

Сигурност и ефективност на дисулфхидрилния АСЕ-инхибитор зофеноприл в терапията на сърдечно-съдовата болест

Д-р Борислав Георгиев, г-р Атанас Генов, г-р Иван Иванов

Университетска национална кардиологична болница

През 70-те години бе възприето становището, че медикаментозната терапия, блокираща ренин-ангиотензиновата система (РАС), има благоприятни ефекти при пациенти с хипертония и висока концентрация на ренин. Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим доказаха ефективността си не само при пациенти с високо рениново ниво и повишено артериално налягане, но и при пациенти с хипертония и нормална плазмена активност на ренина. На последните научни форуми бе лансирана и тезата, че те са полезни и ефективни при всички пациенти в развитите общества, независимо от тяхната раса, поради установена активирана РАС в индустриалния свят. АСЕ-инхибиторите се прилагат при много хронични заболявания, като атеросклероза, хипертония, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, усложнения на диабета, инсулт. Повече от 90 контролирани клинични проучвания са изследвали благоприятните ефекти на 14 различни представители на класа. Резултатите от експериментални проучвания показаха, че АСЕ-инхибиторите могат да забавят прогресията на атеросклерозата, да понижат нивото на оксидативния стрес и съдовото възпаление. През последните 15 години дисулфхидрилният АСЕ-инхибитор зофеноприл показва отлична клинична сигурност и ефективност при пациенти с хипертония и миокарден инфаркт, а така също и мощен антиоксидантен и антиатеросклеротичен ефект и вазопротективно действие.

АСЕ-инхибиторите като вазопротективни медикаменти

Ангиотензин-конвертиращият ензим (АСЕ), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II (ANG II) и катализира разграждането на брадикинина, е компонент на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). ANG II е мощен вазоконстриктор и основен активен пептид в ренин-ангиотензиновата система. ANG II регулира клетъчната пролиферация, възпалението, чувствителни към окисление механизми и ендотелната функция.¹

АСЕ-инхибиторът каптоприл има сулфхидрилна група, координираща цинков йон в активния център на молекулата, еналаприлат има карбоксилна група, а фозиноприл – фосфинилна група, зофеноприл има 2 сулфхидрилни групи.^{2, 3} Еналаприл, рамиприл и цилазаприл са етилови естери, премедикаменти, които добре се абсорбират в червата, въпреки че са неактивни *in vitro*, и се хидролизират до активни гуацидни форми (еналаприлат, рамиприлат, цилазаприлат) *in vivo* под

действието на естеразите в черния дроб, кръвта и другите тъкани. В нестабилни атеросклеротични плаки от човешки коронарни артерии АСЕ и ANG II се експресират в повишена концентрация,¹⁻³ особено в мястото на руптура на плаката, където се натрупват макрофаги и интерлевкин-6. Експресията на интерлевкин-6 в гладкомускулните съдови клетки и макрофагите се стимулират от ANG II.¹ NO индуцира вазодилатацията, инхибира експресията на адхезионни молекули, тромбоцитната агрегация и пролиферацията на гладкомускулни клетки.⁴ ANG II противодейства на NO чрез вазоконстриктивните си качества и, което е от голямо значение, чрез понижаване на бионаличността на NO.^{1,4} Въпреки че инфузията на ANG II повишава плазменото ниво на NO, тя може да повлияе и тъканната бионаличност на NO, вероятно чрез повишаване на продукцията на супероксидни радикали в гладкомускулните клетки.^{1,4} На свой ред понижаваната продукция на NO повишава нивото на супероксиди и ядрен фактор κВ, което води до повишаване на експресията

на ACE и активацията на ангиотензиновия рецептор тип 1.^{1,4} Хроничният антагонизъм на синтетазата на азотния оксиг (NOS) може да доведе до повишение на транскрипцията на гена за ангиотензиновия рецептор тип 1, което също показва, че ендотелната дисфункция може директно да повиши индуцираните от ANG II нежелани съдови ефекти.¹⁻⁶ Обратно, брадикинин стимулира синтеза на NO в ендотела. ANG II и брадикинин имат противоположни ефекти върху фибринолизата – ангиотензиновите метаболити повишат активността на инхибитора на плазминогеновия активатор 1, а брадикинин повишава нивото на тъканния плазминогенов активатор.¹⁻⁶ Тъй като ANG II и брадикинин повлияват ендотелната функция, сензитивни на окислението механизми и артериалното възпаление и тъй като активността на ACE основно се локализира в ендотела (>90%), целесъобразно е използването на ACE-инхибитори за терапия на атеросклерозата и нейните клинични последици.¹⁻⁵

През последните години познанията ни за РААС претърпяха значително развитие.⁶ В много органи бяха установени локални тъканни РААС. Има нови данни и за наличие на вътреклетъчна РААС. Новите познания за РААС следователно свидетелстват за ендокринни, паракринни и интракринни функции. Други пептиди, компоненти на РААС, също имат биологична активност. Хептапептидът ангиотензин 2–8 (Ang III) има действие, подобно на това на Ang II.⁶ Хексапептидът ангиотензин 3–8 (Ang IV) оказва действието си чрез инсулин-регулirани аминокиселинни рецептори, докато ангиотензин 1–7 (Ang 1–7) действа чрез mas-рецепторите.⁶ Откриването на ACE2 и рениновите рецептори изключително обогати представата за РААС.⁶ Големи надежди днес се възлагат на рениновите инхибитори.

Вазопротективни ефекти на зофеноприл

Различните ACE-инхибитори имат различни функционални групи и тези структурни вариации допринасят за различните им ефекти *in vivo* и *in vitro*. ACE-инхибиторът каптоприл има сулфхидрилна група, координираща цинков йон в активния център на молекулата, еналаприлат има карбоксилна група, а фозиноприл – фосфатна група, зофеноприл има 2 сулфхидрилни групи.^{1-3,7} ACE-инхибиторите, съдържащи сулфхидрилна група, особено зофеноприл, стимулират активността на NO и понижават нивото на оксидативния стрес в човешки ендотелни клетки.^{4, 8, 9} Зофеноприл забавя развитието на атеросклеротичната плака като редуцира нивото на реактивни кислородни радикали.^{10,11} Ефектът му е по-мощен от ефекта на сулфхидрилния ACE-инхибитор каптоприл. Зофеноприл има кардиопротективен ефект при перфузирано сърце на плъх, подложено на исхемия и реперфузия,¹² и забавя хипертрофичния отговор след миокарден инфаркт.¹³ Ефектът на

зофеноприл в сравнение с ефекта на не-сулфхидрилния ACE-инхибитор еналаприл е изследван в проучване на мишки без диабет,¹⁴ които са проследени за развитие на инсулин-зависим захарен диабет чрез измерване на глюкозурията. Зофеноприл отсрочва новопоявата на диабет при около 50% от случаите и подобрява полиурията. Тези резултати показват, че ACE-инхибицията, особено със сулфхидрилен медикамент, може да бъде полезна в терапията на инсулин-зависимия захарен диабет. Зофеноприл предотвратява и развитието на бъбречна исхемия/реперфузионно увреждане.¹⁵ Взаимодействието между антиоксидантното действие на сулфхидрилните ACE-инхибитори, азотния оксиг и съдовата функция може да обясни съвопротективния ефект на тези медикаменти.

Вазопротективни ефекти при хора

Дебелината интима/медия на каротидната артерия (СІМТ), измерена чрез ултразвук, е в корелация с наличието на сърдечно-съдова болест и е възприета широко като субклиничен маркер за атеросклеротична болест.¹⁶ Резултатите от няколко проучвания показваха, че ACE-инхибиторите имат анти-атеросклеротични ефекти, които зависят в известна степен от понижението на артериалното налягане, осигурено от тези медикаменти.^{1, 2, 5-7, 17-19} Много рандомизирани клинични проучвания с антихипертензивни медикаменти, сравняващи ACE-инхибитори с плацебо или липса на терапия, потвърдиха понижението на СІМТ – валидиран маркер за субклинична атеросклероза, и предикцията на риска за развитие на клиничен сърдечно-съдов инцидент.

Някои проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт потвърдиха благоприятния ефект на ACE-инхибицията в големи популации пациенти. В проучването SOLVD еналаприл понижаваше сигнификантно риска от остър миокарден инфаркт с 23% и риска от нестабилна ангина с 20% към 40. месец²⁰ и продължава да понижаваше честотата на коронарните инциденти по време на проследяването. В проучването SAVE пациенти с преживян миокарден инфаркт и редуцирана левокамерна фракция на изтласкване са рандомизирани към терапия с каптоприл или плацебо.²¹ Каптоприл не само понижаваше общата смъртност с 19%, но и значимо понижаваше риска от рекурентен инфаркт с 25%.²¹ В клиничните проучвания Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)²² и Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE)²³ пациенти със сърдечна недостатъчност са рандомизирани към терапия с ACE-инхибитор или плацебо няколко дни след настъпване на остър миокарден инфаркт. Честотата на рекурентните инфаркти не се различава между двете групи, но систематичният преглед на тези проучвания показва сигнификантна редукция на рекурентните инфаркти при ACE-инхибиция.²⁴ Друг мета-анализ на проучвания с ACE-инхибитори при пациенти след преживян остър

миокарден инфаркт показва, че АСЕ-инхибицията понижава сигнификантно риска от внезапна сърдечна смърт (OR 0.80; CI: 0.70–0.92).²⁵ Взети в съвкупност, тези клинични данни показват, че АСЕ-инхибиторите понижаваха риска от коронарни инциденти поради нестабилност на плаката и/или руптура.^{2, 17–19} В проучването Prevention of Atherosclerosis with Ramipril-2 (PART-2)²⁶ пациенти с каротидна атеросклероза са рандомизирани към терапия с рамиприл или плацебо. След 4-годишен период на проследяване рамиприл понижава сигнификантно сърдечно-съдовата смъртност и честотата на нефаталните миокардни инфаркти с 34%.²⁶ Подобни са и резултатите от проучване със симвастатин и еналаприл при пациенти с нормохолестеролемия.²⁷ Ангиографските данни за коронарна атеросклероза не се различават между групите на еналаприл и плацебо, въпреки по-ниската честота на коронарните инциденти в групата на еналаприл към 4. година от проследяването.²⁷ В проучването Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE)²⁸ – подпроучване на Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE),²⁹ пациенти с висок риск за настъпване на коронарен инцидент са рандомизирани към терапия с рамиприл, витамин Е или комбинация от тях. Към 4.5. година рамиприл редуцира сигнификантно прогресията на дебелината интима/медия на каротидната артерия с 0.008 mm годишно.

Зофеноприл е сигурен и ефективен при пациенти с хипертония и остър миокарден инфаркт.³⁰ Прегварителни проучвания при хора *in vivo* показваха, че зофеноприл се натрупва в органите, в които АСЕ се експресира във висока концентрация – като бъбреци и бял дроб, и в органи, имащи отношение към метаболизма на медукаментата – черен дроб и жлъчен мехур.³¹ Зофеноприл е установен в измерима концентрация и в таргетни тъкани – бъбреци и в по-ниско количество в сърцето, където реализира органна протекция.³¹ Проучването SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation), започнало през 1995 г., изследва ефектите на зофеноприл при пациенти след преживян остър миокарден инфаркт.^{32–34} Зофеноприл е ефективен по отношение на редукцията на сърдечните инциденти след преживян миокарден инфаркт и в дългосрочен план понижава заболеваемостта и смъртността след преген миокарден инфаркт със ST-елевация (към 1 година смъртността в групата на зофеноприл е сигнификантно по-ниска в сравнение с плацебо). Анализи на резултатите от SMILE потвърдиха ефективността на зофеноприл при пациенти с висок риск, хипертония и диабет, които имат по-лоша прогноза след остър миокарден инфаркт в сравнение с пациентите без хипертония и диабет. Зофеноприл може да бъде прилаган рано при пациентите с остър миокарден инфаркт без ST-елевация.^{30, 32–34} В проучването SMILE IV ефектите на зофеноприл се сравняват с ефектите на рамиприл, а проучването ZAAMIS има за цел да потвърди вазопротективните ефекти на зофеноприл.

Резултатите от проучването SMILE-ISCHEMIA потвърждават кардиопротективните ефекти на зофеноприл при пациенти с нормална левокамерна функция след миокарден инфаркт.³⁵ В това проучване е изследвана и клиничната ефективност на ранната терапия със зофеноприл при група пациенти с и без метаболитен синдром и преген инфаркт на миокарда, включени в проучването SMILE.³⁶ Резултатите потвърдиха благоприятните ефекти на ранната терапия със зофеноприл при пациенти с метаболитен синдром след преживян остър миокарден инфаркт.³⁶ Антихипертензивният ефект на монотерапията със зофеноприл е сходен с този на комбинацията зофеноприл + хидрохлоротиазид при пациенти с (77%) и без метаболитен синдром. Редукцията на систолното и диастолното артериално налягане обаче е много по-силно изразена в групата на зофеноприл + хидрохлоротиазид ($14 \pm 8 / 21 \pm 14$ mmHg при пациенти с метаболитен синдром и $15 \pm 7 / 23 \pm 14$ mmHg при пациенти без метаболитен синдром) спрямо монотерапията със зофеноприл ($10 \pm 9 / 11 \pm 15$ при пациенти без метаболитен синдром и $12 \pm 10 / 14 \pm 18$ mmHg при пациенти с метаболитен синдром).³⁷ Сигурността на двата терапевтични режима е съпоставима при пациенти с и без метаболитен синдром. Ефектът е особено силно изразен при пациентите с метаболитен синдром, при които е трудно постижим контролът на артериалното налягане и които са с повишен риск за развитие на сърдечно-съдови инциденти.

В проучване при пациенти с лека до умерена хипертония е изследвана ефективността и сигурността на терапията със зофеноприл 30 mg еднократно дневно в сравнение с терапията с еналаприл 20 mg еднократно дневно в продължение на 12 седмици.³⁸ И двата терапевтични режима сигнификантно редуцират систолното и диастолното артериално налягане. Редукцията на артериалното налягане обаче е сигнификантно по-изразена в групата на терапия със зофеноприл в сравнение с еналаприл през първите 4 седмици от терапията.³⁸ Нежеланите ефекти са с еднаква честота в двете групи, но тежестта им е сигнификантно по-лека в групата на зофеноприл в сравнение с еналаприл. В мултицентрово, двойно-сляпо проучване, включващо 304 пациенти с умерена до тежка хипертония, рандомизирани на терапия със зофеноприл или атенолол за 4 седмици, се установява сигнификантно понижение на артериалното налягане и в двете терапевтични групи, но по-изразено в групата на зофеноприл към 4. седмица ($P < 0.05$).³⁹ Нежелани странични ефекти, свързани с терапията, са наблюдавани при 14 (9.1%) в групата на зофеноприл и при 30 (20.8%) в групата на атенолол ($P = 0.008$). Друго проучване сравнява терапията със зофеноприл и терапията с калциевия антагонист амлодипин при 303 пациенти с хипертония на възраст 17–75 години.⁴⁰ И двата медукаментата имат добра поносимост и ефективно понижават артериалното

налягане.⁴⁰ Зофеноприл индуцира по-бързо начално понижение на артериалното налягане през първия месец на терапията в сравнение с АТ1-рецепторния антагонист лосартан.⁴¹ В друго проучване пациенти над 65-годишна възраст с лека до умерена есенциална хипертония са рандомизирани към терапия със зофеноприл 30 mg или лизиноприл 10 mg.⁴² В края на терапевтичния период диастолното артериално налягане не се различава сигнификантно между двете терапевтични групи – следователно, при възрастни пациенти с хипертония терапията със зофеноприл и с лизиноприл е ефективна и добре поносима.

Интересен е фактът, че зофеноприл регулира мощно оксидативния стрес в сравнение с еналаприл при пациенти с есенциална хипертония.⁴³ АСЕ-инхибиторите със сулфхидрилна група нормализират нитратната продукция и мощно понижават повишеното ниво на асиметричен диметил-L-аргинин (ADMA) при пациенти с хипертония.⁴³ Нивото на NO е сигнификантно по-високо в групата на зофеноприл в сравнение с групата на еналаприл.

Изследван е и антиатеросклеротичният ефект (чрез СИМТ) на сулфхидрилния АСЕ-инхибитор зофеноприл в сравнение с еналаприл при пациенти с хипертония.⁴⁴ СИМТ на лявата и дясната каротидна артерия бе подобна в двете групи в началото на проучването. След 5 години бе установена сигнификантна редукция на СИМТ в групата на зофеноприл, но не и в групата на еналаприл ($P < 0.05$).⁴⁴ Антиатеросклеротичният ефект е в асоциация с благоприятен ефект върху ендотелната функция, установен чрез ултразвуково изследване на реактивността на брахиалната артерия и ендотел-зависимата вазодилатация (кръвоток-медицираната дилатация).⁴⁵ Кръвоток-медицираната вазодилатация е сигнификантно повишена в групата на зофеноприл ($P < 0.01$).⁴⁵

Заклучение

Все още не е известно дали някои параметри, като генетични фактори – напр. ендотелната синтаза на азотния оксид, оказват атеропротективен ефект⁴⁶ или маркерите на възпалението могат да помогнат за идентификацията на пациентите, при които АСЕ-инхибицията има по-изразен благоприятен ефект спрямо общата популация. Подобрението на ендотелната

функция при терапия с квинаприл е ограничено до пациентите с коронарна болест с инсерция на алел (DI или II) на гена за АСЕ;⁴⁷ обратно, еналаприл подобрява ендотелната функция основно при пациенти с делеция на алел (генотип DI или DD).⁴⁸ Голяма доказателствена база свидетелства, че допълнителните антиоксидантни качества на АСЕ-инхибиторите са особено изразени при представителите, съдържащи сулфхидрилна група в молекулата си. Тези протективни ефекти се изразяват в понижаване на експресията на растежен фактор и понижаване на освобождаването на хемоатрактанти от полиморфоядрените клетки. Зофеноприл притежава две сулфхидрилни групи в молекулата си и е един от най-ефективните вазопротективни АСЕ-инхибитори.

При липса на противопоказания (ангиоедем, непоносима кашлица или хипотония, нарушаване на бъбречната функция) терапия с АСЕ-инхибитор може да бъде назначена на пациентите с диагностицирана атеросклеротична болест. В това отношение зофеноприл показва отлична сигурност и ефективност дори при възрастни пациенти. Показания за АСЕ-инхибиция има и при пациентите с диабет и допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори.

Основен проблем в установяването на „антиатеросклеротичен медикамент“ е затруднението в оценката на „истинската“ антиатеросклеротична активност върху човешките артерии в дългосрочен план. Преобладаващата част от предклиничните проучвания се базират на ефектите на медикаментите върху прогресията на атеросклеротичните лезии. Тук трябва да се подчертаят съображенията относно разликите между човешки и животински модели. Както е известно, атеросклерозата започва развитието си рано през човешкия живот и все още няма съгласуваност по въпроса коя е „идеалната“ възраст за стартиране на профилактичната терапия на атеросклерозата.^{49, 50} Този въпрос е от изключителна важност за първичната превенция на заболяванията, асоциирани с атеросклерозата.^{49, 50} Ако „идеалната терапия“ трябва да започне на ранен етап от живота, в съображение трябва да се вземе въпросът за сигурността ѝ.⁷ ⁸ Тъй като проследяването в клиничните проучвания обикновено продължава 1–7 години, не са известни дългосрочните ефекти на повечето от наличните на пазара медикаменти.

Книгопис

1. Heeneman S, Sluimer JC, Daemen MJ. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. *Circ Res* 2007; 101:441–54.
2. Napoli C, Loscalzo J. New challenges for ACE-inhibitors in vascular diseases. *Drug Design Rev* 2005; 2:485–93.
3. Napoli C, Sica V, Pignalosa O, de Nigris F. New trends in anti-atherosclerotic agents. *Curr Med Chem* 2005; 12:1755–72.
4. Napoli C, de Nigris F, Williams-Ignarro S, Pignalosa O, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis: An update. *Nitric Oxide* 2006; 15:265–79.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.