

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
тематический журнал для врачей

№ 9 (25), 2013

Кардиология. Ревматология

## Зофеноприл – особое положение среди ингибиторов АПФ и перспективы расширения клинического использования (обзор литературы и фармакоэкономический анализ)

Нургожин Т.С., Гуляев А.Е., Ермакбаева Б.А., Абуова Г.Т., Нургожина Э.О., Жаугашева А.Т.  
Центр наук о жизни АОО «Назарбаев Университет», г. Астана  
Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда  
Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент

Статья представляет собой обзор доступной литературы по базисной и клинической фармакологии препарата зофеноприл, а также содержит фармакоэкономические расчёты, проведённые на основе клинических исследований. Анализ данных из баз доказательной медицины позволяет утверждать, что липофильный, имеющий в составе сульфгидрильные группы препарат из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, зофеноприл обладает рядом новых фармакодинамических свойств, обеспечивающих повышение эффективности в лечении артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Применение зофеноприла (препарата Зокардис®) клинически и фармакоэкономически целесообразно в кардиологической практике при инфаркте миокарда и при артериальной гипертензии в качестве препарата доминирующего среди группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Анализ соотношения стоимость/эффективность свидетельствует о фармакоэкономической целесообразности преимущественного выбора именно препарата зофеноприл.

### Актуальность

В 2005 г. исполнилось 30 лет с того времени, как под руководством D. Cushman и M. Ondetti был синтезирован первый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), пригодный для приема внутрь, каптоприл. Вскоре в середине 1970-х годов были синтезированы два других ИАПФ – лизиноприл, и эналаприл. В 1980-е годы появилось

несколько десятков химических соединений, способных тормозить активность превращения ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II. Большая часть новых ИАПФ в отличие от каптоприла не содержала сульфгидрильной группы, а связывалась с активным центром АПФ своей карбоксильной группой. Одним из немногих исключений является зофеноприл, он, как и капто-

прил, относится к сульфгидрильным ИАПФ, однако оказывает более продолжительное действие и одновременно является липофильным соединением, что придаёт этому препарату уникальность в проявлении клинических эффектов. В отличие от каптоприла в молекуле зофеноприла две сульфгидрильные группы, из которых одна образует тиоэфирную связь с бензольным остатком, а другая проч-

но связана с фениловым остатком. Зофеноприл в виде кальциевой соли широко представлен на фармацевтическом рынке Республики Казахстан в виде препарата «Зокардис®». Однако количество качественной информации относительно фармакологии зофеноприла пока не соответствует имеющимся у данной субстанции перспективам и потенциалу и практически врачам сложно ориентироваться в новых возможностях.

**Цель исследования** состоит в расширении представлений практикующих врачей относительно базисной и клинической фармакологии препарата зофеноприл и представлении данных фармакоэкономики, обеспечивающих аргументами о возможности расширения использования данного лекарственного средства в клинической практике.

#### **Материал и методы исследования**

Поиск первичной и вторичной информации проводился по базам данных MEDLINE (январь 2000 г. – июль 2013 г.), EMBASE, The Cochrane Library (январь 2000 г. – январь 2013 г.) по ключевым словам: зофеноприл, фармакология, клинические исследования, эффективность, стоимость, затраты. Просматривались также Current Contents, монографии по соответствующей тематике, библиографические списки в выявленных публикациях. Результаты исследования SMILE-4 послужили основанием для фармакоэкономического моделирования, проведенного нами. Рассчитывались прямые медицинские затраты на использование препарата зофеноприл. Фармакоэкономический анализ стоимости/эффективности и показатель приращения эффективности затрат (ICER) в виде инкрементального коэффициента.

#### **Результаты и обсуждение**

К настоящему времени зофеноприл является одним из наиболее липофильных ингибиторов АПФ [1], что облегчает его всасывание и проникновение в ткани. На различных экспериментальных моделях показано, что зофеноприл значительно превосходит другие ИАПФ не только по степени, но и по длительности блокады миокардиального и аорталь-

ного АПФ. Препарат быстро и практически целиком всасывается в ЖКТ [2]. После приема внутрь пиковая концентрация зофеноприла в плазме крови достигается через 1,19 часа; для зофеноприлата этот показатель составляет 1,36 часа [3].

Что дает высокая липофильность? В соответствии с канонами базисной фармакологии, – высокая липофильность обеспечивает накопление препарата в миокарде, выраженное и продолжительное ингибирование АПФ в сердце, а значит, регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Обобщенные результаты исследований подтверждают возможность ИАПФ с высоким тканевым сродством ингибировать синтез ангиотензина II «in vitro». Гипертрофия миокарда также уменьшается при хроническом применении зофеноприла и независимо от его антигипертензивного эффекта. Таким образом, ИАПФ с сульфгидрильными группами могут иметь преимущества в улучшении сосудистой функции и уменьшении повреждения миокарда в сравнении с ИАПФ, не содержащими сульфгидрильных групп.

Зофеноприл содержит две SH-группы, обладающие прямым антиоксидантным действием. По силе антиокислительной активности зофеноприл значительно превосходит другие ИАПФ [4]. Наличие SH-группы обеспечивает ему дополнительную прямую антиоксидантную активность. Именно SH-группа связывает свободные радикалы, наличие которых в клетке ответственно за процесс ее старения и которые являются одним из главных повреждающих факторов, ведущих к развитию дисфункции эндотелия сосудов, ухудшению эндотелий-зависимой вазодилатации при гипертонической болезни.

В целом ряде экспериментальных исследований было показано, что зофеноприл оказывает выраженное антиоксидантное действие, обусловленное наличием в его молекуле свободной сульфгидрильной группы [5, 6]. Благодаря такому эффекту зофеноприл подавляет выработку вазоконстрикторных факторов (в частности, эндотелина I) и т.н. молекул адгезии, стимулирует продукцию

оксида азота и, таким образом, уменьшает эндотелиальную дисфункцию [7, 8, 9]. Антиоксидантная активность зофеноприла, впервые обнаруженная в экспериментальных исследованиях, имеет важное клиническое значение. Это было продемонстрировано С. Napoli и соавт. на нелеченых больных с артериальной гипертензией [10]. Они обнаружили, что у больных АГ атерогенные ЛПНП более легко окисляются по сравнению со здоровыми лицами. А как известно, окисленные ЛПНП обладают более выраженной атерогенной активностью, чем неокисленные. Способность ЛПНП окисляться у больных АГ значительно уменьшалась или нормализовывалась после 12-недельной терапии зофеноприлом, но не изменялась при лечении эналаприлом. Косвенным образом, с использованием конкурентного ингибитора нитрооксидсинтетазы, получены доказательства, что у больных АГ ингибиторы АПФ увеличивают синтез оксида азота эндотелиальными клетками, причем эффект зофеноприла значительно более выражен, чем эффект эналаприла [11].

Следовательно, зофеноприл можно считать ингибитором АПФ выбора для первичной или вторичной профилактики атеросклероза (и, в частности, ИБС) у больных с АГ или СД.

В последние годы положительное влияние зофеноприла на эндотелий получило подтверждение в нескольких клинических испытаниях. Так, у пациентов с умеренной артериальной гипертензией зофеноприл достоверно уменьшал содержание продуктов перекисного окисления (гидропероксида липопротеинов низкой плотности, 8-изопростаны, окисленные липопротеины низкой плотности) и молекул адгезии, а также увеличивал эндотелий-зависимую вазодилатацию. В то же время рамиприл, при сопоставимой гипотензивной эффективности, не оказывал существенного влияния на указанные маркеры эндотелиальной дисфункции [12]. В другом сравнительном исследовании было установлено, что зофеноприл в отличие от эналаприла достоверно снижает уровень малонового диальдегида (маркер окисляемости липопротеинов низкой плотности),



нормализует содержание 8-изопропанов, а также уменьшает концентрацию асимметричного диметил-L-аргинина (конкурентный ингибитор эндотелиальной NO-синтазы) [13].

Таким образом, эффекты зофеноприла на контроль артериального давления и сердечно-сосудистую защиту явно поддерживают свою первостепенную роль для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

На сегодняшний день в доступной научной медицинской литературе отчетливо просматриваются две точки зрения на группу ИАПФ. Первая сводится к тому, что поскольку механизм действия всех ИАПФ подобен, то и их действие может рассматриваться в целом как «класс-эффект», поэтому из большого арсенала препаратов ИАПФ каждый может быть с одинаковым успехом назначен больным с сердечно-сосудистой патологией. Другая акцентирует внимание на том, что группа ИАПФ по химической структуре довольно неоднородна, и это обстоятельство должно обуславливать важные различия в индивидуальных фармакокинетических свойствах отдельных препаратов: концентрация ИАПФ в тканях, время наступления и спектр клинических эффектов, продолжительность их действия, способы выведения и т.д., следовательно, отдельные препараты ИАПФ могут иметь различия в клинической эффективности и особенностях применения.

Следует указать, что эффекты ИАПФ с разными фармакокинетическими и физико-химическими свойствами сравнивали в ряде клинических исследований. Одним из них было выполненное E. Malasso и соавт. многоцентровое рандомизированное исследование, в котором двойным слепым методом сравнивали антигипертензивные эффекты зофеноприла и лизиноприла у пожилых больных с артериальной гипертензией [14]. В исследование были включены мужчины и женщины (всего 181 больной) в возрасте 65 лет и старше с диастолическим артериальным давлением (АД) от 90 до 110 мм рт.ст. в положении сидя. Это исследование подтвердило данные литературы о высокой антигипертензивной эффективности и превосходной переносимости

зофеноприла при его применении в дозе 30-60 мг/сут. При артериальной гипертензии зофеноприл в дозе 30-60 мг/сут позволяет достигнуть нормализации диастолического АД более чем в 80% случаев. Несмотря на относительно короткий период полужизни зофеноприла в плазме крови, его антигипертензивное действие при приеме 1 раз в день продолжается до 24 ч. Данное исследование было первым, в котором продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность зофеноприла у пожилых больных, в то время как ранее в исследованиях включали преимущественно больных среднего возраста. Переносимость зофеноприла у пожилых больных была несколько лучше, чем лизиноприла, особенно в том, что касается побочных эффектов, потребовавших отмены ИАПФ.

Доказано, что зофеноприл по своему воздействию на артериальное давление не уступает другим ингибиторам АПФ. Например, в исследовании A.F. Pasini с соавт. установлена сопоставимая эффективность зофеноприла и рамиприла при гипертонической болезни [15]. По данным другого сравнительного многоцентрового исследования, зофеноприл столь же эффективно снижал артериальное давление у лиц пожилого возраста, что и эналаприл [16].

**Зофеноприл выделяется среди других ингибиторов АПФ более выраженным и более длительным торможением активности АПФ в сердце.** Зофеноприл вызывает более значительное, чем каптоприл, фозиноприл, эналаприл (на 70-90%) снижение активности АПФ в сердце через 4 часа после приема препарата внутрь, причем этом эффект сохраняется в течение 24 часов [17]. Благодаря своему мощному антиоксидантному действию зофеноприл ослабляет повреждение миокарда и нарушения его сократительной функции в условиях ишемии-реперфузии. Это проявляется в уменьшении высвобождения креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, более быстром восстановлении сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) и увеличении коронарного кровотока. Зофеноприл также ослабляет реперфузионное повреждение эндотелия коронарных артерий, что проявляется быстрым

восстановлением коронарного кровотока во время реперфузии. При АГ гипертрофия миокарда сопровождается существенными изменениями межклеточного матрикса. 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. При АГ происходит сдвиг динамического равновесия между процессами синтеза и деградации коллагена, развивается интерстициальный и периваскулярный фиброз, преимущественно за счет коллагена I типа, что является причиной патологической ригидности миокарда, лежащей в основе нарушения диастолической функции.

В эксперименте проведено сравнение двух структурно различных ИАПФ, таких как зофеноприл (с сульфгидрильной группой) и лизиноприл (с карбоксильной группой), и антагониста рецепторов к ангиотензину II лозартана на предотвращение гипертрофии миокарда и отложение (распределение, распространение) коллагена у крыс со спонтанной гипертензией.

У всех получавших лечение снизилось АД и кардиальный индекс (отношение массы желудочков к массе тела). Обе переменных имели значительную корреляцию. Общее содержание коллагена желудочков сопоставимо уменьшилось во всех группах, получавших лечение. В отличие от препаратов сравнения зофеноприл значительно увеличил экспрессию коллагена III типа и улучшил соотношение I/III типы коллагена. Это позволяет предположить, что влияние этих лекарств на различные типы коллагена не зависит от образования ангиотензина II. Выявление подобной динамики соотношения коллагена при терапии каптоприлом указывает, что антиоксидантная сульфгидрильная группа этих ИАПФ может играть роль в распределении коллагена в процессе гипертрофии миокарда.

Клиническое исследование SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation), начатое в 1995 году,

до сих пор продолжает изучение зофеноприла для определения особенностей эффекта этого ингибитора АПФ [18].

В ходе различных этапов исследования, зофеноприл последовательно продемонстрировал преимущества в снижении заболеваемости и смертности после переднего инфаркта миокарда у больных инфарктом миокарда с подъёмом ST, особенно у пациентов из групп риска, больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом, у которых прогноз после инфаркта является наиболее неблагоприятным.

Результаты проекта SMILE, в котором приняли участие более 3500 пациентов с ишемической болезнью сердца демонстрируют, что зофеноприл в сочетании с ацетилсалициловой кислотой может снизить заболеваемость и смертность у пациентов с инфарктом миокарда в большей степени, чем лизиноприл и рамиприл. Кроме того, результаты клинического исследования SMILE-ISCHEMIA выявили интересные ангиошемический и вазопротекторный эффекты зофеноприла, и эти свойства в значительной степени обеспечивают общий клинический эффект препарата [19].

Кардиопротективная роль зофеноприла поддерживается результатами рандомизированного двойного слепого исследования SMILE-ISCHEMIA, в котором 349 пациентов, перенёвших ИМ с сохранной функцией ЛЖ (фракция изгнания ЛЖ > 40%), в течение 6 мес получали зофеноприл 30-60 мг (n=177) или плацебо (n=172). При отсутствии различий между группами в контроле АД, сократительной функции ЛЖ и проводимой терапии, значительные отклонения ST-T-сегмента на амбулаторной электрокардиограмме (ЭКГ), изменения на ЭКГ или возникновение стенокардии в ходе стандартного нагрузочного теста, рецидив ИМ имел место у 20,3% пациентов в группе зофеноприла и 35,9% – плацебо. Депрессия ST-T на амбулаторной ЭКГ зарегистрирована у 22,7% пациентов, получавших плацебо, и 10,7%, получавших терапию ИАПФ. Депрессия ST-T во время нагрузочного теста возникла соответственно у 14,2 и 26,7% пациентов, получавших зофеноприл и плацебо, с более низкой

пропорцией пациентов с ангинозными болями в группе зофеноприла (4,7% против 14,3%), значительной депрессией ST (14,2% против 26,7%) и серьёзными желудочковыми аритмиями (3,8% против 10,5%).

Анализ в подгруппах выявил, что благоприятное действие зофеноприла было более наглядным у пациентов с предшествующим ИМ или стенокардией, СД, АГ. Зофеноприл оказался эффективным у больных с острым ИМ старше 65 и 70 лет.

Ранние и поздние благоприятные клинические эффекты, наблюдаемые при лечении зофеноприлом у пациентов с передним ИМ, не подвергавшихся тромболитическому лечению, послужили основанием для проведения другого исследования SMILE-II. Его целью было продолжение исследования эффективности и безопасности зофеноприла в сравнении с лизиноприлом у пациентов, получивших тромболитическую терапию.

Данное исследование также было многоцентровым рандомизированным двойным слепым в параллельных группах, в нем приняли участие 1024 больных с острым ИМ после тромболитической терапии. ИАПФ (зофеноприл или лизиноприл) назначали в пределах 1,5–12 ч после завершения тромболитической терапии, стартовая доза зофеноприла 7,5 мг, лизиноприла 2,5 мг. Целевая доза зофеноприла 30 мг 2 раза в сутки, лизиноприла – 10 мг/сут. Длительность терапии – 6 нед.

Частота случаев артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, оказалась достоверно ниже в группе зофеноприла – 3,2 и 4,4% через 2 и 5 сут соответственно, а в группе лизиноприла – 5,8 и 7,7%. Через 6 нед терапии частота артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, равнялась 9,8% в группе лизиноприла против 6,7% у больных, получавших зофеноприл. Смертность в течение 6 нед терапии существенно не отличалась, составив 3,2% в группе зофеноприла и 4% в группе лизиноприла. Не выявлено существенных различий и в частоте других сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, у пациентов с ИМ после тромболитической терапии ИАПФ зофеноприл по сравнению с

лизиноприлом при одинаковой эффективности лучше переносится больными. Он обеспечивает достоверно более низкую частоту развития артериальной гипотонии, связанной с приемом данных лекарственных средств.

Ретроспективный анализ исследования SMILE-4 доказал высокую эффективность зофеноприла в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, переживших острый инфаркт миокарда и имеющих артериальную гипертензию [20, 21]. В этих условиях, при сочетании с ацетилсалициловой кислотой эффективность зофеноприла оказалась достоверно выше эффективности рамиприла.

Кроме того, есть результаты прямого сравнения эффектов рамиприла и зофеноприла на сердечно-сосудистую смертность больных с хронической сердечной недостаточностью (СН) в условиях клинической практики пока не имеется. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость пациентов в течение всего периода наблюдения. Группы были сходны во многих клинических параметрах. Средний период наблюдения этой когорты составил  $6,1 \pm 1,2$  года. В целом, в течение периода наблюдения, мы наблюдали 45 смертей в группе, получавшей зофеноприл, и 48 – в группе рамиприла ( $p=0,251$ ). Зофеноприл обеспечивал достоверно лучшую выживаемость у пациентов среднего возраста и старшего (отношение шансов 0,56, 95% доверительный интервал от 0,35 до 0,91), у мужчин (отношение шансов 0,57, 95% доверительный интервал от 0,30 до 0,98) и у больных с более низкой фракцией выброса (отношение шансов 0,52, 95% доверительный интервал от 0,26 до 0,97). Таким образом, зофеноприл является более эффективным у пожилых пациентов, пациентов мужского пола и пациентов с более низкой фракцией выброса [22].

Результаты исследования SMILE-4 [20], в котором приняли участие более 3500 пациентов с ишемической болезнью сердца послужили основанием для фармакоэкономического моделирования, проведённого нами. В соответствии с дизайном данного исследования



считали, что пациенты, принимающие зофеноприл (Зокардис®), начинают прием препарата в первые сутки после инфаркта миокарда в начальной дозе 7,5 мг/сут и на 5-й день пациенты были рандомизированы двойным слепым методом на группу получающую зофеноприл 30 мг два раза в день + аспирин 100 мг один раз в день или 5 мг рамиприла два раза в день + аспирин 100 мг один раз в день в течение 12 месяцев. Эффективность определяли по снижению общей смертности и числа случаев тяжелой ХСН в соответствии с результатами исследования SMILE. За 12 месяцев лечения основных сердечно-сосудистых событий (смертность и число случаев тяжелой сердечной недостаточности) произошло 105 случаев у 365 пациентов, получавших зофеноприл (29%) и 128 событий у 351 пациентов, получавших рамиприл (37%), ( $p = 0,028$ ), преимущество зофеноприла статистически достоверно (95% доверительный интервал, 4% -49%). За показатель эффективности препаратов брали величину эффективности предотвращения основных сердечно-сосудистых событий в группе: для зофеноприла – 71%, для рамиприла – 63% [23].

Средняя стоимость зофеноприла для пациента в год была 65 700 тенге, рамиприла 15 476 тенге в соответствии с ценами Единого дистрибьютора в РК на 2013 год. Расходы, связанные с появлением сердечно-сосудистого события в соответствии с расчётами Приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 января 2013 года №11: стоимость базового тарифа (78 656,87 тенге)  $\times$  весовой коэффициент клинико-затратной группы (2,7540) = 216 621,0 тенге. Таким образом, стоимость сердечно-сосудистых событий на 1 пациента при использовании зофеноприла составили 105  $\times$  216 621 / 365 = 62 315,6 тенге (число случаев в группе  $\times$  стоимость случая/число пациентов в группе), стоимость при использовании рамиприла составила 128 $\times$ 216 621/351=78 995,7 тенге. Общие затраты стоимость препарата + стоимость сердечно-сосудистых событий на одного пациента составили в случае использования зофеноприла – 128 015,6 тенге, рамиприла – 94 471,7 тенге.

Как следует из этих расчётов, использование зофеноприла имеет больший клинический эффект, но для его обеспечения требуются и несколько большие затраты. Показатель приращения эффективности затрат (ICER) в виде инкрементального коэфициента был рассчитан по формуле: затраты при использовании зофеноприла – затраты при использовании рамиприла/эффективность зофеноприла – эффективность рамиприла= 4 192,9. Это значит, что каждый дополнительный случай предотвращения тяжёлого исхода ишемической болезни сердца будет стоить системе здравоохранения 4 200 тенге на одного пациента.

В этом же исследовании SMILE-4 можно выделить подгруппу пациентов с гипертензией и проанализировать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при лечении зофеноприлом и рамиприлом [21]. Так, тяжёлых сердечно-сосудистых исходов было зарегистрировано 84 у 273 пациентов, принимавших зофеноприл (31%) и 99 у 252 пациентов, принимавших рамиприл (39%). Эффективность предотвращения тяжёлых исходов в группе зофеноприла – 69%, в группе рамиприла – 61% ( $p = 0,041$ ).

Стоимость использования в течение года зофеноприла – 65 700 тенге, рамиприла 15 476 тенге. Затраты на возникшие в период годового лечения зофеноприлом сердечно-сосудистые события –84  $\times$  216 621 /273 =66 625,6 тенге, рамиприлом – 99  $\times$  216 621 / 252 = 85 101,1 тенге. Затраты на использование зофеноприла–132 325,6 тенге, рамиприла–100 577,1 тенге.

Показатель приращения эффективности затрат (ICER): (132 325,6 – 100 577,1)/(69 – 61)=3 968,6.

Можно считать, что за дополнительный эффект предупреждения тяжёлых исходов при лечении пациентов с артериальной гипертензией зофеноприлом в течение года на одного пациента придётся оплатить не более 4000 тенге, это однозначно свидетельствует о большей выгоде использования зофеноприла в группе пациентов с артериальной гипертензией.

Резюмируя, считаем возможным указать, что препарат зофеноприл – ИАПФ пролонгированного дей-

ствия с двумя SHгруппами обладает выраженным антигипертензивным эффектом, снижает оксидативный стресс, улучшает выработку NO у больных с АГ, что свидетельствует о кардио и васкулопротективных эффектах за счет замедления прогрессирования эндотелиальной дисфункции и атерогенеза, приводя к уменьшению ремоделирования сердца и сосудов. Вероятно, за счёт высокой липофильности и антиоксидантного эффекта реализуется ряд таких дополнительных фармакологических эффектов зофеноприла, как предотвращение эндотелиальной дисфункции, уменьшение развития толерантности к нитратам, антиишемическое, противовоспалительное и антиатерогенное действия. В силу этих качеств зофеноприл считается препаратом первого ряда для лечения АГ в сочетании с ГЛЖ и дисфункцией ЛЖ, после перенесенного ИМ и мозгового инсульта, больных с сахарным диабетом, диабетической и недиабетической нефропатией, протеинурией и микроальбуминурией, каротидным атеросклерозом, мерцательной аритмией и метаболическим синдромом.

## Выводы

Зофеноприл – ингибитор АПФ с высокой тканевой аффинностью, обладающий кардио и вазопротективными свойствами с дополнительными преимуществами – высокой антиоксидантной активностью, что позволяет использовать его для увеличения эффективности фармакотерапии основных сердечно-сосудистых болезней. Применение зофеноприла (препарата Зокардис®) клинически и фармакоэкономически целесообразно в кардиологической практике при инфаркте миокарда и при артериальной гипертензии в качестве препарата доминирующего среди группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Анализ соотношения стоимость/эффективность свидетельствует о фармакоэкономической целесообразности преимущественного выбора именно препарата зофеноприл.

Список литературы находится в редакции

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

## Зокардис®7,5 Зокардис®30

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 16.05.2013 №463

### Торговое название

Зокардис®7,5  
Зокардис®30

### Международное непатентованное название

Зофеноприл

### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 7,5 мг и 30 мг

### Состав

Одна таблетка содержит

**активное вещество** – зофеноприла кальция 7,5 мг и 30 мг (эквивалентно 7,2 мг и 28,7 мг зофеноприла);

#### **вспомогательные вещества:**

**состав ядра:** целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный

**состав оболочки:** гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 400, макрогол 6000.

### Описание

Зокардис® 7,5 мг: таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой белого цвета (для дозировки 7,5 мг).

Зокардис® 30 мг: таблетки продолговатой формы, покрытые оболочкой белого цвета, с риской на обеих сторонах (для дозировки 30 мг).

### Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин.

Ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы.

Зофеноприл.

Код АТХ: C09AA15

### Фармакологические свойства

#### **Фармакокинетика**

Зофеноприл кальция является пролекарством, поскольку активным ингибитором является свободное сульфгидрильное соединение – зофеноприлат – получаемое путем тиоэфирного гидролиза.

#### **Абсорбция**

Зофеноприл кальция быстро и полностью абсорбируется при пероральном приеме и подвергается почти полному превращению в зофеноприлат, максимальная концентрация которого в крови достигается через 1,5 часа после приема пероральной дозы Зокардиса®. Кинетика однократной дозы является линейной в интервале доз 10–80 мг зофеноприла кальция. После применения 15–60 мг зофеноприла кальция в течение 3 недель накопление не наблюдается. Присутствие пищи в желудочно-кишечном тракте снижает скорость, но не степень абсорбции.

#### **Распределение**

Приблизительно 88% циркулирующей радиоактивности, измеренной *ex-vivo* после приема дозы зофеноприла кальция, меченой радиоактивным изотопом, связывается с белком плазмы, и установившийся объем распределения составляет 96 литров.

#### **Метаболизм**

В моче человека после приема дозы зофеноприла кальция, меченой радиоактивным изотопом были идентифицированы восемь метаболитов, составляющие 76% радиоактивности мочи. Основным метаболитом является зофеноприлат (22%), который затем метаболизируется несколькими путями, включая конъюгацию с глюкуроновой кислотой (17%), циклизацию и конъюгацию с глюкуроновой кислотой (13%), конъюгацию с цистеином (9%) и S-метилирование тиоловой группы (8%). После перорального приема зофеноприла кальция период полувыведения зофеноприлата составляет 5,5 часов, а его общий клиренс – 1300 мл/мин.

#### **Выведение**

Меченый радиоактивным изотопом зофеноприлат, введенный внутривенно, выводится с мочой (76%) и калом (16%), а после пероральной меченой радиоактивным изотопом дозы зофеноприла кальция в моче и кале соответственно обнаруживаются 69% и 26% радиоактивности, что свидетельствует о наличии двух путей элиминации – почки и печень.

#### **Фармакокинетика у пожилых пациентов**

При нормальной почечной функции у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется.

#### **Фармакокинетика при почечной дисфункции**

Основываясь на сравнении ключевых фармакокинетических параметров зофеноприлата, оценка которых проводилась после перорального применения зофеноприла кальция, меченого радиоактивным изотопом, обнаружено, что у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина >45 и <90 мл/мин) зофеноприл выводится из организма с той же скоростью, что и у пациентов с нормальной почечной функцией (клиренс креатинина >90 мл/мин).

У пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (7–44 мл/мин) скорость элиминации снижена приблизительно до 50% от нормальной. Это указывает на то, что данной группе пациентов следует назначать половину обычной начальной дозы Зокардиса®.

У пациентов в терминальной стадии заболевания почек, находящихся на гемодиализе и перитонеальном диализе, скорость элиминации снижена до 25% от нормальной. Это указывает на то, что данной группе пациентов следует назначать четверть обычной начальной дозы Зокардиса®.

#### **Фармакокинетика при дисфункции печени**

У пациентов с дисфункцией печени легкой или средней степени тяжести, которым давали однократную дозу зофеноприла кальция, меченого радиоактивным изотопом, значения  $T_{\max}$  и  $C_{\max}$  для зофеноприлата были сходны со значениями, полученными у здоровых пациентов. Однако значения ППК (площади под кривой, AUC) у пациентов с циррозом были приблизительно в два раза больше по сравнению со значениями ППК у нормальных пациентов, указывая на то, что пациентам с дисфункцией печени легкой или средней степени тяжести следует назначать половину начальной дозы Зокардиса®, назначаемой пациентам с нормальной функцией печени.

Данные по фармакокинетике зофеноприла и зофеноприлата у пациентов с дисфункцией печени тяжелой степени отсутствуют, поэтому этим пациентам зофеноприл противопоказан.

#### **Фармакодинамика**

Благоприятное действие Зокардиса® в случаях артериальной гипертензии и острого инфаркта миокарда является результатом, главным образом, супрессии плазматической ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Результатом ингибирования АПФ (Ki 0,4 нМ в легких кролика для аргининовой соли зофеноприлата) является снижение уровня ангиотензина II в плазме крови, которое приводит к снижению сосудосуживающей активности и к пониженной секреции альдостерона. Несмотря на то, что данное снижение является сравнительно небольшим, наряду с потерей натрия и жидкости возможно некоторое увеличение концентрации калия в сыворотке крови. Результатом прекращения отрицательной обратной связи ангиотензина II на секрецию ренина является увеличение активности плазменного ренина. Активность АПФ в плазменном АПФ в течение 24 часов после однократного приема зофеноприла кальция в дозе 30 мг и 60 мг подавляется соответственно на 53,4% и 74,4%.

В результате ингибирования АПФ повышается активность циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы, которая содействует периферической вазодилатации путем активации простагландиновой системы. Не исключено, что гипотензивный эффект зофеноприла кальция связан с данным механизмом, являющимся, возможно, одной из причин возникновения побочных эффектов.

У пациентов с артериальной гипертензией применение Зокардиса® приводит к снижению артериального давления в положении лежа и стоя в, приблизительно, одинаковой степени с отсутствием компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений. Среднее системное сосудистое сопротивление после применения Зокардиса® имеет тенденцию к уменьшению.

У некоторых пациентов для достижения оптимального снижения артериального давления требуется несколько недель длительной терапии. Стабильный гипотензивный эффект достигается путем внезапного прерывания терапии не было связано с резким повышением артериального давления. В настоящее время данные относительно действия Зокардиса® на заболеваемость и смертность пациентов, страдающих артериальной гипертензией, отсутствуют.

Клинический эффект, достигаемый в результате своевременного применения Зокардиса® при инфаркте миокарда, может быть связан со многими факторами, такими, как снижение уровня ангиотензина II в плазме (т.е. подавление процесса ремоделирования желудочков, который может отрицательно влиять на прогноз в случае инфаркта) и увеличение концентрации дилататоров в плазме и клетках (простагландин-кининовая система).

Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование зофеноприла проведено с участием 1556 пациентов инфарктом миокарда передней стенки, которые не подвергались тромболитической терапии. Лечение было начато в течение 24 часов и продолжалось на протяжении 6 недель.

Частота первичной комбинированной конечной точки (тяжелая сердечная недостаточность и/или смерть в течение 6 недель) была снижена у пациентов, которых лечили зофеноприлом (зофеноприл 7,1%, плацебо 10,6%). В течение одного года коэффициент выживаемости в группе пациентов, принимавших Зокардис® был выше, чем в группе не принимавших Зокардис®.

### Показания к применению

- эссенциальная артериальная гипертензия легкой и средней степени тяжести

- пациенты с острым инфарктом миокарда с симптомами сердечной недостаточности, стабильными показателями гемодинамики и не получавших ранее тромболитическую терапию, в течении первых 24 часов.

### Способ применения и дозы

Зокардис® можно принимать до, во время или после еды. Доза должна быть подобрана индивидуально.

#### **Артериальная гипертензия**

Подбор необходимой дозы следует проводить путем измерения артериального давления непосредственно перед приемом следующей дозы. Дозу следует увеличивать с интервалом в четыре недели.

#### **Пациенты без водно-солевого дефицита**

Лечение следует начинать с дозы 15 мг один раз в сутки и повышать дозу до достижения оптимального артериального давления.

Обычно эффективная доза составляет 30 мг в сутки.

Максимальная доза составляет 60 мг (2 таблетки Зокардис® 30) в сутки, принимаемая однократно или разделенных на два приема (по 1 таблетке).

В случае неадекватной реакции организма могут быть добавлены другие гипотензивные препараты, такие, например, как диуретики.

#### **Пациенты с подозрением на наличие водно-солевого дефицита**

Артериальная гипотензия после приема первой дозы может наблюдаться у пациентов из группы повышенного риска. В начале терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) необходимо устранить солевой и/или водный дефицит, прекратить терапию диуретиками в течение двух-трех дней до начала приема ингибитора АПФ, начиная с дозы, составляющей 15 мг в сутки. Если это невозможно, то следует начать с дозы 7,5 мг в сутки.

Пациентов с высоким риском наступления тяжелой острой артериальной гипотензии следует внимательно наблюдать предположительно в стационарных условиях до тех пор, пока будет достигнут максимальный эффект после применения первой дозы, и всякий раз, когда увеличивают дозу ингибитора АПФ и/или диуретика. Все это также относится к пациентам со стенокардией или цереброваскулярным заболеванием, у которых чрезмерная артериальная гипотензия может приводить к инфаркту миокарда или к острому нарушению мозгового кровообращения.

#### **Дозировка у пациентов с поражением почек или находящихся на диализе**

У пациентов, страдающих артериальной гипертензией с патологией почек легкой степени (клиренс креатинина > 45 мл/мин.) могут применяться те же дозы и режим приема Зокардиса® (один раз в сутки), что и у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина < 45 мл/мин.) Зокардис® следует применять в половинной терапевтической дозе; режим дозировки (один раз в сутки) не требует изменения.

Начальная доза и дозовый режим Зокардиса® для пациентов, страдающих артериальной гипертензией и находящихся на диализе, составляет ¼ дозы, назначаемую пациентам с нормальной функцией почек.

Недавние клинические исследования показали высокую частоту анафилактикоподобных реакций у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время гемодиализа с применением диализных мембран с высокой пропускной способностью или во время афереза липидов низкой плотности.

#### **Дозировка у пожилых пациентов**

У пожилых пациентов с нормальным клиренсом креатинина не требуется коррекции дозы.

У пожилых пациентов с пониженным клиренсом креатинина (менее чем 45 мл/мин.) рекомендуется прием ½ дневной дозы один раз в сутки.

Клиренс креатинина может быть рассчитан, исходя из сывороточного креатинина, по следующей формуле:

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес (кг)}}{\text{сыворот. креатинин (мг/дл)} \times 72}$$

Приведенная выше формула позволяет рассчитать клиренс



креатинина у мужчин. Для женщин полученное значение следует умножить на 0,85.

#### **Дозировка при нарушении функции печени**

У пациентов, страдающих артериальной гипертензией и нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести начальная доза Зокардиса® составляет половину дозы, применяемой у пациентов с нормальной функцией печени.

Пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени Зокардис® противопоказан.

#### **Острый инфаркт миокарда**

Лечение Зокардисом® следует начинать в течение 24 часов после появления первых симптомов инфаркта миокарда и продолжать в течение шести недель.

Следует применять следующую схему дозирования:

1 и 2 сутки: 7,5 мг каждые 12 часов

3 и 4 сутки: 15 мг каждые 12 часов

5 сутки и далее: 30 мг каждые 12 часов

- в случае низкого систолического артериального давления (гиперчувствительность к зофеноприлу кальция, к любому другому ингибитору АПФ или к одному из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата)
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предшествующим лечением ингибитором АПФ
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек
- тяжелая степень нарушения функции печени
- тяжелые нарушения функции почек у пациентов с инфарктом миокарда
- беременность
- женщины детородного возраста, не применяющие эффективную контрацепцию.
- билатеральный стеноз почечной артерии или односторонний стеноз почечной артерии в случае одной почки
- детский и подростковый возраст до 18 лет

### **Лекарственные взаимодействия**

#### **Не рекомендуется совместное применение со следующими средствами**

#### **Калийсберегающие диуретики или препараты калия.**

Ингибиторы АПФ уменьшают вызванную диуретиком потерю калия. Калийсберегающие диуретики, например, спиронолактон, триамтерен или амилорид, препараты калия или заменители солей, содержащие калий, могут привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке. Если вследствие установленной гипокалиемии показано совместное применение этих медикаментов, то их следует использовать с осторожностью, а также с частым контролем сывороточного калия и ЭКГ.

#### **При совместном применении со следующими средствами требуется соблюдение мер предосторожности**

#### **Диуретики (тиазидные или петлевые).**

Предшествующее лечение высокими дозами диуретиков может привести к обезвоживанию и появлению риска развития артериальной гипотензии на начальной стадии лечения зофеноприлом. Гипотензивные эффекты можно уменьшить путем отмены диуретиков, увеличения потребления жидкости или соли или начиная лечение с низких доз зофеноприла.

**Литий.** Сообщалось об обратимом увеличении концентрации сывороточного лития и его токсичности при совместном назначении лития с ингибиторами АПФ. Совместное применение тиазидных диуретиков с препаратами лития может повышать риск литиевой интоксикации. Эта опасность возрастает на фоне приема ингибиторов АПФ, которые также повышают риск литиевой интоксикации.

Поэтому Зокардис® не рекомендуется назначать вместе с литием, а в случае такой необходимости следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке.

**Препараты золота.** Сообщалось, что у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, чаще развиваются нитритидные реакции (симптомы вазодилатации, включая прилив крови, тошноту, головокружение и гипотензию, которые могут носить весьма тяжелый характер).

**Анестезирующие лекарственные препараты.** Ингибиторы АПФ способны усиливать гипотензивный эффект анестезирующих лекарственных препаратов.

**Наркотические средства/трициклические антидепрессанты/антипсихотики/барбитураты** Может встречаться ортостатическая артериальная гипотензия.

Другие гипотензивные средства (напр., бета-блокаторы, альфа-блокаторы, антагонисты кальция). Возможен аддитивный гипотензивный эффект или потенцирование действия препаратов. Нитроглицерин, другие нитраты и вазодилаторы следует применять с осторожностью.

**Циметидин.** Возможно увеличение риска возникновения гипотензивного эффекта.

**Циклоспорин.** Повышенный риск дисфункции почек при совместном применении ингибиторов АПФ.

**Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики и иммунодепрессанты.** При совместном применении с ингибиторами АПФ повышается риск возникновения реакций гиперчувствительности. Данные по другим ингибиторам АПФ указывают на повышенный риск лейкопении при совместном использова-

нии с препаратами данной группы.

**Противодиабетические средства.** В редких случаях ингибиторы АПФ усиливают гипогликемические эффекты инсулина и пероральных противодиабетических средств (напр., сульфонилмочевина) у пациентов с сахарным диабетом. В таких случаях, при совместном назначении с ингибиторами АПФ, возможно, необходимо уменьшить дозу противодиабетических средств.

**Гемодиализ с использованием диализных мембран с высокой пропускной способностью.** При одновременном применении с ингибиторами АПФ повышается риск возникновения анафилактических реакций.

**Цитостатики, иммунодепрессанты, системные кортикостероиды и прокаинамид.** Совместное применение с ингибиторами АПФ может привести к повышенному риску возникновения лейкопении.

Следует учесть при совместном назначении

**Нестероидные противовоспалительные средства (включая АСК в дозе  $\geq 3$  г/день).** Прием нестероидных противовоспалительных средств может уменьшить гипотензивный эффект ингибитора АПФ. Кроме того, было описано, что НПВС и ингибиторы АПФ дополнительно повышают уровень сывороточного калия, в то время как функция почек может ухудшаться. Эти эффекты являются, в принципе, обратимыми и встречаются особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. В редких случаях наблюдается острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, например, у пожилых или обезвоженных пациентов.

**Антациды.** Уменьшают биодоступность ингибиторов АПФ.

**Симпатомиметики.** Могут уменьшить гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. Необходимо тщательно наблюдать за такими пациентами, чтобы убедиться в достижении желаемого эффекта.

**Пища.** Может снизить скорость, но не степень абсорбции зофеноприла кальция.

#### **Дополнительная информация**

Клинические данные относительно прямого взаимодействия зофеноприла с другими лекарственными средствами, которые метаболизируются ферментами цитохрома Р, отсутствуют. Однако исследования метаболизма *in vitro*, проведенные с зофеноприлом, продемонстрировали отсутствие потенциальной взаимовлияющей с лекарством, которое метаболизируется ферментами цитохрома Р.

### **Особые указания**

#### **Артериальная гипотензия**

Так же, как и другие ингибиторы АПФ, Зокардис® может вызвать резкое снижение артериального давления, особенно после первой дозы, хотя симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией.

Более вероятно ее появление у пациентов с нарушением водно-солевого обмена вследствие терапии диуретиками, диеты с ограничением соли, вследствие диализа, диареи или рвоты, а также при тяжелой ренин-зависимой артериальной гипертензии.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и с сопутствующей почечной недостаточностью или без таковой наблюдалась симптоматическая артериальная гипотензия. Это явление более вероятно у пациентов с более высокой степенью сердечной недостаточности, что выражается в применении высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемией или почечной дисфункцией. У пациентов с повышенным риском симптоматической артериальной гипотензии лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением, предпочтительно в условиях стационара, начиная с низких доз. К подбору дальнейших доз необходимо подходить с осторожностью.

На начальной стадии терапии Зокардисом® лечение диуретиками следует, по возможности, временно прекратить. Этот подход применим также к пациентам со стенокардией или с цереброваскулярной патологией, у которых чрезмерное уменьшение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или острому нарушению мозгового кровообращения.

Если развивается артериальная гипотензия, пациента следует положить на спину. Может потребоваться внутривенное введение физиологического солевого раствора для восполнения ОЦК. Появление артериальной гипотензии после принятия первой дозы не исключает последовательного титрованного подбора дозы лекарства после проведения эффективного лечения.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или низким артериальным давлением Зокардис® может вызывать дополнительное снижение артериального давления. Этот эффект предсказуем и обычно не служит причиной для отмены лечения. Если артериальная гипотензия становится симптоматической, может потребоваться уменьшение дозы или отмена Зокардиса®.

#### **Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда**

У пациентов с острым инфарктом миокарда, при наличии риска возникновения дополнительной серьезной гемодинамической недостаточности вследствие лечения вазодилатором, лечение

Зокардисом® начинать нельзя. Таковыми являются пациенты с систолическим артериальным давлением  $< 100$  мм рт. ст. или с кардиогенным шоком. Лечение Зокардисом® таких пациентов с острым инфарктом миокарда может привести к тяжелой артериальной гипотензии. В случае персистирующей артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт. ст. в течение более одного часа) лечение Зокардисом® следует прервать. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью после острого инфаркта миокарда Зокардис® следует назначать только пациентам со стабильной гемодинамикой.

#### **Пациенты с острым инфарктом миокарда в сочетании с нарушением функции печени**

Эффективность и безопасность применения Зокардиса® у пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с нарушением функции печени установлена не была. Поэтому у таких пациентов данный препарат применять не следует.

#### **Пожилые пациенты**

У пациентов старше 75 лет с инфарктом миокарда Зокардис® следует применять с осторожностью.

#### **Пациенты с реноваскулярной артериальной гипертензией**

При лечении ингибиторами АПФ пациентов с реноваскулярной артериальной гипертензией и уже имеющимся билатеральным стенозом почечных артерий или односторонним стенозом почечной артерии у пациентов с одной почкой существует повышенный риск возникновения тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. При этом лечение диуретиками может служить способствующим фактором. Почечная недостаточность может сопровождаться лишь небольшими изменениями уровня сывороточного креатинина даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. Если все же это считается абсолютно необходимым, то лечение Зокардисом® следует начинать в стационаре под пристальным медицинским наблюдением с низких доз, осторожно подбирая следующие дозы. Лечение диуретиками следует временно прекратить при начале терапии Зокардисом®, и в течение первых нескольких недель терапии следует тщательно следить за функцией почек.

#### **Пациенты с почечной недостаточностью**

У пациентов с почечной недостаточностью Зокардис® следует применять с осторожностью, поскольку им требуется пониженная доза. Во время терапии следует проводить соответствующий тщательный контроль функции почек. Сообщалось о почечной недостаточности при назначении ингибиторов АПФ, главным образом, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или у страдающих заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии. У некоторых пациентов без явной уже существующей патологии почек происходило увеличение концентрации мочевины и креатинина в крови, особенно при совместном назначении диуретиков. Может потребоваться снижение дозы ингибитора АПФ и/или прекращение приема диуретика. В течение первых нескольких недель терапии рекомендуется тщательное наблюдение за функцией почек.

Эффективность и безопасность применения Зокардиса® у пациентов с инфарктом миокарда с нарушением функции почек установлена не была. Поэтому при наличии почечной недостаточности (сывороточный креатинин  $\geq 2,1$  мг/дл и протеинурия  $\geq 500$  мг/день) и инфаркта миокарда Зокардис® применять не следует.

У пациентов, находящихся на диализе с использованием полиакрилонитрильных мембран с высокой пропускной способностью (напр., AN 69) и которых лечат ингибиторами АПФ, вероятно развитие анафилактических реакций, таких, как отек лица, прилив крови, гипотензия и одышка в течение первых минут гемодиализа. Рекомендуется использовать альтернативную мембрану или альтернативный гипотензивный препарат. Эффективность и безопасность применения Зокардиса® у пациентов с инфарктом миокарда, подвергающихся диализу, установлена не была. Поэтому у таких пациентов этот препарат применять не следует.

#### **Пациенты, у которых проводится ЛПНП-аферез (плазмаферез липопротеинов низкой плотности)**

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ и у которых проводится ЛПНП-аферез (плазмаферез липопротеинов низкой плотности) с помощью декстрана сульфата, могут развиваться анафилактические реакции, подобные тем, которые встречаются у пациентов, подвергающихся гемодиализу с использованием мембран с высокой пропускной способностью (см. выше). Таким пациентам рекомендуется применение лекарства из другого класса гипотензивных средств.

### **Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации против яда насекомых или после укусов насекомых**

Изнурка у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, во время десенсибилизирующей терапии (напр, яд перепончатокрылых насекомых) или после укусов насекомых развивались угрожающие жизни анафилактические реакции. При временной отмене ингибиторов АПФ возникновения данных реакций у пациентов удалось избежать, однако они возникли после непреднамеренного возобновления приема препарата. Поэтому при назначении десенсибилизирующей терапии пациентам, принимающим ингибиторы АПФ, следует соблюдать меры предосторожности.

### **Трансплантация почки**

Клинический опыт в отношении применения Зокардиса® у пациентов с недавней трансплантацией почки в анамнезе отсутствует.

### **Первичный альдостеронизм**

Пациенты с первичным альдостеронизмом обычно не реагируют на гипотензивные лекарства, действующие как ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому использование этого лекарства не рекомендуется.

### **Ангионевротический отек**

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, может возникнуть ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, застывание в первые недели лечения. Однако в редких случаях тяжелый ангионевротический отек может развиться после длительного лечения ингибитором ангиотензин-превращающего фермента. Лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и заменить препаратом, принадлежащим к другому классу лекарственных средств.

Ангионевротический отек, с вовлечением языка, голосовых складок или гортани, может вызвать к летальному исходу. Следует оказать экстренную медицинскую помощь, которая включает в себя (но не обязательно этим ограничивается) немедленное подкожное введение раствора адреналина 1:1000 (0,3–0,5 мл) или медленное внутривенное введение раствора адреналина 1 мг/мл (который следует разбавить согласно инструкции) при тщательном контроле ЭКГ и артериального давления. Пациента следует поместить в стационар и наблюдать не менее 12–24 часов и не выписывать до полного исчезновения развившихся симптомов. Даже в случаях возникновения отека с вовлечением только языка, при отсутствии дыхательной недостаточности, пациентам требуется наблюдение, поскольку лечение антигистаминными и кортикостероидными средствами может быть недостаточно. Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у чернокожих пациентов, чем у нечернокожих.

Пациенты с ангионевротическим отеком другой этиологии в анамнезе при приеме ингибиторов АПФ находятся в группе повышенного риска в отношении развития этой патологии.

### **Кашель**

Во время лечения Зокардисом® может развиваться сухой непродуктивный кашель, который исчезает после прекращения применения Зокардиса®. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать вариант кашля, вызванного применением ингибиторов АПФ.

### **Печеночная недостаточность**

В редких случаях применение ингибиторов АПФ сопровождалось синдромом, который начинается с холестатической желтухи с последующим развитием молниеносного некроза печени и заканчивается (иногда) летальным исходом. Механизм данного синдрома неясен. Пациентам, у которых на фоне лечения ингибиторами АПФ развивается желтуха или выраженное увеличение уровня печеночных ферментов, необходимо отменить ингибиторы АПФ и обеспечить соответствующий медицинский уход.

### **Гиперкалиемия**

Во время лечения ингибитором АПФ может наблюдаться гиперкалиемия.

Повышенный риск развития гиперкалиемии имеется в следующих случаях: почечная недостаточность, сахарный диабет; совместное применение калийсберегающих диуретиков, калиевых добавок или заменителей солей, содержащих калий, а также действующих веществ, вызывающих увеличение сывороточного калия (напр., гепарин). Если же одновременное применение вышеуказанных препаратов считается уместным, то их следует использовать при частом контроле сывороточного калия.

### **Хирургия/анестезия**

У пациентов, подвергающихся обширному хирургическому вмешательству или во время анестезии, ингибиторы АПФ могут вызвать артериальную гипотензию или даже шок, сопровождающийся артериальной гипотензией, поскольку они могут блокировать образование ангиотензина II в результате компенсаторного высвобождения ренина. Если отказаться от приема ингибитора АПФ невозможно, то следует внимательно контролировать ОЦК и объем плазмы.

### **Стеноз устья аорты и отверстия митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия**

Ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью у пациентов со стенозом отверстия митрального клапана и наличием препятствий для оттока крови из левого желудочка.

### **Нейтропения/агранулоцитоз**

Сообщалось о возникновении нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. Риск появления нейтропении связан с величиной дозы и типом АПФ и зависит от клинического статуса пациента. Нейтропения редко развивается у пациентов с неосложненной клинической картиной. Нейтропения может развиваться у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности и особенно при патологии сосудов, как проявлении коллагеноза (напр., системной красной волчанке), склеродермии, при лечении иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаиномидом, а также при сочетании этих осложняющих факторов. У небольшого количества этих пациентов развивались тяжелые инфекционные процессы, которая в некоторых случаях не поддавалась интенсивной антибиотикотерапии.

При назначении зофеноприла таким пациентам рекомендуется определять количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу до назначения препарата, затем - в первые 3 месяца лечения зофеноприлом - каждые 2 недели, и в дальнейшем - проводить периодический контроль. Во время лечения все пациенты должны быть информированы о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (напр., воспаление глотки, лихорадка), при которых необходимо определять лейкоцитарную формулу. При обнаружении нейтропении или подозрении на нейтропению (количество нейтрофилов менее 1000/мм<sup>3</sup>) зофеноприл и другие сопутствующие препараты необходимо отменить.

После отмены ингибитора АПФ количество нейтрофилов достигает привычного уровня.

### **Псориаз**

У пациентов, страдающих псориазом, ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью.

### **Протеинурия**

Протеинурия может встречаться, в частности, у пациентов с уже имеющейся дисфункцией почек или принимающих относительно высокие дозы ингибиторов АПФ. У пациентов с заболеванием почек в анамнезе необходимо определять содержание белка в моче (тест-полоска в первой утренней порции мочи) до лечения и периодически после его начала.

### **Пациенты с сахарным диабетом**

У пациентов с сахарным диабетом, ранее принимавших пероральные противодиабетические средства или инсулин, в первый месяц лечения ингибитором АПФ следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови.

### **Раса**

Хотя проявление гипотензивного действия наблюдалось у лиц всех исследуемых рас, тем не менее, реакция организма у чернокожих пациентов, страдающих артериальной гипертензией (обычно это популяция, в которой наблюдается низкорениновая форма артериальной гипертензии) на монотерапию ингибитором АПФ в среднем является менее выраженной чем у нечернокожих пациентов. При дополнительной терапии диуретиками данное отличие не наблюдается.

Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у чернокожих пациентов, чем у нечернокожих.

В лекарственном препарате содержится лактоза. Препарат не следует принимать пациентам с редкой наследственной патологией, сопровождающейся непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушением метаболизма глюкозы-галактозы.

### **Беременность и период лактации**

Во время беременности прием ингибиторов АПФ противопоказан.

Прием ингибиторов АПФ не следует начинать во время беременности.

Эпидемиологические данные касательно риска тератогенеза вследствие приема ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не являются неопровержимыми, однако незначительное повышение риска не исключено. При необходимости длительной терапии ингибиторами АПФ, пациенткам, планирующим беременность, показано альтернативное лечение гипотензивными препаратами, безопасность применения которых доказана. В случае наступления беременности прием ингибиторов АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать лечение альтернативными средствами.

В результате приема ингибиторов АПФ во 2 и 3 триместре беременности не исключено появление эффектов фетотоксичности (ухудшение почечной функции, маловодие), замедление ossификации костей черепа), а у новорожденных — почечной недостаточности, гипотонии и гиперкалиемии. В случае появления эффектов фетотоксичности во время терапии ингибитором АПФ во 2 триместре беременности пациенткам показано ультразвуковое исследование для проверки функции почек и состояния черепа плода. Детей, матери которых во время беременности принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно наблюдать на предмет артериальной гипотензии.

### **Лактация**

Поскольку информация о применении Зокардиса® во время лактации ограничена, его назначение не рекомендуется. Во время грудного вскармливания, особенно новорожденных

или недоношенных детей, предпочтительнее использовать альтернативные, более безопасные препараты.

### **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**

Исследования на предмет воздействия Зокардиса® на способность к управлению транспортными средствами не проводились. Во время управления транспортными средствами или работы с техникой следует помнить о возможности появления сонливости, головокружения или усталости.

### **Передозировка**

**Симптомы:** тяжелая артериальная гипотензия, шок, ступор, брадикардия, нарушение электролитного баланса и почечная недостаточность.

**Лечение:** в случае передозировки пациент должен находиться под пристальным наблюдением врача, предпочтительно в отделении интенсивной терапии. Показан постоянный контроль содержания электролитов и креатинина в сыворотке крови. Терапия - в зависимости от тяжести симптомов. В случае недавнего приема препарата возможно принятие мер по предотвращению абсорбции, таких, как промывание желудка, назначение адсорбентов и натрия сульфата. При появлении признаков артериальной гипотензии пациента укладывают в горизонтальное положение с несколько приподнятыми нижними конечностями. Рассматривают вопрос о целесообразности применения препаратов, увеличивающих объем жидкости в кровеносном русле и/или лечения ангиотензином II. Брадикардию или чрезмерно выраженные вагусные реакции следует лечить применением атропина. Следует рассмотреть вопрос о целесообразности использования водителя ритма сердца. Ингибиторы АПФ поддаются выведению из кровяного русла путем гемодиализа. Следует избегать использования полиакрилонитрильных мембран с высокой пропускной способностью.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 7 или 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорид/поливинилиденхлорид и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 контурной упаковке (по 7 или 14 таблеток) или 2 контурные упаковки (по 14 таблеток) вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Производитель**

А. Менарини Мэнофакчеринг Лоджистикс энд Сервисиз С.р.л.  
Виа Кампо ди Пиле,  
67100 Л'Аквила, Италия

### **Владелец регистрационного удостоверения**

Менарини Интернэшнл Оперейшнз Люксембург С.А.,  
Люксембург

### **Уполномоченный представитель**

Берлин Хемии АГ (Менарини Групп), Германия  
**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензий от потребителей по поводу качества продукции (товара):**

Представительство АО «Берлин-Хемии АГ» в РК  
Тел.: +7 727 2446183, 2446184, 2446185  
Факс: +7 727 2446180

Адрес электронной почты:

Kazakhstan@berlin-chemie.com