример, литературный обзор.

Поступила 03/07-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 85-92

## Modern opportunities for optimising the treatment of patients with coronary heart disease and arterial hypertension: role of zofenopril

Evdokimova A. G.\*; Evdokimov V. V., Leonenko N. V., Smetanin A. V.

Moscow State Medico-Stomatological University, Moscow City Clinical Hospital No. 52. Moscow, Russia

The wide prevalence (82%) of coronary heart disease (CHD) in combination with arterial hypertension (AH), as well as its initiating role in the development of fatal complications, such as myocardial infarction (MI) or heart failure, emphasise the need for the choice of optimal ACE inhibitors with organ-protective characteristics. This paper presents a literature review on the effectiveness of a SH-containing ACE inhibitor zofenopril in patients with CHD and AH, in terms of its anti-anginal and antihypertensive activity. The authors summarise the results of the international SMILE studies which included patients after acute MI. It was demonstrated that zofenopril therapy is associated with reduced

combined incidence of cardiovascular death or cardiovascular hospitalisation, and is also safe in the acute post-MI period. In patients with preserved left ventricular function, zofenopril reduced the incidence of angina attacks and arrhythmias of coronary genesis, as well as improved exercise capacity. A clinical case of zofenopril therapy, as a part of a complex treatment regimen, is also presented.

**Key words:** Zofenopril, coronary heart disease, arterial hypertension, clinical case, literature review.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 85-92

Эффективное лечение стабильной стенокардии (СтС) и артериальной гипертензии (АГ) позволяет существенно снизить риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН), улучшить качество (КЖ) и продолжительность жизни больных с сочетанной патологией.

В 1991г Dzau J и Braunwald E впервые представили картину основных этапов развития сердечно-сосудистого континуума, который начинается с факторов риска (ФР) – АГ, гиперхолестеринемии (ГХС), сахарного диабета (СД), инсулинорезистентности (ИР), курения, приводящих к эндотелиальной дисфункции (ЭД) с патофизиологическими реакциями вначале на клеточном уровне, а затем на полиорганном – с развитием атеросклероза,

ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушений ритма, вплоть до терминального поражения сердца, развитием мозгового инсульта (МИ). Основной причиной развития фатальных осложнений является АГ.

По числу назначений антигипертензивных препаратов (АГП) на первом месте находятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые обладают свойствами, необходимыми при лечении АГ на современном уровне [1]:

- эффективно снижают АД;
- уменьшают поражение органов-мишеней (ПОМ);
- улучшают КЖ;

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: aevdokimova@rambler.ru

Тел.: 961-44-19

[Евдокимова А. Г. (\*контактное лицо) – профессор кафедры терапии №1 ФПДО, Евдокимов В. В. – ассистент кафедры, Леоненко Н. В. – врач функциональной диагностики ГКБ №52 г. Москвы, Сметанин А. В. – старший лаборант кафедры].

- хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных эффектов (ПЭ).

Все ИАПФ, согласно химической классификации, делятся на 3 группы в зависимости от наличия в их молекуле окончания для присоединения к цинк-содержащему рецептору мембраны клетки [2]:

- SH-содержащие ИАПФ: каптоприл, зофеноприл;
- содержащие карбоксильную группу ИАПФ: беназаприл, эналаприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, трандолаприл, спираприл, цилазаприл, лизиноприл;
- содержащие фосфильную группу: фозиноприл.

Точкой приложения ИАПФ является ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) – одно из звеньев ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Основным механизмом действия ИАПФ заключается в блокировании превращения ангиотензина I (АТ I) в АТ II, который является мощным вазоконстриктором, повышает уровень альдостерона, активизирует симпатико-адреналовую систему (САС) и усиливает пролиферацию клеток, поэтому гиперактивность РААС способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы и прогрессированию ее заболеваний (ССЗ), в первую очередь ИБС.

РААС представляет собой циркулирующую (10%) и тканевую (90%) системы. Действие плазменной и тканевой РААС различается. Плазменная система активируется быстро и оказывает кратковременные эффекты. АПФ (тканевое звено РААС) находится во многих клетках: эндотелиальных, нервных (в т.ч. головном мозге), сердечных, эпителии почечных канальцев, семенных придатков и др. Активность тканевых РААС нарастает постепенно и оказывает пролонгированное действие. Установлено, что только липофильные ИАПФ могут контролировать тканевую РААС и вызывать органопротективные эффекты.

Механизм положительного влияния ИАПФ на кровоснабжение миокарда весьма сложен и до конца не изучен. В патогенезе коронарной болезни сердца (КБС) играет важную роль миогенная компрессия субэндокардиальных структур. Установлено, что повышение конечного диастолического давления (КДД) в левом желудочке (ЛЖ) приводит к сдавлению сосудов в субэндокардиальных слоях сердечной стенки, ухудшая кровообращение.

ИАПФ, обладая способностью вызывать артериовенозную вазодилатацию, способствуют устранению гемодинамической перегрузки сердца и снижают давление в желудочках; оказывают непосредственное дилатирующее действие на коронарные артерии (КА) и уменьшают активность САС опосредованно через АТ<sub>1</sub>-рецепторы [3,4].

Доказано, что SH-содержащие ИАПФ способствуют увеличению коронарного кровотока [5].

Оказывается, сульфгидрильные группы связываются в крови с оксидом азота (NO), за счет этого увеличивается период полужизни NO и пролонгируются его эффекты: вазодилатирующий, антиатеросклеротический, антиокислительный, антипролиферативный, антиагрегационный. Подавляются вазоконстрикторные факторы, в первую очередь эндотелин-I (ЭТ-I) и, так называемые, молекулы адгезии. В итоге происходит стимуляция NO и уменьшается ЭД. Наличие SH-группы способствует снижению окислительного стресса (ОС) и торможению атеросклеротического процесса [6,7].

Указанные антиишемические эффекты ИАПФ позволили рекомендовать их больным ИБС.

ИАПФ занимают ведущее место в лечении пациентов не только с АГ, но и с ИБС; целесообразность их назначения базируется на данных доказательной медицины – исследования: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction). Большая распространенность ИБС в сочетании с АГ (82%) (исследование ATP SURVEY – Angina Treatment Patterns) и ее инициирующая роль в развитии таких фатальных осложнений, как острый ИМ (ОИМ) и СН диктуют необходимость выбора оптимального ИАПФ, обладающего не только органопротективным эффектом, но и антитолерантным действием при длительной терапии нитратами.

Примером такого ИАПФ является зофеноприл (Зокардис<sup>®</sup>, Берлин-Хеми/А. Менарини). Зофеноприл – это SH-содержащий препарат, обладающий антиокислительной активностью и высокой липофильностью, способен угнетать как циркулирующий, так и тканевой (в частности, в сердце и сосудах) АПФ. Обладая высокой липофильностью, зофеноприл и его активный метаболит зофеноприлат хорошо проникает в ткани, особенно эффективно захватывается сердцем и сосудами, снижая активность АПФ на 70-90%. При этом эффект сохраняется в течение  $\geq 24$  ч, что значительно превосходит длительность эффекта других ИАПФ в эквивалентных дозах (эналаприл, каптоприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл). Накоплением зофеноприлата в сердце и сосудах объясняют его особые кардио- и вазопротективные действия [8-10].

Благодаря наличию SH-группы зофеноприл восстанавливает сосудистую функцию эндотелия за счет повышения активности NO как эндогенного, так и экзогенного, источником которого являются нитраты. Зофеноприл обладает пролонгированным действием, поэтому только этот препарат в большей степени потенцирует антиишемическое действие органических нитратов и предотвращает развитие резистентности к ним. Длительный прием

препарата приводит к защите эндотелия сосудов от ишемического повреждения, тормозит апоптоз эндотелиальных клеток, способствует митозу и пролиферации под влиянием эндотелиального фактора роста, вызывая новообразование капилляров (ангиогенез). Антиишемические эффекты зофеноприла можно объяснить следующими свойствами:

- уменьшением концентрации АТII, снижением артериального давления (АД) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС);
- снижением реперфузионного повреждения миокарда;
- повышением уровня кининов и парасимпатического тонуса;
- связыванием с сердечным АПФ и торможением активности внутрисердечной РААС, повышением коронарного кровотока;
- эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД);
- повышением эффективности действия нитратов на коронарный кровоток;
- повышением активности АТФ-зависимых калиевых каналов, которое отмечено только у зофеноприла;
- выраженной антиокислительной активностью [11].

По антиишемическому эффекту зофеноприл значительно превышает каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл. Следует отметить, что анализ клинико-фармакологических эффектов достаточно полно описан в периодической печати [12-15].

Зофеноприл успешно зарекомендовал себя в целом ряде клинических испытаний [16-19]. Первый клинический опыт применения зофеноприла у больных ОИМ был получен в пилотном испытании SMILE-P (the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation), в основном направленном на изучение безопасности, выполненном на 200 пациентах с ОИМ, которым не проводился тромболизис [16]. Это исследование продемонстрировало безопасность перорального назначения ИАПФ в острой фазе ИМ. Положительные результаты пилотного испытания SMILE-P сделали возможным проведение более крупных испытаний по оценке влияния зофеноприла на ССЗ и смертность.

Исследование SMILE-I было выполнено с целью изучить эффективность зофеноприла у пациентов с ОИМ. [17,18] Пациенты обоего пола, в возрасте 18–80 лет считались соответствующими критериям включения, если они поступали в отделение неотложной терапии в первые 24 ч от развития типичного синдрома: боли в груди, ассоциируемые с четкими электрокардиографическими (ЭКГ) признаками переднего ИМ, и не подлежали

тромболизису из-за поздней госпитализации или индивидуальных противопоказаний к системному фибринолизу. Частота основных сердечно-сосудистых событий (ССС) – смерть или тяжелая ХСН, через 6 нед. после ИМ достоверно различалась в группах (гр.) плацебо и зофеноприла – 10,6% vs 7,1%, соответственно ( $p=0,018$ ), что приводило к снижению относительного риска на 34% при приеме зофеноприла. Таким образом, терапия зофеноприлом достоверно улучшала как кратко-, так и долгосрочные исходы при начале терапии в первые 24 ч от развития переднего ОИМ и продолжении приема препарата в течение 6 нед.

В исследование SMILE-II вошли 1024 пациента с ИМ, перенесших тромболизис (<12 ч от развития симптомов) [17]. Основной целью было сравнение частоты, связанной с лекарственной терапией тяжелой гипотензии (САД<90 мм рт.ст.) у пациентов, получающих зофеноприл или лизиноприл. Период наблюдения составлял 6 нед. По истечении этого времени общая частота тяжелой гипотензии была несколько ниже в гр. зофеноприла, чем в гр. лизиноприла – 10,9% vs 11,7%, соответственно ( $p=0,38$ ), также как и частота связанной с лекарственной терапией тяжелой гипотензии (первичная конечная точка) – 6,7% vs 9,8%, соответственно ( $p=0,048$ ). Следовательно, зофеноприл и лизиноприл были в достаточной мере безопасными при назначении по схеме титрации дозы пациентам с ОИМ, перенесшим тромболизис, но частота развития гипотоний была меньше при приеме зофеноприла.

Не так давно были представлены результаты испытания SMILE-Ishemia, которое было начато с целью изучения возможной роли зофеноприла как антиишемического препарата [18]. Это многоцентровое исследование выполнялось с участием 349 больных ОИМ и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ > 40%. Основной целью было изучение возможного снижения общего ишемического риска при приеме ИАПФ зофеноприла у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Депрессия ST при амбулаторной записи ЭКГ отмечалась у 10,7% больных в гр. зофеноприла vs 22,2% ( $p=0,027$ ) в гр. плацебо с достоверным уменьшением пиковой депрессии ST и ее средней продолжительности в гр. зофеноприла. Достоверно меньше больных в гр. зофеноприла жаловались на ангинозную боль в груди –4,7% vs 14,3% ( $p=0,024$ ) и аритмии коронарного генеза – 3,8% vs 10,5% ( $p=0,048$ ) при пробе с нагрузкой, с достоверным увеличением времени до появления депрессии ST и уменьшением пиковой депрессии ST. Основные ССС были равномерно распределены между обеими гр., с меньшей частотой прогрессирования ХСН в гр. зофеноприла. Результаты этого клинического испытания поддерживают гипотезу об антиишемическом эффекте зофеноприла при назначении пациентам с нормальной функцией ЛЖ после ОИМ.

Также выполнено исследование SMILE IV, призванное сравнить влияние комбинаций зофеноприла (в дозе 30–60 мг/сут.) с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и рамиприла (в дозе 5–10 мг/сут.) с АСК на течение болезни у пациентов, перенесших ИМ и имеющих сниженную ФВ [19]. Целью этого исследования явилась оценка влияния этих препаратов на показатель летальности и госпитализацию по поводу ССЗ в течение года у больных с дисфункцией ЛЖ после ОИМ. В ходе исследования выявлено, что показатель смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений за год был ниже в гр. зофеноприла, кроме того в этой гр. была выше выживаемость больных с ХСН. Таким образом, зофеноприл оказался эффективнее рамиприла у постинфарктных больных с дисфункцией ЛЖ. Препарат повышает антитромбоцитарную активность АСК, усиливая и другие его эффекты (рисунок 1).

В настоящей публикации приводим клинический пример оптимизации лечения больного стенокардией в сочетании с АГ и применением зофеноприла в комбинированной терапии.

**Больной Т., 56 лет,** поступил в 6 терапевтическое отделение ГКБ №52 с жалобами на приступы давящих болей в груди с иррадиацией в левый локоть, возникающие при нагрузке (ходьба до 150 м, подъем на 1-й этаж), купирующиеся при ее прекращении; сердцебиение, тяжесть в затылочной части головы, больше по утрам, на фоне повышения артериального давления (АД).

**Анамнез.** Впервые отмечено повышение АД в возрасте 48 лет при диспансерном наблюдении – до 145/95 мм рт.ст. Специально не обследовался, не лечился. Регулярную антигипертензивную терапию (АГТ) не получал. Периодически, когда появлялись головные боли, принимал каптоприл по 12,5 мг, адельфан 1 таблетку на прием. С 54 лет стали беспокоить ощущения сдавления и сжимания за грудиной при быстрой ходьбе до 6-9 раз в нед., продолжающиеся не < 2-3 мин и проходящие в покое. Иногда принимал 1 таблетку нитроглицерина, и боли купировались. Последние 2 года стали чаще беспокоить сердцебиения. При обращении к врачу поликлиники по месту жительства констатирован подъем АД до 170/100 мм рт.ст. Был рекомендован прием эналаприла 20 мг/сут., изосорбида динитрата по 20 мг 2 раза в сут., изосорбида динитрата в форме спрея при приступе болей в сердце, атенолол 50 мг/сут. Боли в сердце по частоте и продолжительности уменьшились до 3-4 раз в нед., однако больной отметил нарастание слабости. В течение последних 2 мес. на фоне проводимой терапии вновь участились приступы стенокардии и сердцебиения. Больной поступил в клинику для подбора адекватной терапии.

Отец больного скончался в возрасте 56 лет от ОИМ. Мать страдает гипертонической болезнью (ГБ) и СД типа 2 (СД-2). Из вредных привычек больной отмечает курение (индекс табакокурения 19 пачко-лет).

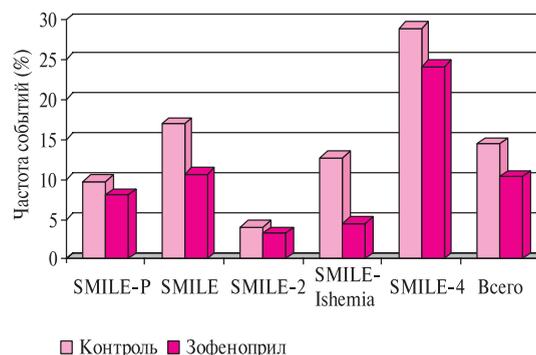


Рис. 1 Частота основных ССС у больных ОИМ на фоне раннего применения зофеноприла и в контроле в проекте SMILE.

**При поступлении.** Состояние средней тяжести. Гиперемия лица. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета. Телосложение правильное. Подкожно-жировая клетчатка выражена умеренно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии. Периферических отеков нет.

Перкуторно над всей поверхностью легких определяется звук с коробочным оттенком, дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, при форсированном выдохе появляются сухие хрипы в небольшом количестве. Число дыханий – 18 в мин.

Живот мягкий, безболезненный. Печень – у края реберной дуги. Симптом Ортнера – отрицательный. Симптом Пастернацкого – отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет. Пульсация на aa. dorsalis pedis несколько снижена. Кожа стоп при пальпации прохладная.

Очаговой симптоматики со стороны центральной нервной системы не отмечается.

**При обследовании.** ЭКГ – ритм синусовый, правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 85 уд/мин. Полугоризонтальное положение электрической оси. PQ – 0,17 с, QRS – 0,92 с, QT – 0,34 с. Признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). Индекс Соколова–Лайона (SV1+RV5)=40 мм (норма <38 мм). Корнельское произведение (R aVL+SV3)×QRS=2547 мм мс (норма <2440 мм мс).

Лабораторные методы исследования: клинические анализы крови и мочи – без патологии.

Динамика основных показателей: общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности (ИА), приведена в таблице 1.

Заключение: дислиппротеидемия (ДЛП) Па тип.

Агрегация тромбоцитов и реология крови представлены в таблице 1.

Заключение: повышение агрегационной активности тромбоцитов и реологических свойств крови.

Эхокардиография (ЭхоКГ) (на приборе VOLUSON 730 EXPERT): толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), ФВ ЛЖ (таблица 1).

Таблица 1

## Динамика основных показателей на фоне терапии у больного Т

Показатель	Исходно	Через 6 мес. терапии
	СМАД	
Среднесуточное АД, мм рт. ст.	155/95	125/76
Среднедневное АД, мм рт. ст.	165/98	135/83
Средненочное АД, мм рт. ст.	145/92	115/62
Временной гипертонический индекс САД/ДАД, %	100/95	25/22
Вариабельность САД/ДАД, мм рт. ст.	18/15	11/9
	ЭхоКГ	
ЛП, см	3,8	3,6
КДР, см	5,6	5,3
КСР, см	4,4	4,2
ТЗСЛЖ, см	1,3 (N=0,6-1,1 см)	1,1
ТМЖП, см	1,4 (N=0,6-1,2 см)	1,2
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	129,2	115,1
Е/А	0,85	1,05
ОПСС, дин×с×см <sup>-5</sup>	1640	1325
ФВ, %	60	63
Диастолическая дисфункция	I типа	Отсутствует
	Липидный профиль	
ОХС, ммоль/л	6,5	4,9
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6	2,6
ТГ, ммоль/л	1,9	1,55
ХС ЛВП, ммоль/л	0,9	1,1
ИА	4,7	3,45
	Агрегация тромбоцитов и реология крови	
Агрегация тромбоцитов:		
Спонтанная, %	23,2	13,5
Индукцированная АДФ, %	46,4	39
Вязкость крови при скорости сдвига: 200 об. с (сП)	5,4	4,9
100 об. с (сП)	5,7	4,8
20 об. с (сП)	8,2	6,5
Вязкость плазмы, сП	1,8	1,4
Индекс агрегации эритроцитов	1,37	1,2
Индекс деформации эритроцитов	1,0	1,3
	Спирометрия	
ОФВ, % от должной величины	69 (N>80%)	75
ОФВ/ЖЕЛ, % от должной величины	78 (N>75%)	80
ЖЕЛ, % от должной величины	78 (N>80%)	84

Примечание: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЛП – левое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов, ФВ – фракция выброса, ОХС – общий холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ИА – индекс атерогенности, АДФ – адениндинфосфат, ОФВ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ЖЕЛ – жизненная емкость легких.

**Заключение:** Уплотнение аорты, створок аортального и митрального клапанов. Полости не расширены, зон гипоконеза нет. Диастолическая дисфункция по 1-му типу.

Суточное мониторирование (СМ) ЭКГ и АД (СМАД) проводилось с использованием осциллометрического метода на приборе CardioTens (Meditech, Венгрия). Определялись количество и продолжительность эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ). В качестве признаков ББИМ использовали подъем или депрессию сегмента ST ишемического типа на  $\geq 1$  мм через 80 мс после точки J продолжительностью  $\geq 1$  мин.

**Заключение:** зарегистрировано за сутки 8 эпизодов ББИМ общей продолжительностью 12 мин. Базисный

ритм синусовый, среднесуточная ЧСС – 84 уд/мин, ЧСС максимальное – 118 уд/мин в 19 ч 30 мин, ЧСС минимальное – 62 уд/мин в 5 ч 30 мин.

СМАД: результаты исследования исходно и через 6 мес. лечения представлены в таблице 1.

**Заключение:** стойкая систолодиастолическая АГ с достаточным снижением АД в ночное время (тип dippers). Вариабельность АД избыточная.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) на спирометре открытого типа SPIRA USB (Англия): жизненная емкость легких (ЖЕЛ); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ); индекс отношения ОФВ1/ЖЕЛ. Тест с сальбутамолом на обратимость обструкции – 10% (отрицательный), при норме прироста ОФВ1 > 15%, или > 200 мл.

Тест с ФН до начала терапии

Шаговый протокол	ST*										
	Время, мм/с	Нагрузка METs	ЧСС, уд/мин	АД, мм рт. ст.	ST V5, мм	P	Y	D	B	R	ES
До	0:12	0	90	135/85	0,6	0	0	0	0	0	0
Нагрузки 1	3:00	50	109	170/100	-0,7	0	0	0	0	0	0
Нагрузки 2	3:14	75	107	170/100	-0,8	0	0	0	0	0	0
STмакс	0:21	25	96	170/100	-1,1	0	0	0	0	0	0
Восстановление	1:00	25	101	165/100	-0,8	0	0	0	0	0	0
Восстановление	2:00	25	88	160/95	-0,5	0	0	0	0	0	0
Восстановление	3:00	25	89	160/90	-0,7	0	0	0	0	0	0
Восстановление	4:00	25	86	150/90	-0,1	0	0	0	0	0	0
Восстановление	5:00	25	95	150/90	-0,1	0	0	0	0	0	0
Восстановление	6:00	25	87	140/90	-0,1	0	0	0	0	0	0
Конец теста	6:55	25	85	140/90	0,1	0	0	0	0	0	0

Примечание: \* – депрессия ST > 1,1 мм.

Заключение: легкие нарушения ФВД по обструктивному типу.

Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахицефальных артерий: стеноз 20-25% в области бифуркации левой общей сонной артерии (ОСА) за счет плоской средней плотности атеросклеротической бляшки (АБ) с гладкой поверхностью. Комплекс интима-медиа (КИМ) справа до 1,3 мм, слева до 1,46 мм (норма до 1,1 мм). Снижение линейной скорости кровотока справа по позвоночной артерии в V2 на 15%, слева – на 30%. Затруднение венозного оттока из полости черепа, больше слева.

Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей: в области подколенной артерии слева и подвздошной артерии справа стенозы до 30-35% за счет плоских средней плотности АБ с гладкой поверхностью.

Проба с физической нагрузкой (ФН) на тредмиле: общий объем выполненной нагрузки 50 Вт за 3 мин 14 с (таблица 2). Проба прекращена из-за развития у больного типичного приступа стенокардии, появления на ЭКГ депрессии сегмента ST > 1 мм на расстоянии 80 мс от точки J, слабости и одышки. Максимальная депрессия сегмента ST во время теста с ФН в V5 – 1,1 мм, в V6 – 1,4 мм (на 21с периода восстановления) горизонтального характера, сопровождающаяся клиникой стенокардии. Период восстановления – 6 мин 55с. Максимальное АД во время теста – 170/100 мм рт. ст. Заключение: проба положительная. Показатели ФН соответствуют III функциональному классу (ФК) стенокардии напряжения согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов.

Тест 6-минутной ходьбы (Т6мх) – 426 м.

На основании жалоб, анамнеза, результатов проведенного клинико-лабораторного и инструментального методов исследования больному установлен диагноз:

Ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения, III ФК, ББИМ. Нарушение кровообращения I стадия ФК I (по NYHA). Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степень АГ, риск очень высокий (4). ДЛП IIa тип. Атеросклероз магистральных артерий головы и сосудов

нижних конечностей. Хроническая обструктивная болезнь легких: преимущественно обструктивный тип, легкое течение (I стадия).

Следует учесть недостатки назначенной терапии на догоспитальном этапе, а именно:

- Назначение β-адреноблокатора (β-АБ) атенолола, который относится к гидрофильным и не оказывает органопротективных эффектов. Кроме того, атенолол не входит в перечень рекомендованных β-АБ для лечения АГ (согласно рекомендациям ВНОК 2010г).
- Проводимая антиангинальная терапия была неадекватной, постоянный непрерывный прием изосорбида динитрата привел к развитию резистентности к нитратам и тахикардии, что, естественно, сопровождалось повышением потребности миокарда в кислороде и учащением приступов стенокардии.
- Больному ИБС не назначена антиагрегантная и гиполипидемическая терапия.

С учетом выявленных обстоятельств больному была предложена коронароангиография (КАГ), однако пациент от исследования отказался. В стационаре больному была подобрана следующая терапия: отказ от курения, гиполипидемическая диета, ограничение соли до 5 г/сут., небиволол (Небилет®) 5 мг/сут., зофеноприл (Зокардис®) 30 мг/сут., изосорбида мононитрат (Моночинкве® ретард) 50 мг/сут., симвастатин 10 мг/сут., Кардиомагнил 75 мг/сут., бронхолитики по требованию (на фоне отмены курения отмечено временное усиление кашля).

На фоне проводимой терапии больной отметил выраженное улучшение самочувствия: боли за грудиной не рецидивировали, сердцебиение не беспокоило, слабость исчезла. АД нормализовалось до 135/80 мм рт. ст., ЧСС – 64 уд/мин.

Через 2 нед. больному было рекомендовано уменьшить дозу нитрата и перейти на Моночинкве® в обычной форме 40 мг/сут., однократно, остальная терапия была оставлена без изменений. Течение ИБС при этом не ухудшилось.

Больной был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями строго продолжительную терапию. Через 1 мес. контрольный визит больного показал, что жалоб на фоне проводимой терапии нет. Состояние удовлетворительное. ЧСС – 65 уд/мин, АД – 135/85 мм рт.ст. Было рекомендовано уменьшение дозы Моночинкве® до 20 мг/сут., остальная терапия прежняя. При контрольном обследовании через 6 мес. на фоне проводимой терапии отмечено улучшение КЖ больного. Боли в сердце возникают крайне редко и только при интенсивной ФН. Толерантность к ФН (ТФН) возросла до 150 Вт, увеличилась дистанция Т6мх до 550 м.

По данным СМ ЭКГ исчезли эпизоды ББИМ. Произошла нормализация показателей суточного контроля АД. Применение препаратов Небилет® и Зокардис® привело к стойкому пролонгированному антигипертензивному эффекту, мягко снизив АД, нормализовав величину и скорость утреннего подъема АД, что способствует снижению степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Отмечена положительная динамика ЭхоКГ-показателей, представленная в таблице 1.

По результатам ЭхоКГ исследования можно констатировать, что у больного ИБС и АГ исходно наблюдались процессы дезадаптивного ремоделирования ЛЖ. Применение препарата Зокардис® привело к уменьшению ГЛЖ, нормализации систолической функции, снижению ОПСС, что снизило сопротивление СВ и облегчило работу сердца.

Контрольное исследование ультразвуковой доплерографии продемонстрировало уменьшение показателя толщины КИМ справа до 1,1 мм, слева до 1,28 мм.

Отмечена положительная динамика в липидном спектре, коагулянтных и реологических свойствах крови.

Больной отмечает хорошую переносимость и стойкий положительный эффект подобранной терапии.

Таким образом, использование в составе комплексной терапии больного ИБС и АГ зофеноприла (Зокардис®) является высокоэффективным способом как антиангинальной, так и регулирующей АД терапии, основанной на доказательной медицине.

## Обсуждение

В данном клиническом наблюдении у больного имело место наличие двух взаимоотягощающих заболеваний, которые диктуют необходимость особых подходов к выбору адекватной терапии. Препаратами выбора при АГ и ИБС на фоне СтС после перенесенного ИМ являются β-АБ и ИАПФ [1]. В тех случаях, когда β-АБ противопоказаны, назначаются препараты второго ряда – пролонгированные антагонисты кальция (АК): верапамил, дилтиазем, амлодипин, лерканидипин и др. и органические нитраты.

В последние годы проведенный мета-анализ международных исследований неоспоримо показал, что ИАПФ обладают высокой эффективностью при

лечении АГ, ИБС и ХСН. Принято считать, что механизм действия ИАПФ одинаков и их действие может рассматриваться в целом как класс-эффект. В то же время ИАПФ по своей химической структуре неоднородны, что и определяет их индивидуальные фармакологические и терапевтические свойства. Почему был выбран и назначен больному ИБС и АГ в сочетании с нарушением липидного обмена, атеросклерозом магистральных артерий зофеноприл (Зокардис®, Берлин-Хеми/А. Менарини), содержащий сульфгидрильную (SH) группу зофеноприла. Отличительной особенностью зофеноприла является высокая липофильность, которая обуславливает повышенное сродство к тканевой РААС, выраженные кардио- и вазоселективность, прямой антиокислительный и антиатеросклеротический эффекты [9-15].

Успешное применение препарата при лечении АГ и ИБС основывается на обширной доказательной базе. Положительные эффекты получены как в экспериментальных, так и клинических международных исследованиях и врачебной практике. Препарат обладает не только мощным антигипертензивным действием. Благодаря его способности к накоплению в сердечной мышце, выраженному и пролонгированному ингибированию АПФ в сердце, сосудах обеспечивается регресс ГЛЖ. Было доказано, что зофеноприл уменьшает ЭД, повышает продукцию NO, оказывает антиокислительный эффект и уменьшает развитие атеросклеротических изменений в сосудистой стенке.

Результаты исследований позволяют рекомендовать зофеноприл для широкого клинического применения у больных АГ, ИБС со стенокардией, после перенесенного ИМ и с метаболическими расстройствами.

В настоящее время органические нитраты являются самыми распространенными лекарственными средствами при ИБС [6,7], однако при их применении возможно развитие резистентности [7]. Есть мнение, что продолжительный прием нитратов истощает запас SH-групп в сосудах, что может привести к эффекту резистентности. Предполагается, что сульфгидрильный зофеноприл при длительной терапии нитратами способствует не только органопротективным эффектам, но и анти-толерантному действию. Комбинированное применение ИАПФ зофеноприла (Зокардис®) и изосорбид-5-мононитрата (Моночинкве®), способствовало усилению антиишемического действия, что в дальнейшем позволило уменьшить дозу нитрата.

Таким образом, уникальные свойства препарата зофеноприла – высокая антигипертензивная эффективность, органопротективные свойства, 24-часовая длительность действия, уменьшение активности РААС, метаболическая нейтральность, антиатеросклеротические эффекты, привели

в сочетании с Моночинкве® к улучшению клинического состояния, нормализации АД, исчезновению приступов стенокардии напряжения и ББИМ, повышению ТФН, улучшению показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ,

ФВД, агрегационных и реологических свойств крови; нормализации липидного обмена. Важно отметить, что клиническая эффективность препарата повысила приверженность больного проводимой терапии.

## Литература

1. National Clinical Guidance VНОК. Chapter IX. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. 2010, p.464-500. Russian (Национальные клинические рекомендации ВНОК. Раздел IX. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. М, 2010: – с.464-500).
2. Kirichenko AA. Angiotensin converting enzyme inhibitors: is difference in practice so significant? Systemic hypertension 2010; 3: 50-4. Russian (Кириченко АА. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента: значимы ли имеющиеся различия для клиники? Системные гипертензии 2010; 3: 50-4).
3. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, et al. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. Expert Opin Pharmacother 2004; 5 (9): 1965-77.
4. Arutunov GP, Rozanov AV, Dayter II, et al. Comparison of the efficacy and safety of early administration of zofenopril and captopril in patients with acute myocardial infarction (SOFOKL-1). The first results of the study. Systemic hypertension 2008; 4: 15-8. Russian (Арутюнов Г.П., Розанов А.В., Дайтер И.И. и др. Сравнение эффективности и безопасности раннего применения зофеноприла и каптоприла в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда (СОФОКЛ-1). Первые результаты исследования. Системные гипертензии 2008; 4: 15-8).
5. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ, et al. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. Am Heart J 2008; 156 (6): 1154.e1-8.
6. Gilyarevsky SR. The use of nitrates in cardiovascular disease: the boundaries of what has been proved, and actual practice. Heart 2004; 3: 150-5. Russian (Гиляревский С.Р. Применение нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: границы доказанного и реальная практика. Сердце 2004; 3: 150-5).
7. Mazur NA. Coronary heart disease, endothelial dysfunction and role of nitrates in the treatment of patients. Diseases of the heart and blood vessels 2006; 1: 25-32. Russian (Мазур Н.А. Ишемическая болезнь сердца, дисфункция эндотелия и роль нитратов в лечении больных. Болезни сердца и сосудов 2006; 1: 25-32).
8. Evangelista S. Антиатеросклеротическое действие ингибиторов АПФ. Consilium Medicum 2007; 5: 24-6. (по материалам конгресса 1 -2 июля 2005 г., Афины, Греция).
9. Syrkin AL, Dobrowolski AB. Place of zofenopril in the treatment of cardiovascular diseases. Rus Med J 2007; 20(301): 1472-5. Russian (Сыркин А.Л., Добровольский А.В., Место зофеноприла в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Рус мед ж 2007; 15, 20(301): 1472-5).
10. Preobrazhensky DB, Sidorenko BA, Bugrimova AA, et al. Zofenopril (Zokardis) – cardioselective inhibitor of angiotensin-converting enzyme: characteristics of clinical pharmacology and perspectives in the treatment of cardiovascular diseases. Rus Med J 2007; 4: 3-10. Russian (Преображенский Д.Б, Сидоренко Б.А., Бугримова А.А. и др. Зофеноприл (Зокардис) – кардиоселективный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Рус мед ж 2007; 4: 3-10).
11. Plisyuk AG, Arzamastseva NE, Kulev BD, et al Effect of ACE inhibitors zofenopril and perindopril on parameters of oxidative stress and endothelial function in patients with stable coronary heart disease and hypertension. Plenum. Supplement to the journal "Heart" 2008; 6(44): 369-72. Russian (Плисюк А.Г., Арзамасцева Н.Е., Кулев Б.Д. и др. Влияние ингибиторов АПФ зофеноприла и периндоприла на показатели окислительного стресса и эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Пленум. Приложение к журналу «Сердце» 2008; 7(6), (44): 369-72).
12. Dankovyeva EN, Zateyschikov DA. The use of zofenopril in arterial hypertension. Consilium medicum 2010; 10: 3-6. Russian (Данковьева Е.Н., Затеищиков Д.А. Применение зофеноприла при артериальной гипертензии. Consilium medicum 2010; 10: 3-6).
13. Napalkov DA, Golovenko EN. The effectiveness of modern ACE inhibitor zofenopril in treatment of arterial hypertension. Rus Med J 2008; 6: 61-5. Russian (Напалков Д.А., Головенко Е.Н. Эффективность современного ингибитора АПФ зофеноприла при лечении артериальной гипертензии. РКЖ 2008; 6: 61-5).
14. 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 (1): 148-53.
15. Pasini AF, Garbin U, Nova MC, et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. Am J Hypertens 2007; 20 (4): 443-50.
16. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. SMILE Study. Effects of the early ACE inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior acute myocardial infarction. Diabetes Care 2003; 26(6): 1862-8.
17. Borgi 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): 80-7.
18. Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. Am Heart J 2007; 153(3): 445.e7-14.
19. Borghi C, Ambrosioni E; Double-blind, Randomized Comparison of Zofenopril vs. Ramipril in MI Patients Treated With ASA: The SMILE 4 Study and Subgroup Analysis. Circulation 2011; 124: A14717.