

амлодипин и периндоприл аргинин, так же как и их сочетание, имеет большую доказательную базу клинической эффективности. Все эти эффекты, помимо известных свойств метаболической нейтральности, присутствующих «новым» антигипертензивным средствам, в значительной степени обусловлены способностью лучше, чем «старые» препараты БАБ и диуретики, а также их комбинация, снижать центральное АД (давление в аорте), уменьшать вариабельность САД и контролировать АД в ночное время.

#### Литература

1. Poulter N, Sever P. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. History, results and implications for the management of high blood pressure. Birmingham: Sberborne Gibbs Ltd; 2005.
2. 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) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002; 288:2981–97.
3. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients Kenneth Jamerson, MD, Michael A. Weber, MD, George L. Bakris, MD, Björn Dahlöf, MD, Bertram Pitt, MD, Victor Shi, MD, Allen Hester, Ph.D., Jitendra Gupta, MS, Marjorie Gattin, MD, and Eric J. Velazquez, MD. for the ACCOMPLISH Trial investigators. *N Engl J Med* 2008; 359:2417–28.
4. Babl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of Hypertension with the Fixed Combination of Perindopril and Amlodipine in Daily Clinical Practice Results from the STRONG Prospective, Observational, Multicenter Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9 (3): 135–42.
5. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.

6. EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
7. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke M et al. Central Blood Pressure Measurements and Antihypertensive Therapy. A Consensus Document. *Hypertension* 2007; 50: 154–60.
8. Roman MJ et al. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure; The Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197–203.
9. Agabiti-Rosei E, Rizzoni D. Regression of small resistance artery structural alterations in hypertension by appropriate antihypertensive treatment. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12 (2): 80–5.
10. Ceconi C, Fox KM, Remme JM et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 237–46.
11. Rothwell P, Howard SC, Dolan E et al. Effects of  $\beta$ -blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
12. Dolan E, Stanton AV, Thom S et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009; 27: 876–85.
13. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomised controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.

#### Индекс лекарственных препаратов:

Периндоприл аргинин+амлодипин:  
Престанс (Лаборатории Сервье)

## Применение зофеноприла при артериальной гипертензии

Е.Н.Данковцева, Д.А.Затейщиков

ФГУ Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ, Москва

В настоящее время в арсенале врачей терапевтов и кардиологов имеется достаточно широкий спектр гипотензивных препаратов, и среди них ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) по праву занимают лидирующее место в силу выраженного гипотензивного эффекта, широкого диапазона терапевтических доз, а также дополнительных свойств, таких как возможность предотвращения декомпенсации сердечной недостаточности, органопротективное действие и др. Решение, какому препарату из группы ИАПФ отдать предпочтение в каждом конкретном случае, врач обычно принимает исходя из собственного опыта применения того или иного препарата, часто интуитивно.

#### ИАПФ

Эти лекарственные средства подразделяются на 3 группы в соответствии с химической структурой части молекулы, связывающейся с АПФ, и включают:

- ИАПФ, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зофеноприл);
- ИАПФ, содержащие карбоксильную группу или карбоксалкилдипептиды (эналаприл, лизиноприл,

рампиприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл, квинаприл, трандолаприл, спираприл);  
– ИАПФ, содержащие фосфорильную группу (фозиноприл).

#### Зофеноприл

Среди ИАПФ достойное место занимает лекарственный препарат длительного действия зофеноприл, обладающий особенными кардио- и вазопротективными свойствами.

Главной особенностью зофеноприла, отличающей его от других представителей класса ИАПФ, является двойной путь выведения: около 70% препарата выводится с мочой, 20% – с желчью и 10% – с фекалиями. Это соотношение может меняться у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью [1–6]. Препарат обладает высокой липофильностью и тканевой активностью. В молекуле зофеноприла имеется дополнительная функциональная SH-группа, которая и определяет эти свойства. С тканевой активностью связывают показанные в экспериментальных условиях антиишемическое, противовоспалительное и антиатерогенное свойства. Кроме того, в экспериментальных условиях показаны

его способность инактивировать свободные радикалы, предотвращать эндотелиальную дисфункцию и восстанавливать чувствительность к нитратам [1, 7–11].

### **Фармакокинетические, фармакодинамические свойства и метаболизм**

Зофеноприл – это пролекарство, которое быстро всасывается и почти полностью конвертируется в свой активный метаболит зофеноприлат путем дезэтерификации. Образование зофеноприлата происходит не только в плазме крови, но и в различных тканях, где пролекарство полностью и быстро расщепляется. Эта особенность отличает зофеноприл от других соединений класса ИАПФ (рамиприл, фозиноприл, эналаприл), которые приобретают активность только в плазме крови и почках.

In vivo ингибиторную активность зофеноприла и других ИАПФ изучали на различных животных моделях (крысы, собаки и обезьяны) путем оценки прессорного ответа на ангиотензин-I после перорального приема. Зофеноприл вызывал дозозависимое и высокоспецифичное ингибирование этого ответа и в 6–10 раз превосходил по эффективности каптоприл [2]. Активность зофеноприла в отношении АПФ на тканевом уровне также оценивали ex vivo на модели с использованием спонтанно гипертензивных крыс (SHR), при этом, несмотря на отсутствие отличий в степени блокирования сывороточного АПФ, некоторые значимые различия были обнаружены в способности различных соединений блокировать АПФ на тканевом уровне [3]. В другом исследовании [4], проводимом на крысах, изучали способность зофеноприла ингибировать АПФ на тканевом уровне в дозе 10 мг/кг количественной ауторадиографии in vitro с использованием в качестве радиолиганда ( $^{125}\text{I}$ )351 А тирозильного деривата зофеноприла. Ингибирование АПФ оценивали в определенных участках сердца и крупных сосудов (аорта, легочная артерия, аортальный клапан и клапан легочной артерии, предсердия и левый желудочек) через 4 и 24 ч после начала лечения. Так же как и в более ранних исследованиях, зофеноприл вызывал значимое (70–90%) ингибирование АПФ во всех отделах сердца через 4 ч, продолжавшееся и после 24 ч. При исследовании на здоровых людях максимальное ингибирование АПФ в плазме крови наблюдали приблизительно через 1–1,5 ч, которое продолжалось в среднем до 9,5 ч после однократного перорального приема зофеноприла [5].

У здоровых добровольцев зофеноприл, принятый однократно перорально в дозе 10 мг, в значительной степени и быстро гидролизировался со средним коэффициентом абсорбции 93%. Среднее время удержания составило 3,3 ч, среднее время абсорбции – 1,4 ч и время максимальной концентрации ( $t_{\text{max}}$ ) – 0,4 ч. После перорального приема зофеноприлата (активный метаболит зофеноприла) почечный клиренс составил 3,1 мл/мин/кг, непочечный клиренс – 8,3 мл/мин/кг, объем распределения в устойчивом состоянии ( $V_{d_{ss}}$ ) – 1,3 л/кг, время полужизни ( $t_{1/2}$ ) – 5,5 ч и среднее время удержания – 1,9 ч. Абсолютная биодоступность зофеноприлата составляла 78% на основании расчета времени под кривой концентрации–время для показателей крови и 65% при расчете на основании показателей мочевой экскреции [6].

### **Использование зофеноприла при лечении артериальной гипертензии**

Гипотензивный эффект зофеноприла оценивали на различных экспериментальных животных моделях гипертензии. У крыс препарат оказывал длительный и дозозависимый антигипертензивный эффект (>17 ч), который при применении в эквимолярных дозах был выше, чем у каптоприла. После повторных введений зофеноприла отмечалось снижение систолического артериального давления (САД) приблизительно на 50 мм рт. ст., которое продолжалось в течение более чем 12 ч, причем через 1 ч и 12 ч после введения препарата были зарегистрированы одинаковые значения САД [2, 12].

Для оценки эффективности и безопасности применения зофеноприла при мягкой и умеренной ар-

териальной гипертензии (АГ) проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, в котором после 2-недельной фазы плацебо пациентов рандомизировали для приема плацебо ( $n=43$ ), зофеноприла в дозе 7,5 мг ( $n=43$ ), 15 мг ( $n=39$ ), 30 мг ( $n=44$ ) или 60 мг ( $n=42$ ) 1 раз в день. В исследовании включали больных от 18 до 65 лет (мужчины и женщины) с АГ и диастолическим артериальным давлением (ДАД) в положении сидя 95 мм рт. ст. и выше и 110 мм рт. ст. и ниже ( $n=211$ ). Нормализация АД была достигнута у 54,3 и 69,4% пациентов, получавших зофеноприл в дозе 30 и 60 мг соответственно, по сравнению с 5,6% пациентов, леченных плацебо. Зофеноприл показал более заметный дозозависимый эффект на среднее САД в положении сидя и в меньшей степени на ДАД в более старшей возрастной группе (50 лет и старше). Что касается побочных эффектов, то не было сообщений о кашле или изменении лабораторных показателей [13].

Сравнение гипотензивных свойств было проведено между зофеноприлом и тиазидными диуретиками у 38 пациентов с мягкой и умеренной АГ в течение 12 нед. Оба препарата снижали офисное АД в равной степени с минимальными побочными эффектами, наблюдавшимися при увеличении дозы. Оба препарата снижали среднее исходное амбулаторно измеренное АД. Побочные эффекты были мягкими и транзиторными для обоих препаратов, также не было отмечено значимых отклонений лабораторных показателей [12]. В другом исследовании, проведенном у пациентов с мягкой и умеренной АГ, оценивали эффект зофеноприла в дозе 30 мг/сут и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг/сут на уровень липидов в плазме крови, липопротеинов и аполипопротеинов у 37 больных с ДАД 95–110 мм рт. ст., которые были рандомизированы для двойного слепого лечения. У больных, которые не достигли уровня ДАД 90 мм рт. ст. в положении сидя после 4 нед лечения, первоначальную дозу удваивали. Значимое снижение АД ( $p<0,001$ ) отмечено в обеих группах. Концентрация липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов и общего холестерина не изменялась как при приеме зофеноприла, так и при приеме гидрохлоротиазида, что подтверждает нейтральное метаболическое действие зофеноприла у пациентов с мягкой и умеренной АГ [14].

C.Naroli и соавт. [15] оценили влияние зофеноприла по сравнению с эналаприлом на атеросклероз сонных артерий (по толщине комплекса интима–медиа и диаметру просвета сосудов) у больных с мягкой АГ. В проспективное рандомизированное исследование включили 48 больных с впервые диагностированной мягкой АГ, не имеющих дополнительных факторов риска атеросклероза. Больные получали эналаприл 20 мг/сут ( $n=24$ ) или зофеноприл 30 мг/сут ( $n=24$ ), запланированная продолжительность исследования была 5 лет. Толщину комплекса интима–медиа сонных артерий и диаметр просвета сосудов определяли на исходном уровне, через 1, 3 и 5 лет. В начале лечения толщина комплекса интима–медиа правой и левой общих сонных артерий была сходной в обеих группах. По прошествии 5 лет было выявлено значимое ее уменьшение в группе зофеноприла по сравнению с эналаприлом ( $p<0,05$ ).

В своей работе Т. Б. Андрущишина и соавт. [16] оценили эффективность и безопасность зофеноприла путем изучения его влияния на суточный профиль АД и состояние углеводного и липидного обмена у больных АГ в сочетании с ожирением. В исследовании приняли участие 30 пациентов: 13 женщин и 17 мужчин (средний возраст  $55,3\pm 2,4$  года) с АГ 1–2-й степени в сочетании с ожирением 1–2-й степени без сахарного диабета. У всех пациентов присутствовали признаки абдоминального ожирения: соотношение окружности талии и

окружности бедер (ОТ/ОБ) составило в среднем  $0,97\pm 0,07$ ; масса тела – в среднем  $101,8\pm 7,9$  кг, индекс массы тела (ИМТ) –  $34,5\pm 2,6$  кг/м<sup>2</sup>. У 26 (86,7%) пациентов имела место дислипидемия. У 22 (73%) больных выявлено нарушение толерантности к глюкозе. Суточный профиль АД был изменен у 19 (63%) больных. После предшествующей отмены ИАПФ (в течение 2 нед) больным назначали зофеноприл в дозе 15–60 мг/сут (средняя доза 37,5 мг/сут). Длительность лечения составила 12 нед. На фоне терапии зофеноприлом отмечено снижение уровня среднесуточного САД с  $150,47\pm 1,62$  до  $135,62\pm 1,53$  мм рт. ст. и среднесуточного ДАД с  $97,24\pm 1,02$  до  $87,21\pm 1,42$  мм рт. ст. ( $p<0,05$ ), гипертонической нагрузки (индекс времени САД снизился с  $48,46\pm 1,27$  до  $43,27\pm 3,23\%$ , индекс времени ДАД – с  $36,93\pm 2,82$  до  $31,48\pm 3,14\%$ ;  $p<0,05$ ). Число больных с достаточным ночным снижением АД увеличилось с 26 до 40%. Не отмечено изменений суточной вариабельности АД. Не выявлено влияния на углеводный обмен – уровень глюкозы натощак составил  $5,93\pm 0,96$  до начала исследования и  $5,86\pm 0,87$  ммоль/л через 12 нед ( $p>0,05$ ). Кроме того, выявлено снижение уровня общего холестерина с  $5,62\pm 0,88$  до  $5,09\pm 0,91$  ммоль/л, уровня триглицеридов с  $2,52\pm 0,34$  до  $2,17\pm 0,26$  ммоль/л ( $p<0,05$ ). Масса тела и антропометрические показатели значимо не менялись на фоне терапии. Ни один больной не выбыл из исследования из-за развития побочных эффектов.

E.Malasso и соавт. [17] сравнивали эффективность и безопасность применения зофеноприла (30 или 60 мг/сут) по сравнению с лизиноприлом (10 или 20 мг/сут). Больные в возрасте 65 лет и старше ( $n=181$ ) с мягкой и умеренной АГ (ДАД  $\geq 90$  и  $\leq 110$  мм рт. ст. в положении сидя) были включены в исследование. Они были рандомизированы для получения зофеноприла 30 мг или лизиноприла 10 мг. АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли на исходном уровне и после 4 и 12 нед лечения, суточное мониторирование АД и оценку лабораторных параметров проводили также на исходном уровне и через 12 нед. После 4 нед лечения дозы удваивали, если сохранялось ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. Первичной конечной точкой было достижение ДАД  $< 90$  мм рт. ст. или снижение ДАД 10 мм рт. ст. после 12 нед лечения. Доля больных с нормализованным ДАД ( $< 90$  мм рт. ст.) и удачно ответивших на лечение (снижение ДАД 10 мм рт. ст.) значимо различалась между двумя группами (нормализованное АД: зофеноприл 81,3% и лизиноприл 76,7%; ответившие на лечение: зофеноприл 74,7% и лизиноприл 77,8%). В конце периода лечения уровень ДАД у больных значимо не отличался в группах (зофеноприл  $82,2\pm 6,6$  мм рт. ст. и лизиноприл  $82,0\pm 7,8$  мм рт. ст.). Побочные эффекты имели 8% больных в группе зофеноприла и 9% в группе лизиноприла. Небольшой процент (4%) побочных реакций был связан с лечением в группе зофеноприла. Таким образом, у пожилых больных АГ лечение зофеноприлом было эффективнее, хорошо переносилось, и эти показатели были сравнимы с лизиноприлом.

Еще в одно исследование были включены 375 пациентов с мягкой или умеренной АГ – ДАД между 95 и 110 мм рт. ст., не имевших других признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Больные в течение 12 нед получали зофеноприл 30 мг/сут с последующей титрацией до 60 мг/сут или лозартан 50 мг/сут с титрацией до 100 мг/сут. В результате 12-недельного лечения степень снижения САД и ДАД у пациентов в группах сравнения была одинаковой. Однако раннее снижение ДАД, а также снижение ДАД в течение первого месяца было достоверно более выражено в группе получавших зофеноприл по сравнению с группой пациентов, леченных лозартаном ( $p=0,01$  и  $p=0,003$  соответственно). Через 3 мес лечения и увеличения дозы при титровании клиническое снижение АД было аналогичным в

обеих группах. Больше число пациентов из группы лозартана использовало более высокую дозу (42,1%) по сравнению с зофеноприлом (33,1%). Количество и тяжесть побочных эффектов, связанных с проводимым лечением, были в большинстве случаев незначительными и аналогичными в обеих группах [18].

### Побочные эффекты

Для оценки безопасности применения зофеноприла были проведены достаточно обширные токсикологические исследования. Средняя летальная доза зофеноприла у мышей или крыс составила более 8 г/кг; у собак она была выше 1,6 г/кг. Побочные эффекты, выявленные при проведении токсикологических исследований с длительным применением зофеноприла, включали в себя изменения параметров эритроцитов, увеличение уровня в сыворотке мочевины, уменьшение массы сердца, гиперплазию экстрагломерулярных клеток. Также отмечена фетотоксичность при исследовании на кроликах. Не было обнаружено мутагенной или кластогенной активности, а также канцерогенного действия [1].

Согласно данным, полученным при клинических исследованиях с применением зофеноприла, сообщавшиеся побочные эффекты были класс-специфичными, мягкими и транзиторными и лишь в редких случаях были достаточно тяжелыми для того, чтобы потребовалась отмена препарата. Они включали гипотензию у пациентов, имевших гипонатриемию или принимавших диуретики; повышение сывороточного уровня креатинина и мочевины, острую почечную недостаточность у больных с двусторонним стенозом почечных артерий, гиперкалиемию, кашель и ангионевротический отек [12].

В исследовании SMILE (изучение целесообразности применения зофеноприла у больных с острым инфарктом миокарда) частота гипотензии была выше в группе зофеноприла, чем в группе плацебо (17,1% против 8,9%;  $p < 0,001$ ), но только в нескольких случаях это стало причиной отмены препарата (3,9% против 2,7% соответственно). Серьезные побочные эффекты наблюдали несколько реже при лечении зофеноприлом, чем при лечении плацебо (15,7% против 17,3% соответственно). Среди других серьезных побочных эффектов была зарегистрирована тяжелая почечная недостаточность у 1 пациента и сильный кашель у 3 пациентов в группе зофеноприла. Не было отмечено ни одного случая ангионевротического отека и никаких существенных изменений гематологических или биохимических показателей в обеих группах [19].

Главной целью рандомизированного двойного слепого исследования SMILE-2 было сравнение частоты связанной с препаратом тяжелой гипотензии (САД < 90 мм рт. ст.) у пациентов, которым давали зофеноприл (30–60 мг/сут) или лизиноприл (5–10 мг/сут) в остром периоде инфаркта миокарда. Результаты SMILE-2 показали, что общая частота тяжелой гипотензии даже при остром инфаркте миокарда была немного меньше при лечении зофеноприлом (10,9%) по сравнению с лизиноприлом (11,7%;  $p = 0,38$ ). Частота связанной с применением препарата тяжелой гипотензии (первичная конечная точка) была не намного, но значимо ниже в группе зофеноприла (6,7% против 9,8%;  $p = 0,048$ ) [20].

Интересные данные получены В. Westendorp и соавт. [21], в работе которых было изучено изменение концентрации лизиноприла и зофеноприла в плазме крови у крыс с инфарктом миокарда, одновременно получавших гидрохлоротиазид. Было выявлено, что концентрация лизиноприла в плазме крови значительно возрастала при применении гидрохлоротиазида, концентрация же в тканях оставалась неизменной. Это явление полностью объяснялось снижением почечной функции, что доказывалось возрастанием уровня креа-

тина в плазме крови (лизиноприл + гидрохлоротиазид  $82 \pm 5 \mu\text{M}$  против лизиноприл  $61 \pm 5 \mu\text{M}$ ,  $p < 0,001$ ). Уровни зофеноприлата в почках и неинфарктном желудочке, наоборот, были значительно повышены при применении гидрохлоротиазида, в то время как плазменные концентрации оставались неизменными. Хотя гидрохлоротиазид и демонстрировал тенденцию к увеличению уровня креатинина и у крыс, леченных зофеноприлом, это увеличение было менее выраженным (зофеноприл + гидрохлоротиазид  $61 \pm 3 \mu\text{M}$  против зофеноприла  $54 \pm 2 \mu\text{M}$ ,  $p = 0,15$ ). Следовательно, при совместном применении гидрохлоротиазида увеличивает концентрации ИАПФ, главным образом влияя на их почечный клиренс. Но следует заметить, что уровень гидрофильного ИАПФ лизиноприла возрастает в плазме крови, в то время как липофильный ИАПФ зофеноприл аккумулируется в тканях, что, вероятно, может иметь значение для общего профиля безопасности препарата.

### Заключение

Таким образом, зофеноприл представляет собой эффективный ИАПФ, содержащий сульфгидрильную группу, характеризующийся высокой липофильностью, селективным кардиальным ингибированием АПФ. Проведенные *in vitro* и *in vivo* эксперименты подтверждают, что зофеноприл имеет антиоксидантные свойства в клинически доступных тканевых концентрациях. Зофеноприл увеличивает продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках и ингибирует экспрессию молекул адгезии путем уменьшения свободных радикалов. Эти особые характеристики отражаются в кардиопротективной активности препарата, которая, как было показано, выше, чем у других, не содержащих сульфгидрильную группу ИАПФ. В проведенных к настоящему времени клинических исследованиях, в том числе в Российской Федерации, с применением зофеноприла показана его эффективность и безопасность при применении у больных с мягкой и умеренной АГ.

### Литература

1. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovascular Drug Review* 1999; 17 (2): 115–33.
2. DeForrest JM, Waldron TL, Krapcho J et al. Preclinical pharmacology of zofenopril, an inhibitor of angiotensin I converting enzyme. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 (6): 887–94.
3. Cushman DW, Wang FL, Fung WS et al. Comparisons *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo* of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 115–31.
4. Sun Y, Mendelsohn FA. Angiotensin converting enzyme inhibition in heart, kidney, and serum studied *ex vivo* after administration of zofenopril, captopril, and lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (4): 478–86.
5. Marzo A, Dal Bo L, Mazzucchelli P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zofenopril in healthy volunteers. *Arzeimittelforschung* 1999; 49: 992–6.
6. Singhvi SM, Foley JE, Wilard DA et al. Disposition of zofenopril calcium in healthy subjects. *J Pharm Sci* 1990; 79: 970–3.
7. Liu X, Engelman RM, Rousou JA et al. Attenuation of myocardial reperfusion injury by sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther*, August 1, 1992; 6 (4): 437–43.
8. Sargent CA, Slep PG, Dzwonczyk S et al. Cardioprotection in ischemic rat hearts with the SH-containing angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril: possible involvement of the ATP-sensitive potassium channel. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265 (2): 609–18.
9. Leva C, Mariscalco G, Ferrarese S et al. The role of zofenopril in myocardial protection during cardioplegia arrest: an isolated rat heart model. *J Card Surg* 2006; 21 (1): 44–9.
10. Cominacini L, Pasini A, Garbin U et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules in endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens* 2002; 15 (10 Pt 1): 891–5.

11. Buikema H, Monnick SH, Tio RA et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulphydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol* 2000; 130 (8): 1999–2007.

12. Borgbi C, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Exp Opin Pharmacother* 2004; 5 (9): 1965–77.

13. Malacco E, Gastiglioni G, Corradi L et al. Dose-response relationship of zofenopril in essential hypertension. *Clin Drug Invest* 2002; 22 (1): 9–15.

14. Lacourciere Y, Provencher P. Comparative effects of zofenopril and hydrochlorothiazide on office and ambulatory blood pressures in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27 (3): 371–6.

15. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro IJ et al. Long-term treatment with sulphydryl 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.

16. Андрущишина Т.Б., Морозова Т.Е., Ошорова С.Д. Эффективность и безопасность зофеноприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением. *Материалы XI Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2009».*

17. Malacco E, Piazza S, Omboni S, and on behalf of the Zofenopril Study Group. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. *Clin Drug Investig* 2005; 25 (3): 175–82.

18. Наркевич К. Сравнение домашнего и офисного артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, леченных зофеноприлом или лозартаном. *Пробл. жен. здоровья.* 2008; 3 (1): 7–14.

19. Ambrosioni E, Borgbi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80–5.

20. Borgbi 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: 80–7.

21. Westendorp B, Schoemaker RG, van Gilst WH et al. Hydrochlorothiazide increases plasma or tissue angiotensin-converting enzyme-inhibitor drug levels in rats with myocardial infarction: Differential effects on lisinopril and zofenopril. *Eur J Pharmacol* 2005; 527 (1–3): 141–9.

**Индекс лекарственных препаратов:**  
**Зофеноприл кальция: Зокардис®**  
 (Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия)

# Современное лечение артериальной гипертензии дигидропиридинами III поколения с учетом доказанных преимуществ: фокус на лерканидипин

А.Г.Евдокимова  
 ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава

**П**роблема адекватной антигипертензивной терапии актуальна во всем мире, так как эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является главным фактором риска таких тяжелых заболеваний, как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, сердечная и почечная недостаточность [1]. Единственная мера предупреждения их развития – активный контроль артериального давления (АД).

В настоящее время достоверно установлено, что снижение АД до необходимого уровня (менее 140/90 мм рт. ст.) приводит к снижению развития сердечно-сосу-

дистых осложнений [1, 2]. Согласно результатам крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, нормализация АД снижает риск развития смертельного и несмертельного мозгового инсульта (МИ) на 42%, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – на 21% и смертность от всех причин – на 14%.

В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения, Международного общества по изучению АГ (WHO-ISH) отмечено, что достаточный контроль АД имеется менее чем у 30% больных артериальной гипер-

**Таблица 1. Классификация блокаторов кальциевых каналов**

Группа (специфичность)	I поколение	II поколение		III поколение
		IIA	IIB	
Дигидропиридины (артерии>миокард)	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Бенидипин Фелодипин Никардипин Исрадипин Манидипин Нилвадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин
Бензотиазепины (артерии=миокард)	Дилтиазем	Дилтиазем SR		
Фенилалкиламины (артерии=миокард)	Верапамил	Верапамил SR		