

# Изменения внутрисердечной гемодинамики и уровней провоспалительных цитокинов под влиянием зофеноприла и лизиноприла в постинфарктный период у больных с сопутствующей артериальной гипертензией

В.В. Батушкин<sup>1</sup>, М. Ашдари<sup>2</sup>, А.И. Гема<sup>2</sup>, Н.А. Комаревич<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Киевский медицинский университет УАНМ

<sup>2</sup> Киевская городская клиническая больница № 5

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, острый инфаркт миокарда, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, зофеноприл, лизиноприл, глобальная миокардиальная дисфункция, нарушение функции эндотелия, маркеры воспаления

У больных артериальной гипертензией (АГ) применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) приводит к воздействию на две главные системы, регулирующие артериальное давление (АД), – симпатoadреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС), что свидетельствует о положительном системном влиянии, в том числе на четыре основных органа-мишени – головной мозг, почки, миокард, артериолы [4, 5, 8, 18]. Эффективность ИАПФ доказана у больных АГ различной степени и для купирования гипертонических кризов, поскольку они потенциально воздействуют на все патогенетические механизмы АГ: задержка натрия, активация симпатoadреналовой системы, гиперфункция РААС, дефект клеточных мембран с повышением концентрации внутриклеточного кальция [8, 18].

В экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях, помимо эффективного антигипертензивного и кардиопротекторного действия, отмечено благоприятное влияние на внутривисцеральную гемодинамику [2, 7].

В режиме монотерапии ИАПФ нормализуют АД у 60–70 % больных АГ, что сопоставимо с активностью других антигипертензивных

средств. При недостаточном эффекте рекомендуют комбинацию ИАПФ с диуретиками, антагонистами кальция, β-адреноблокаторами и препаратами центрального действия [5, 8, 16].

Широко известно, что при АГ развивается гипертрофия миокарда, которая ассоциируется со значительным ростом риска смерти, независимо от присутствия либо отсутствия ишемической болезни сердца и сопровождается существенными изменениями межклеточного матрикса.

Подобное свойство данных препаратов связано с их способностью устранять два основных пусковых стимула гипертрофического процесса: механический стресс (высокое АД) и воздействие на миокард ангиотензина II. В первом случае основная нагрузка падает на циркулирующую РААС, во втором – определяющим звеном является тканевая РААС. Хотя все ИАПФ примерно равно эффективны в снижении АД, способность к подавлению активности тканевой, миокардиальной РААС выше у препаратов, имеющих тканевую специфичность.

Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) после инфаркта миокарда (ИМ) в ранние сроки характеризуется расширением и изменением

геометрии его полости, увеличением массы жизнеспособного миокарда. Структурные сдвиги сопровождаются рядом патологических процессов, включая расширение зоны ИМ, гипертрофию кардиомиоцитов, их смещение относительно друг друга, удлинение миофибрилл, развитие интерстициального и/или периваскулярного фиброза [3, 14, 20]. В ранний постинфарктный период ремоделирование ЛЖ является важным компенсаторным механизмом, но с течением времени приводит к диастолической и систолической дисфункции, а также сердечной недостаточности (СН), что ухудшает прогноз заболевания. Несомненным является участие в ремоделировании миокарда гормональных, ауто- и паракринных механизмов [9].

Позитивное действие ИАПФ не ограничивается ослаблением влияния ангиотензина II, а включает и антимиогенные и антипролиферативные свойства эндотелиального фактора релаксации и простаглицина, содержание которых увеличивается благодаря влиянию брадикинина. Последние данные литературы свидетельствуют, что наличие сульфгидрильной группы у зофеноприла определяет его уникальные фармакологические свойства и является предпосылкой для более эффективной кардиопротекции у больных АГ после перенесенного острого ИМ (ОИМ) [17].

Цель работы – изучить влияние зофеноприла и лизиноприла на клиническое течение артериальной гипертензии в постинфарктный период в течение 6 мес, а также изменения артериального давления, показателей внутрисердечной гемодинамики, функции эндотелия и лабораторных маркеров воспаления.

## Материал и методы

Обследован 181 больной в возрасте в среднем  $(67,3 \pm 3,7)$  года с умеренной или тяжелой АГ, которые пребывали на лечении в инфарктном отделении КГКБ № 5 с диагнозом ОИМ с элевацией сегмента ST, подтвержденным клиническими, электрокардиографическими и лабораторными данными.

В зависимости от назначенной терапии все пациенты были разделены на две группы: в I группу вошли 89 (49,2 %) больных, которым в качестве антигипертензивной терапии был назначен зофеноприл, во II группу – 92 (50,8 %) пациента, принимавших лизиноприл. Длитель-

Таблица 1

Демографические и клинико-анамнестические характеристики обследованных групп

Показатель	Частота выявления и величина показателя в группах		P
	I (n=89)	II (n=92)	
Возраст старше 70 лет	29 (32,6 %)	34 (36,9 %)	0,64
Мужчины	72 (81,0 %)	80 (86,9 %)	0,17
Длительность АГ, годы, M±m	11,2±4,1	13,6±5,2	0,42
Сахарный диабет, n (%)	34 (38,2 %)	36 (39,1 %)	0,78
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (6,7 %)	7 (7,6 %)	0,8
ИМ передней локализации, n (%)	38 (42,7 %)	44 (47,8 %)	0,46
ИМ с зубцом Q, n (%)	34 (38,2 %)	40 (43,5 %)	0,13
ОЛЖН, n (%)			
I класс по Killip	34 (38,2 %)	41 (44,6 %)	
II класс по Killip	36 (40,4 %)	35 (38,0 %)	
III класс по Killip	15 (16,9 %)	13 (14,1 %)	
IV класс по Killip	4 (4,5 %)	5 (5,4 %)	
Исходная ЧСС в 1 мин, M±m	88,5±6,1	91,0±4,2	0,53
Исходное САД, мм рт. ст., M±m	168,2±10,2	162,7±10,8	0,82
Исходное ДАД, мм рт. ст., M±m	98,0±6,1	94,6±5,0	0,71
СКФ, мл/(мин·1,73 м <sup>2</sup> ), M±m	82,8±4,4	86,1±4,4	0,66

**Примечание.** ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность; ЧСС – частота сокращений сердца; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ность АГ – в среднем  $(12,8 \pm 4,6)$  года. Исходный уровень систолического АД (САД) составлял  $(162,8 \pm 10,6)$  мм рт. ст., диастолического (ДАД) –  $(95,7 \pm 5,2)$  мм рт. ст. Группы были сопоставимы по уровню АД и другим клинико-анамнестическим характеристикам (табл. 1).

После стабилизации состояния пациентов (купирование болевого синдрома, коррекция проявлений острой СН, протекция синусового ритма в первые 24–48 ч), больным назначали: в I группе – зофеноприл в дозе 7,5 мг дважды в сутки, во II группе – лизиноприл в дозе 2,5 мг дважды в сутки. На протяжении первой недели дозы препаратов повышали под контролем офисного АД до достижения максимально переносимой или целевой зофеноприла – 60 мг/сут, лизиноприла – 20 мг/сут. При необходимости, с целью большей коррекции АД, больным добавляли гидрохлоротиазид в дозе 12,5–25,0 мг. Кроме АД, контролировали самочувствие паци-

ентов, изменения показателей центральной и периферической гемодинамики, наличие нарушений функции почек.

В ходе исследования оценивали эффективность препаратов в предупреждении неблагоприятных событий на протяжении 6 мес лечения, гипотензивное действие, переносимость и безопасность длительной терапии.

Суточное мониторирование АД проводили с помощью портативного регистратора «ДиаКорд-АО» («Сольвейг», Украина) с автоматическим измерением АД в дневное время каждые 15 мин, ночное – каждые 30 мин. Целевым АД в дневное время считали ниже 140/90 мм рт. ст., ночью – 125/75 мм рт. ст. Эхокардиографию сердца выполняли на аппарате Phillips HD7 перед назначением первой дозы препарата, через 1 и 6 мес, основные внутрисердечные характеристики определяли в динамике по общепринятой методике. СКФ рассчитывали по критериям MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study).

Концентрацию С-реактивного протеина (СРП) измеряли с помощью иммуно-турбодиметрического метода диагностическим набором Cormay (Польша) на биохимическом анализаторе Cobas. За верхнюю границу нормы были приняты значения показателя ( $6,3 \pm 1,6$ ) мг/л, предварительно определенные у 20 лиц в возрасте ( $68,3 \pm 4,7$ ) года.

Исследование уровней интелейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) проводили с помощью твердофазного иммуноферментного метода реактивами ProCep (Россия). Пограничные значения показателей, предварительно определенные у 20 лиц в возрасте в среднем ( $67,3 \pm 4,7$ ) года, соответственно составляли ( $3,4 \pm 0,4$ ) и ( $54,3 \pm 5,5$ ) пг/л [12].

Функциональную активность эндотелия резистивных артериол исследовали флоуметрическим методом с помощью теста реактивной гиперемии. Венозная окклюзионная флоуметрия характеризовалась измерением объемной скорости кровотока до и на пике реактивной гиперемии с вычислением индекса реактивности (ИР) по оригинальной методике [2].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Различия частот анализировали с расчетом критерия Р по Пирсону, в небольших выборках вычисляли поправку Йетса на непрерывность.

## Результаты и их обсуждение

В процессе титрования дозы препаратов у большинства (78 (87,6 %)) больных I группы дозу зофеноприла повышали с 15 мг до 60 мг/сут. У остальных 11 (28,4 %) пациентов целевая доза препарата составила 30 мг/сут. На конец исследования средняя доза препарата равнялась ( $56,1 \pm 12,3$ ) мг/сут. Целевой дозы лизиноприла (20 мг/сут) с хорошим антигипертензивным эффектом достигли у 58 (63,1 %) больных II группы. У остальных 34 (36,9 %) пациентов на протяжении первых 10 дней лизиноприл не смог эффективно влиять на АД – доза препарата была повышена до 40 мг/сут. Эффективная доза лизиноприла в конце исследования составляла в среднем ( $16,4 \pm 2,6$ ) мг/сут. За счет хорошей переносимости, предполагаемого антигипертензивного действия срок титрования зофеноприла в среднем составлял 8,3 сут, тогда, как лизиноприла – 9,7 сут. Такая эффективная терапия обуславливала стабилизацию АД на целевых уровнях до конца срока исследования. Динамика показателей суточного мониторирования АД через 6 мес лечения представлена в табл. 2.

Терапия зофеноприлом и лизиноприлом на протяжении 6 мес после перенесенного ОИМ приводила к достоверному антигипертензивному эффекту, максимально снижая САД днем на 20,4 % в I группе и на 22,5 % во II группе, ДАД ночью – соответственно на 17,9 % и на 20,1 %.

Наши результаты соответствовали данным, полученным в исследовании [15] у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), применявших зофеноприл (30–60 мг/сут) и лизиноприл (10–20 мг/сут) в течение 3 лет лечения АГ. Доля пациентов с нормализованным ДАД (менее 90 мм рт. ст.) и ответивших на лечение снижением ДАД более 10 мм рт. ст. существенно не отличалась в группах: у 81,3 % применявших зофеноприл и у 76,7 % больных, использовавших лизиноприл [12]. Авторы отмечали более сильное снижение АД, чем в нашем исследовании: в группе зофеноприла – на 74,7 %, лизиноприла – на 77,8 %. Вместе с тем, еще Y. Lacourciere, P. Provencher в 1989 г. указывали на более быстрое развитие антигипертензивного эффекта в начале лечения зофеноприлом, сопоставимое с таковым у амлодипина, и хорошую переносимость у пациентов как среднего, так и пожилого возраста [13].

Таблиця 2

Изменения суточных показателей АД у больных АГ под влиянием проведенного лечения зофеноприлом или лизиноприлом

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах			
	I (n=89)		II (n=92)	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
САД, мм рт. ст.				
День	157,3±5,8	127,6±4,7*	154,8±5,7	121,7±4,8*
Ночь	130,4±4,6	114,2±3,3	129,4±4,5	113,4±4,2
ДАД, мм рт. ст.				
День	92,3±5,8	78,1±4,3*	88,1±3,9	79,8±3,4
Ночь	78,8±3,1	65,5±2,2*	78,4±3,1	62,4±2,2*
Вариабельность САД, мм рт. ст.				
День	19,4±2,2	7,6±1,8**	20,2±2,4	8,6±1,8**
Ночь	14,4±3,1	7,0±1,9*	14,8±4,1	7,1±1,7*
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.				
День	10,1±3,2	6,5±2,7	9,4±2,6	7,3±2,7
Ночь	8,2±1,1	5,4±0,8	8,0±1,3	6,1±0,8
ИВ САД, %				
День	38,6±3,5	21,4±2,6*	36,6±3,2	24,1±2,4
Ночь	40,1±4,4	23,0±2,2**	41,3±4,4	23,8±2,8**
ИВ ДАД, %				
День	34,2±3,3	17,4±2,1*	32,7±3,1	18,6±2,1*
Ночь	20,8±2,6	12,5±1,2*	21,3±2,0	13,2±1,3*

**Примечание.** Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения: \* P<0,05; \*\* P<0,01. ИВ – индекс времени.

Анализ вариабельности АД предусматривает оценку его отклонений от среднесуточного ритма: при повышении вариабельности для САД больше чем на 11,9 мм рт. ст. для дневного периода и 9,5 мм рт. ст. – для ночного риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений возрастает на 60–70 % [2, 16]. Перед назначением исследуемой терапии вариабельность АД на протяжении суток у больных обеих групп была значительно повышена, что является фактором риска поражения органов-мишеней, в частности развития патологического ремоделирования сердца. В процессе лечения вариабельность САД днем достоверно снизилась на 61,8 % (P=0,003) в I группе и на 56,5 % (P=0,008) – во второй. Соответственно, период, в течение которого уровень АД превышал нормальные величины (ИВ АД), как днем, так и ночью сократился на 27,2–40,1 %. Причем в группе применения зофеноприла позитивные изменения ИВ САД в дневное время были несколько выше и более достоверными.

В ходе лечения лизиноприлом почти у каждого 8-го больного регистрировали эпизоды симптомной гипотензии. У 4 пациентов старше 70 лет назначение первой дозы препарата привело к чрезмерному снижению САД, что потребовало назначения дополнительного лечения.

Этим больным лизиноприл заменили на зофеноприл, показатели АД нормализовались и были стабильными в течение всего срока наблюдения.

Более высокую частоту случаев артериальной гипотензии, связанной с приемом лизиноприла, регистрировали и в исследовании SMILE-II [11]. Уже через 2 и 5 сут с момента начала лечения она оказалась достоверно выше в группе применения лизиноприла – соответственно 5,8 и 7,7 %, тогда как в группе зофеноприла – соответственно 3,2 и 4,4 %. Через 6 нед терапии частота артериальной гипотензии, связанной с приемом препаратов, составила 9,8 % у пациентов, принимавших лизиноприл, и 6,7 % – у получавших зофеноприл (P=0,048).

Таким образом, зофеноприл имеет лучший профиль безопасности, чем ряд других ИАПФ. При выборе ИАПФ в качестве антигипертензивной терапии у больных, перенесших ОИМ, должен учитываться старческий возраст пациентов.

При анализе клинического течения АГ у больных в постинфарктный период обращали внимание на возникновение таких неблагоприятных событий, как сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт, развитие симптомов СН (табл. 3).

Таблица 3

Частота возникновения неблагоприятных событий у больных АГ на протяжении 6 мес лечения зофеноприлом или лизиноприлом

Показатель	Группа	Частота выявления показателя, n (%)			
		До 30 сут	1–3-й мес	4–6-й мес	Всего
Повторный ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть	I (n=89)	3 (3,4 %)	2 (2,2 %)	2 (2,2 %)	7 (7,8 %)
	II (n=92)	4 (4,3 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)	9 (9,7 %)
СН выше II ФК по NYHA	I (n=89)	8 (9,0 %)	5 (5,6 %)	6 (6,7 %)	19 (21,3 %)
	II (n=92)	10 (10,9 %)	8 (8,7 %)	8 (8,7 %)	26 (28,3 %)
Гипотензия или плохая переносимость	I (n=89)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	0	2 (2,2 %)*
	II (n=92)	6 (6,6 %)	3 (3,3 %)	3 (3,3 %)	12 (13,2 %)

**Примечание.** \* – различия показателя достоверны по сравнению с таковым у больных II группы ( $P < 0,05$ ). ФК – функциональный класс.

На протяжении 6 мес лечения неблагоприятные события отмечены у 63 (33,0 %) обследованных. Смерть, повторный (нефатальный) ИМ или инсульт отмечены у 16 (8,4 %) из них. При сравнении исследуемых групп частота возникновения сердечно-сосудистой смерти или повторных ишемических атак в группе зофеноприла была меньше на 20,6 % ( $P=0,119$ ).

Высокая кардиопротекторная роль зофеноприла подтверждается результатами рандомизированного двойного слепого исследования SMILE-ISCHEMIA, в котором значительные отклонения сегмента ST на амбулаторной ЭКГ, ишемические изменения на ЭКГ или возникновение стенокардии в ходе стандартного нагрузочного теста, рецидив ИМ регистрировали на 43,5 % реже у пациентов, получавших зофеноприл в дозе 30–60 мг в сутки. Участниками исследования были больные с ОИМ с сохраненной фракцией выброса (ФВ) [12]. Анализ в подгруппах выявил, что благоприятное действие зофеноприла было более выраженным у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, стабильной стенокардией, сахарным диабетом или АГ. Зофеноприл оказался особенно эффективным у больных с ОИМ в возрасте старше 65 и 70 лет.

Согласно полученным нами результатам, к концу исследования симптомы СН наблюдали у 47 (25,9 %) лиц. За жесткими конечными точками – сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт, тяжелая СН – среди больных АГ, принимавших ИАПФ на протяжении 6 мес после ОИМ, не было достоверных различий ( $P=0,35$ ). Однако в группе зофеноприла количество неблагоприятных событий было на 17,2 % меньше, чем при лечении лизиноприлом, – соответственно 28 (31,5 %) и 35 (38,0 %).

В нашем исследовании у пациентов, получавших зофеноприл, общая частота возникнове-

ния хронической СН через 4 нед, 3 и 6 мес после ИМ была меньше таковой в группе лизиноприла. Ранее S. Neeneman и соавторы отмечали, что риск развития застойной хронической СН при назначении зофеноприла с первых суток ОИМ уменьшался на 46 % ( $P=0,018$ ) по сравнению с плацебо [11].

Одышка при физической нагрузке, застойные явления в легких, отеки нижних конечностей, высокая частота визитов к врачу по поводу ухудшения СН через 6 мес наблюдения зарегистрированы у 19 (21,3 %) больных, принимавших зофеноприл, и у 26 (28,3 %) из группы референтного ИАПФ. Вместе с тем тяжелую СН (III–IV ФК по NYHA) отмечали значительно реже в I группе (соответственно у 7 (33,3 %) и 16 (61,5 %),  $P=0,05$ ). Важно, что 39 (83,0 %) пациентов с признаками СН в последующем были госпитализированы.

Наши результаты согласуются с данными исследования SMILE, в котором выявлено достоверное снижение количества случаев тяжелой недостаточности кровообращения на 55,5 % ( $P=0,03$ ) при назначении зофеноприла. Мало того, в последующий период в группе зофеноприла существенно реже отмечали утяжеление хронической СН в течение первого года после ИМ (снижение относительного риска на 59 %;  $P=0,02$ ) [10].

О важности выявления клинических признаков прогрессирования СН в ранний период ОИМ широко дискутируют в современной литературе [6, 9, 18]. По мнению ряда ведущих кардиологов, они имеют определяющий характер для назначения ИАПФ.

Клинические результаты нашей работы согласовывались с изменениями эхокардиографических показателей внутрисердечной гемодинамики. В исходном состоянии и в первую

Таблиця 4

Изменения показателей сердечной гемодинамики у больных АГ, перенесших ОИМ, при лечении зофеноприлом и лизиноприлом

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах			
	I (n=89)		II (n=92)	
	Через 1 нед	Через 6 мес	Через 1 нед	Через 6 мес
КСИ, мл/м <sup>2</sup>	44,2±4,1	37,1±3,1*	43,9±4,2	39,8±4,1
КДИ, мл/м <sup>2</sup>	76,1±5,0	70,7±5,3	76,6±4,3	76,1±6,4
ФВ ЛЖ, %	41,9±3,1	47,5±3,3*	42,7±4,3	47,7±4,4
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	142,1±11,7	128,4±12,5	138,6±13,2	130,2±15,6

**Примечание.** \* – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в исходном состоянии ( $P < 0,05$ ). КСИ – конечнo-систолический индекс; КДИ – конечнo-диастолический индекс.

неделю ИМ признаки дилатации полости ЛЖ наблюдали у всех больных независимо от назначенного лечения. Вместе с тем постинфарктное ремоделирование ЛЖ у пациентов I и II групп на протяжении всего периода лечения имело характерные особенности (табл. 4). В частности к концу исследования наблюдали большее снижение КСИ в группе применения зофеноприла, чем лизиноприла, – соответственно 17,1 и 9,4 %. Значение динамики КСИ как самостоятельного неблагоприятного прогностического фактора ремоделирования ЛЖ подчеркивают многие авторы. По некоторым данным, степень уменьшения этого показателя по сравнению с исходным обеспечивала наилучшее прогнозирование снижения частоты сердечной смерти по сравнению с КДИ или ФВ в течение 6-летнего наблюдения у 605 пациентов со сниженной глобальной функцией ЛЖ после ОИМ [16].

Особый интерес представляет 6-месячная динамика КДИ при лечении различными ИАПФ. Этот показатель диастолической функции ЛЖ достоверно снижался только при назначении зофеноприла (на 8,1 %), тогда как во II группе имелась лишь тенденция к его уменьшению. В настоящее время принято считать, что показатели КСИ и КДИ отражают не только объем ЛЖ и его изменения в процессе ремоделирования, но и функцию ЛЖ, поэтому логично ожидать, что их динамика в постинфарктный период будет влиять на прогноз развития неблагоприятных осложнений, в первую очередь, на прогрессирование СН.

К механизмам позитивного влияния ИАПФ на развитие процессов ремоделирования относятся существенное ограничение зоны некроза за счет кардиопротекторных свойств, уменьшение гипертрофии миокарда вследствие снижения давления наполнения ЛЖ и напряжения стенки

миокарда, улучшение фазово-объемных взаимоотношений диастолических потоков [1, 4, 10]. Однако при АГ происходит и нарушение динамического равновесия между процессами синтеза и деградации коллагена, приводящее к развитию интерстициального и периваскулярного фиброза. Способствовать этим процессам может развитие большей жесткости стенки сердца преимущественно за счет избытка коллагена I типа, что является причиной патологической ригидности миокарда, лежащей в основе нарушения диастолической функции ЛЖ [18].

В течение 6 мес после перенесенного ИМ полного восстановления систолической функции ЛЖ не удалось осуществить ни в одной из исследуемых групп. Однако больший прирост ФВ ЛЖ наблюдали в группе применения зофеноприла, чем у больных II группы (соответственно 11,8 и 10,5 %). Важно, что восстановление глобальной сократимости отмечено у 19 (27,1 %) лиц I группы и только у 10 (12,2 %) – II группы ( $P < 0,05$ ).

Преимущество протекторных свойств зофеноприла в случаях дисфункции ЛЖ вследствие ОИМ связывают с высокой липофильностью препарата, которая обеспечивает преимущественное накопление его в миокарде, выраженное и продолжительное ингибирование ангиотензинпревращающего фермента в сердце, что способствует не только регрессу гипертрофии миокарда при АГ, но и предупреждает дилатацию полости ЛЖ [17]. Обобщенные результаты исследований подтверждают возможность ИАПФ с высоким тканевым сродством ингибировать синтез ангиотензина II de novo.

На сегодняшний день огромную роль в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования отводят синтезу и распределению различных типов коллагена в миокарде. Интерстиций

миокарда состоит из сети коллагеновых волокон, преимущественно I и III типов. Жесткость мышцы сердца определяется коллагеном I типа (80 % коллагена миокарда), а эластичность – коллагеном III типа (10 % коллагена сердца), остальные типы коллагена (II, IV–VI) в норме представлены в незначительном количестве.

По данным литературы, общее содержание коллагена в миокарде желудочков сердца существенно меняется у больных с ОИМ, получавших лечение различными ИАПФ [12]. Однако в отличие от лизиноприла зофеноприл значительно увеличивает экспрессию коллагена III типа и улучшает соотношение I/III типов коллагена. Этот факт позволяет утверждать, что его влияние на различные типы коллагена не зависит только от подавления образования ангиотензина II.

В экспериментальных моделях наблюдали положительную динамику соотношения видов коллагена при назначении каптоприла. Это значит, что антиоксидантная сульфгидрильная группа некоторых ИАПФ (каптоприл, зофеноприл) играет ведущую роль в распределении коллагена в миокарде во время процесса ремоделирования после ИМ. Улучшение функционального состояния кардиомиоцитов содействует уменьшению выраженности процессов постинфарктного ремоделирования ЛЖ, клиническим проявлением которого выступает СН [5, 6, 12].

Рядом с коррекцией динамических показателей сердечной сократимости, которые служат маркером постинфарктного ремоделирования и предиктором развития застойной СН, уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) считают важным для оценки дальнейшего прогноза течения АГ у больных с ОИМ.

Во Фремингемском исследовании установлено, что после появления электрокардиографических признаков гипертрофии ЛЖ 5-летняя смертность достигает 35 % у мужчин и 20 % у женщин 35–64 лет; в более старших возрастных группах эти показатели составляют соответственно 50 и 35 % [8]. Значимой является связь электрокардиографических признаков гипертрофии ЛЖ с развитием инсульта или застойной СН.

В нашем исследовании лучший регресс ИММ ЛЖ регистрировали после терапии зофеноприлом в течение 6 мес. В I группе значимое уменьшение (больше 10 %) ИММ ЛЖ отмечено у 62 (69,7 %) пациентов, тогда как в группе лизи-

ноприла – только у половины. Таким образом, почти на треть большее количество больных со значимым регрессом ИММ ЛЖ под влиянием зофеноприла в лечении АГ после ОИМ должно рассматриваться не только как следствие гипотензивного действия препарата. Доказано, что гипертрофия ЛЖ также уменьшается при хроническом применении зофеноприла независимо от его антигипертензивного эффекта.

В недавно законченной серии экспериментов сравнивали влияние двух структурно различных ИАПФ, таких как зофеноприл (с сульфгидрильной группой) и лизиноприл (с карбоксильной группой), и антагониста рецепторов ангиотензина II лозартана на предотвращение гипертрофии миокарда и отложение коллагена у крыс с моделированной АГ [9]. Показано, что ИАПФ с сульфгидрильными группами имеют неоспоримые преимущества в улучшении сосудистой функции и уменьшении повреждения миокарда по сравнению с ИАПФ, не содержащими сульфгидрильных групп. У всех животных получавших лечение зофеноприлом, достоверно снизилось АД, нормализовался кардиальный индекс (отношение массы желудочков к массе тела). Обе переменных имели значительную корреляцию.

Дисфункция эндотелия при АГ характеризуется нарушенной эндотелийзависимой релаксацией сосудов, что, с одной стороны, приводит к стойкому повышению АД и неспособности расширяться, с другой – обеспечивать возрастание кровообеспечения сердца во время нагрузки. Как свидетельствуют результаты флоуметрии во время госпитализации, исходные показатели объемной скорости кровотока – прирост объемной скорости кровотока (ПОСК) и ИР – у всех больных с ОИМ были значительно снижены (*рисунок*).

Это находит подтверждение и в наших более ранних работах, и публикациях других авторов, показавших, что нарушения эндотелийзависимых сосудистых реакций у больных АГ в постинфарктный период не полностью зависят от массы поврежденного миокарда [3, 4, 20]. Снижение эндотелийзависимой вазодилатации и повышение чувствительности и выраженности ответа при действии гуморальных вазоконстрикторов и других факторов воспаления может влиять на уровень АД и ухудшать прогноз течения ОИМ у пациентов с АГ. Доказана прямая взаимосвязь между степенью эндотелиальной

дисфункции и негативным прогнозом течения ОИМ [22, 26].

Многие ИАПФ обладают рядом определенных вазопротекторных эффектов. В частности, они восстанавливают нарушенную вазомоторную функцию эндотелия, уменьшают толщину внутренней оболочки (интимы) резистивных артерий и увеличивают их просвет у больных АГ [27]. Уникальность зофеноприла этим не ограничивается. Наличие SH-группы обеспечивает ему дополнительно прямую антиоксидантную активность. Именно SH-группа связывает свободные радикалы, ответственные за процесс старения клетки и являющиеся одним из главных повреждающих факторов, ведущих к развитию дисфункции эндотелия сосудов, ухудшению эндотелийзависимой вазодилатации при гипертонической болезни.

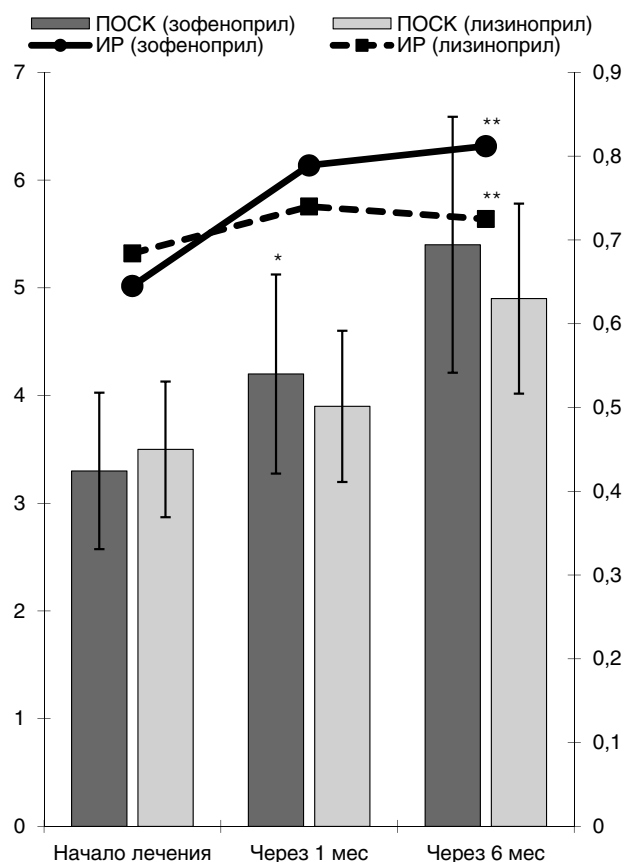


Рисунок. Динамика показателей объемной скорости кровотока и индекса реактивности под влиянием лечения зофеноприлом и лизиноприлом у больных с АГ в постинфарктный период. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: \* – в начале лечения ( $P < 0,05$ ); \*\* – у пациентов II группы ( $P < 0,05$ ).

При благоприятном течении ОИМ вследствие лечения эндотелиальная функция восстанавливается, о чем свидетельствует увеличение ПОСК и ИР (см. рисунок).

Использование зофеноприла или лизиноприла в стандартной терапии содействовало более быстрому восстановлению функционального состояния эндотелия артерий: увеличение ПОСК наблюдали уже с первых дней приема препаратов. На 30-е сутки этот показатель в I и II группах соответственно возрастал на 21,5 % ( $P < 0,05$ ) и 11,4 % от исходного уровня. Достоверно большие изменения ПОСК в I группе, отмечали и через 6 мес лечения. Согласно современным публикациям, ИАПФ могут улучшать эндотелиальную функцию, замедляя образование ангиотензина II и распад брадикинина. В случае перенесенного ИМ благоприятный эффект ИАПФ с сульфгидрильной группой проявляется в ослаблении вазомоторной дисфункции эндотелия, повышении его антитромбогенного потенциала.

Позитивные изменения ИР проходили более медленно, однако уже через 1 мес наблюдения в группе зофеноприла регистрировали прирост этого показателя на 17,8 % ( $P = 0,06$ ). В дальнейшем эти показатели функционального состояния эндотелия продолжали расти в обеих группах, однако в конце срока наблюдения (конец 6-го месяца) ИР в I группе в результате терапии зофеноприлом был достоверно (на 23,1 %) большим, чем в группе сравнения.

Таким образом, наша практика показала, что добавление целевых доз ИАПФ зофеноприла к стандартной терапии значительно улучшало функцию эндотелия резистивных сосудов уже на протяжении первых недель лечения. Под влиянием зофеноприла и лизиноприла у пациентов с АГ и постинфарктным кардиосклерозом уменьшается дисфункция эндотелия, что проявляется снижением вазоконстрикции и усилением вазодилатации. Прямое или косвенное влияние ИАПФ зофеноприла на образование биологически активных веществ, обладающих вазоконстрикторным протромбогенным и митогенным действием, вызывает регресс структурно-функциональных изменений в стенках артерий и артериол, предупреждает возникновение или прогрессирование атеротромботических явлений [9].

Выводы о том, что ИАПФ с сульфгидрильными группами могут иметь преимущества в



Таблиця 5

Динамика уривней СРП и провоспалительных цитокинов у больных с АГ под влиянием лечения зофеноприлом и лизиноприлом

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах					
	I (n=89)			II (n=92)		
	до лечения	через 1 мес	через 6 мес	до лечения	через 1 мес	через 6 мес
СРП, мг/л	24,8±2,3	27,1±4,2	17,4±2,2*	25,3±2,3	26,8±3,8	18,6±2,2*
ИЛ-6, пг/мл	69,6±6,3	45,8±4,3	29,1±2,1*	54,8±6,4	31,5±6,4	22,4±1,2*
ФНО-α, пг/мл	223,5±20,6	191,8±20,2	128,5±16,4*	208,4±20,2	178,1±17,3	140,1±10,2

**Примечание.** \* – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения ( $P < 0,05$ ).

улучшении сосудистой функции, ослаблении развития атеросклеротических изменений и уменьшении повреждения миокарда по сравнению с ИАПФ, не содержащими сульфгидрильных групп, сделаны в начале двухтысячных годов, когда были опубликованы результаты небольшого проспективного рандомизированного исследования у 48 пациентов с впервые диагностированной АГ 2-й степени без дополнительных факторов риска атеросклероза (гиперлипидемия, курение, семейная отягощенность по заболеваниям, обусловленным атеросклерозом или сахарным диабетом). Сравнивали влияние SH-содержащего зофеноприла по сравнению с ИАПФ эналаприлом, содержащим карбоксильную группу, на толщину комплекса интима – медиа, внутренний диаметр сонных артерий и показатели системного оксидантного стресса. Пациенты были рандомизированы на терапию эналаприлом (20 мг/сут) или зофеноприлом (30 мг/сут); продолжительность исследования составила 5 лет. Исходная толщина комплекса интима – медиа правой и левой общих сонных артерий была одинаковой в обеих группах. Спустя 5 лет этот показатель значительно уменьшился в группе зофеноприла, но не в группе эналаприла [25]. Это сочеталось с благоприятным изменением показателей оксидантного стресса в группе зофеноприла.

Такое сочетание свойств эффективного ИАПФ с плазменной и тканевой активностью, с прямым антиоксидантным эффектом особенно выгодно у пациентов с сахарным диабетом, расстройствами мозгового кровообращения, ишемической болезнью сердца, так как наряду с контролем АГ может способствовать нормализации структуры и реактивности артерий, улучшению клинического течения и прогноза.

Повышение при СН уривней медиаторов воспаления тесно коррелирует с ухудшением

прогноза. Их негативное воздействие опосредовано через активацию оксидантного стресса.

Исходные значения СРП, ИЛ-6, ФНО-α были более чем в три раза выше, чем у пациентов аналогичного возраста с хронической ишемической болезнью сердца (табл. 5). В процессе эффективного лечения показатели провоспалительного звена цитокинов постепенно уменьшались, достигая максимальных (достоверных) различий к концу срока исследования.

Улучшение показателей калликреин-кининовой системы поддерживает протективное действие зофеноприла на коронарный эндотелий в течение длительного времени, обуславливая его определенный антиишемический эффект. Подобное действие ИАПФ на провоспалительные цитокины, хотя и менее выраженное, отмечено в исследовании GISSI-3, в котором использование лизиноприла в течение 6 нед приводило к снижению смертности и частоты левожелудочковой недостаточности через 6 мес. Более того, результаты исследования AIRE показали, что положительный клинический эффект рамиприла у пациентов с застойной СН после ИМ продолжался дольше периода активного лечения [17, 18].

Для зофеноприла этот факт получил безоговорочное подтверждение в исследовании SMILE, в котором выживаемость после ОИМ увеличивалась у получавших зофеноприл по сравнению с плацебо со временем даже после прекращения активного лечения. Так, смертность даже через 12 мес оказалась значительно ниже в группе применения зофеноприла [10]. Этот эффект может быть объяснен и более значительным начальным снижением размера инфарктной зоны у данных пациентов, и это, возможно, привело со временем к снижению смертности.

I.T. Мак и соавторы раньше отмечали, что ангиотензин II непосредственно модулирует NF-κB в цитоплазме зрелых фагоцитов, вызывая стимуляцию транскрипции многих провоспалительных хемокинов и цитокинов, включая ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8, MCP-1, САМ-1, ИФН-γ и ФНО-α [14]. Механизм включения ФНО-α в процесс дилатации ЛЖ связан с активацией и повреждающим действием металлопротеиназ. Активация последних приводит к растворению фибриллярного коллагена, который окутывает и связывает кардиомиоциты в волокна. Очевидно, это приводит к нарушению структуры миокардиальных волокон, деструкции и патологическому ремоделированию миокарда [14].

Негативное прогностическое значение повышенных уровней провоспалительных цитокинов отмечали и другие авторы [15, 17].

У больных с повторным ОИМ, сердечно-сосудистой смертью, уровень СРП в 2,1 раза, ИЛ-6 в 1,5 раза были выше, чем в исследуемой популяции в целом. Кардиотоксический эффект СРП проявляется через активирование системы комплемента в макроальбуминовых комплексах, что приводит к изменениям ионной проницаемости мембран кардиомиоцитов [14]. Возникает повышение внутриклеточного содержания кальция и повреждение клетки. Этот процесс имеет главенствующее значение в патологическом ремоделировании сердца вследствие ОИМ [15].

В последние годы обнаружено антиатеросклеротическое действие ИАПФ, которое проявляется замедлением роста атеросклеротических бляшек в артериях и ослаблением тромбообразующих свойств крови. В эксперименте показано, что при назначении зофеноприла в дозах 0,05 и 0,1 мг/кг в сутки существенно снижается атеросклеротическое повреждение аорты (соответственно на 78 и 89 %), тогда как на фоне применения эналаприла подобного эффекта не выявлено [20].

Таким образом, наше исследование показало, что использование ИАПФ с сульфгидрильной группой (зофеноприла) и карбоксильной группой (лизиноприла) в равной степени редуцирует генерацию большинства выше приведенных цитокинов, что тормозит системный воспалительный ответ у больных с перенесенным ИМ.

## Выводы

1. Антигипертензивная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента зофеноприлом в дозе (56,1±12,3) мг в сутки не уступала по эффективности лизиноприлу в дозе (16,8±2,6) мг в сутки и содействовала уменьшению дневного систолического артериального давления на 20,4 % (с (157,3±5,8) до (127,6±4,7) мм рт. ст.), ночного диастолического артериального давления на 17,9 % (с (78,8±3,1) до (65,5±2,2) мм рт. ст.), максимально снижая суточную вариабельность систолического артериального давления на 61,8 % (P=0,003) и индекс времени систолического (на 44,6 %) и диастолического (на 40 %) артериального давления.

2. Предупреждение прогрессирования постинфарктного ремоделирования левого желудочка при использовании липофильного зофеноприла у больных артериальной гипертензией в постинфарктный период связано, прежде всего, с улучшением левожелудочковой систолической дисфункции – рост фракции выброса на 11,8 % (P<0,05), большим торможением, чем в группе лизиноприла, левожелудочковой дилатации и достоверным уменьшением индекса массы миокарда левого желудочка у 69,7 % пациентов.

3. Применение зофеноприла, как и лизиноприла, активно влияло на динамику провоспалительных цитокинов, значительно уменьшая уровень показателей системного воспаления.

4. Терапия зофеноприлом у больных артериальной гипертензией раньше и быстрее, чем лизиноприлом, восстанавливала эндотелиальную функцию сосудов, что характеризовалось достоверным повышением объемной скорости кровотока на 42,3 %, ростом индекса реактивности сосудов на 23,1 % в течение 6 месяцев лечения.

5. При незначительном количестве побочных действий зофеноприл в дозе 60 мг в сутки лучше переносился, чем лизиноприл в дозе 20 мг в сутки, вызывая на 31,7 % реже случаи гипотонии.

## Литература

1. Амосова Е.Н. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 19–25.
2. Батушкін В.В., Мальчевський В.Л., Гема А.І. та ін. Спосіб

діагностики порушення функціонального стану ендотелію периферичних артерій в осіб на гострий коронарний синдром. Деклараційний патент на корисну модель 7425 7 А61В8/06 15.06.2005.– С. 4–5.

3. Батушкін В.В. Вплив високих доз диротона на особливості перебігу ГІМ без зубця Q та супутньою гіпертонічною хворобою залежно від ступеня порушення функції ендотелію та тромбоцитарного гемостаза // Укр. мед. часопис.– 2005.– № 4.– С. 42–47.

4. Следзевская И.К., Бабий Л.Н., Строганова Н.П. и др. Компенсаторные факторы, определяющие функциональное состояние сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда (двухлетнее наблюдение). Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України (Київ, 18–20 вересня 2013 р.) // Укр. кардіол. журн.– 2013.– Додаток 4.– С. 169.

5. ACC/AHA Guidelines for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee (JNC 8) // JAMA.– 2013.

6. Borghi 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 // Amer. Heart J.– 2003.– Vol. 145 (1).– P. 80–87.

7. 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 // Amer. Heart J.– 2007.– Vol. 153 (3).– P. 445.

8. Buikema H., Monnik S.H., Tio R.A. et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure // Brit. J. Pharmacol.– 2000.– Vol. 130 (8).– P. 1999–2007.

9. Cominacini L., Pasini A., Garbin U. et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species // Amer. J. Hypertens.– 2002.– Vol. 15.– P. 891–895.

10. Frascarelli S., Ghelardoni S., Ronca-Testoni S., Zucchi R. Cardioprotective effect of zofenopril in perfused rat heart subjected to ischemia and reperfusion // J. Cardiovasc. Pharmacol.– 2004.– Vol. 43 (2).– P. 294–299.

11. Heeneman S., Sluimer J.C., Daemen M.J. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling // Circ. Res.– 2007.– Vol. 101.– P. 441–554.

12. Evangelista S., Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril // J. Int. Med. Res.– 2005.– Vol. 33 (1).– P. 42–54.

13. 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.– Vol. 27 (3).– P. 371–376.

14. Mak I.T., Freedman A.M., Dickens B.F., Weglicki W.B. Protective effects of sulfhydryl – containing angiotensin converting enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells // Biochem. Pharmacol.– 1990.– Vol. 40 (9).– P. 2169–2175.

15. Malacco E., Piazza S., Omboni S. Zofenopril versus lisinopril in the treatment of essential hypertension in elderly patients: a randomised, double-blind, multicentre study // Clin. Drug Investig.– 2005.– Vol. 25 (3).– P. 175–182.

16. 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 // Amer. Heart J.– 2004.– Vol. 148 (1).– P. 5.

17. Pasini A.F., Garbin U., Nava M.C. et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients // Amer. J. Hypertens.– 2007.– Vol. 20 (4).– P. 443–450.

18. Scribner A.W., Loscalzo J., Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress // Eur. J. Pharmacol.– 2003.– Vol. 15.– P. 95–99.

19. Steg Ph. G., James S.K., Dan Atar et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33.– P. 2569–2619.

20. Van Gilst W.H., Scholtens E., de Graeff P.A. et al. Differential influences of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the coronary circulation // Circulation.– 1988.– Vol. 77 (6 Pt. 2).– P. 24–29.

Поступила 12.03.2014 г.

## Зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки та рівнів прозапальних цитокінів під впливом зофеноприлу і лізиноприлу в післяінфарктний період у хворих із супутньою артеріальною гіпертензією

В.В. Батушкін<sup>1</sup>, М. Ашдари<sup>2</sup>, А.І. Гема<sup>2</sup>, Н.А. Комаревич<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Київський медичний університет УАНМ

<sup>2</sup> Київська міська клінічна лікарня № 5

**Мета роботи** – вивчити вплив зофеноприлу й лізиноприлу на клінічний перебіг артеріальної гіпертензії (АГ) у післяінфарктний період протягом 6 міс, а також на зміни артеріального тиску (АТ) і показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, функції ендотелію та лабораторних маркерів запалення.

**Матеріал і методи.** Обстежено 181 хворого із середньою або тяжкою формою АГ, віком у середньому (67,3±3,7) року, які перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST. Пацієнти I групи (n=89) приймали інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) зофеноприл, хворі II групи (n=92) – лізиноприл.

**Результати.** Антигіпертензивна терапія зофеноприлом не поступалася за ефективністю лізиноприлу і сприяла зменшенню денного систолічного АТ на 20,4 %, діастолічного АТ уночі на 17,9 %, максимально знижуючи добову варіабельність систолічного АТ на 61,8 % (P=0,003) та індекс часу систолічного (на 44,6 %) і діастолічного (на 40 %) АТ. Запобігання прогресуванню післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка при використанні ліпофільного зофеноприлу у хворих з АГ у постінфарктний період пов'язано, насамперед, з поліпшенням лівошлу-

ночкової систолічної дисфункції – зростанням фракції викиду на 11,8 % ( $P < 0,05$ ), більшим сповільненням, ніж у групі лізиноприлу, лівошлуночкової дилатації і достовірним зменшенням маси міокарда лівого шлуночка у 69,2 % хворих. Тривале використання обох ІАПФ активно впливало на динаміку прозапальних цитокінів, значно зменшуючи рівень показників системного запалення. Терапія зофеноприлом у хворих з АГ раніше і швидше, ніж лізиноприлом, відновлювала ендотеліальну функцію судин, що характеризувалося достовірним підвищенням об'ємної швидкості кровотоку на 42,3 %, зростанням індексу реактивності судин на 23,1 %. При незначній кількості побічних ефектів, зофеноприл у дозі 60 мг на добу краще переносився, ніж лізиноприл у дозі 20 мг на добу, спричиняючи на 31,7 % рідше випадки гіпотонії.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, гострий інфаркт міокарда, інгібітори ангіотензинперетворювально-го ферменту, зофеноприл, лізиноприл, глобальна міокардіальна дисфункція, порушення функції ендотелію, маркери запалення.

### Changes of cardiac hemodynamics and proinflammatory cytokine levels under treatment with zofenopril and lisinopril in postinfarction patients with concomitant arterial hypertension

V.V. Batushkin<sup>1</sup>, M. Ashdary<sup>2</sup>, A.I. Gema<sup>2</sup>, N.A. Komarevych<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Kyiv Medical University UANM, Ukraine*

<sup>2</sup> *City Clinical Hospital № 5 Kyiv, Ukraine*

The aim – to study the effect of 6-months treatment with zofenopril and lisinopril upon clinical course of hypertension in the postinfarction period. The dynamics of blood pressure, intracardiac hemodynamics parameters, endothelial function and laboratory inflammatory factors were examined in 181 patient after acute myocardial infarction with ST segment elevation with concomitant moderate or severe hypertension, age  $67.3 \pm 3.7$  years. Six-months antihypertensive therapy with zofenopril was not inferior to of lisinopril, reducing systolic blood pressure by 20.4 %, diastolic blood pressure at night by 17.9 %, systolic blood pressure variability by 61.8 % ( $P = 0.003$ ), systolic blood pressure time index by 44.6 %, diastolic blood pressure time index by 40 %. Prevention of progression of left ventricular remodeling using zofenopril was due to the improvement of left ventricular systolic dysfunction (increase of ejection fraction by 11.8 %,  $P < 0.05$ ). Zofenopril prevented left ventricular dilation better than lisinopril and decreased left ventricular mass in 69.2 % patients. Prolonged use of both drugs influenced dynamics of pro-inflammatory cytokines, significantly reducing indicators of systemic inflammation. Zofenopril restored vascular endothelial function earlier and faster than lisinopril. This effect was characterized by significant increase of circulation volume velocity by 42.3 %, vascular reactivity index by 23.1 %. Taking into account small number of side effects, zofenopril in 60 mg daily is better tolerated than lisinopril 20 mg daily, causing 31.7 % less cases of hypotension.

**Key words:** arterial hypertension, acute myocardial infarction, angiotensin-converting enzyme inhibition, zofenopril, lisinopril, myocardial dysfunction, endothelial dysfunction, inflammation markers.