

Г.Н. ГОРОХОВСКАЯ, д.м.н., профессор, Р.И. ШАБУРОВ, к.м.н., В.Л. ЮН, кафедра госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

БЛОКАТОРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ КАК ОСНОВА ВЫБОРА ТЕРАПИИ БОЛЬНОГО С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Одной из ведущих проблем современной медицины является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая характеризуется широкой распространенностью, крайне неблагоприятным прогнозом и сопряжена с большими финансовыми затратами на лечение.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ингибиторы АПФ, фозиноприл

В США, согласно статистическим отчетам Американской ассоциации сердца, диагноз ХСН выставлен более чем у 6 млн человек, а заболеваемость ХСН составляет 10 случаев на 1 тыс. человек. При этом ведущей причиной формирования данного симптомокомплекса является артериальная гипертензия (АГ) (почти 75% больных), в то же время заметно возрастает роль сахарного диабета как этиологического фактора в патогенезе ХСН [1]. Следует также отметить, что по сравнению с коронарной болезнью сердца показатели заболеваемости ХСН в США за последние 20 лет не снижаются. Годичная смертность составляет приблизительно 20%, пятилетняя выживаемость – 41% у мужчин и 55% у женщин, госпитализации по поводу ХСН – 1,106 тыс. случаев, что на 20% больше, чем в 1996 г., расходы на оказание медицинской помощи в данной группе составили 39,2 млрд долл. в 2010 г. [1, 2].

В России получение полных статистических отчетов по поводу ХСН является чрезвычайно сложной задачей, т. к. при выписке пациента из стационара или в случае летального исхода кодируется основное заболевание, а не ХСН [3, 4]. Данные по заболеваемости ХСН можно получить только в результате специальных эпидемиологических исследований [5]. В декабре 2008 г. на IX ежегодной конференции Общества специалистов по сердечной недостаточности были представлены результаты 9-летнего наблюдения пациентов, включенных в крупнейшее эпидемиологическое исследование ЭПОХА-О-ХСН [6]. Согласно полученным результатам, диагноз ХСН выставлен 9,5 млн человек (7,28% населения РФ). При этом ХСН наиболее тяжелой степени, т. е. III–IV функционального класса, страдает 2,1% населения (2,7 млн человек) [2].

Данные о выживаемости пациентов с ХСН свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе. Ни один из пациентов, включенных в исследование ЭПОХА в 1998 г., не дожил до этапа сбора 9-летних данных [2, 6].

Таким образом, проблема ХСН является чрезвычайно актуальной задачей кардиологии во всем мире. И следует отметить, что наиболее часто встречающийся тип пациентов с ХСН в России (около 80%) – это больные с неэффективно леченной АГ [2].

В этой связи Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК), Научным обществом по изучению артериальной гипертензии (НОАГ) и Обществом специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) был инициирован ряд научно-практических программ оценки достижимости целевых уровней артериального давления (АД) у большой группы больных с АГ (в т. ч. осложненного течения) в амбулаторных условиях и расчета некоторых фармакоэкономических показателей. В этих программах применялся фозиноприл – современный препарат из группы ингибиторов АПФ (иАПФ). Этот класс препаратов характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью, обладает доказанным кардио-, васкуло- и ренопротективным действием в сочетании с хорошей переносимостью, что обеспечивает высокое качество жизни больных [7].

Фозиноприл – первый препарат из нового класса иАПФ с двойным механизмом выведения. Действие препарата реализуется через активный метаболит фозиноприла – фозиноприлат, который демонстрирует все классические свойства ингибиторов АПФ; обладает высокой липофильностью, что обеспечивает высокую степень подавления активности тканевых компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Особенностью препарата является наличие в молекуле фосфинильной группы, которая обуславливает ряд уникальных фармако-

кинетических свойств. В частности, к преимуществам фозиноприла относится сбалансированный двойной путь выведения – чуть больше половины всего объема препарата (54%) удаляется из организма путем почечной экскреции с мочой, оставшаяся часть (46%) – путем печеночной деградации активных метаболитов с последующим их удалением через желудочно-кишечный тракт. Важно отметить, что при снижении почечной фильтрации пропорционально увеличивается выведение препарата через печеночный путь, и наоборот, при заболевании печени увеличивается вклад почечной экскреции. Собственно, эта фармакокинетическая особенность фозиноприла лежит в основе важной клинической рекомендации: как при почечной, так и при печеночной недостаточности дополнительная коррекция дозы фозиноприла обычно не требуется [8].

Преимуществом данного препарата является также низкая частота побочных эффектов: в плацебо-контролируемых исследованиях частота побочных эффектов у больных ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA при применении фозиноприла и плацебо была практически одинаковой. Отмечена крайне низкая частота возникновения сухого кашля на фоне приема фозиноприла. Более того, есть доказательства, что сухой кашель, вызываемый другими иАПФ, ослабевает или даже полностью исчезает при переходе на фозиноприл. При применении фозиноприла количество клинических и биохимических побочных эффектов, особенно в группах риска – у пожилых гипертоников и больных сахарным диабетом, минимально [9].

Наиболее показательными являются результаты исследования FASSET [10], в котором сравнивали клиническую эффективность, влияние на биохимические показатели и конечные точки фозиноприла и антагониста кальция – амлодипина – у больных с инсулин-независимым сахарным диабетом и артериальной гипертонией. За 3 года терапии при примерно равном контроле за артериальным давлением (АД) в группе фозиноприла наблюдалось достоверно меньшее число смертельных исходов, инфарктов миокарда и инсультов, чем на фоне терапии амлодипином (14 против 27% соответственно, $p = 0,027$). Фозиноприл удобен в применении, хорошо сочетается с диуретиками (потенцирование эффекта). Однократный прием обеспечивает 24-часовой контроль АД. Фозиноприл – единственный среди иАПФ препарат, не требующий коррекции дозы у пожилых больных [11]. В группе пожилых пациентов (65–74 года) с клинически нормальной функцией печени и почек не отмечено разницы в фармакокинетике фозиноприлата по сравнению с молодыми пациентами (20–35 лет), поэтому начальная доза фозиноприла у всех пациентов составляет 10 мг/сут в один прием.

В исследовании FOPS (Fosinopril in Old Patients Study) [12] принимали участие 757 больных старше 60 лет с АГ, длительность наблюдения составила 12 нед. Целевой уровень АД достигнут у 80% пациентов. Эффективность препарата не зависела от степени нарушения функции почек. Частота побочных эффектов составила 6,4%.

В исследовании FISH сравнивали влияние фозиноприла, который назначали 312 пациентам пожилого возраста с изолированной систолической АГ, и хлорталидона. Результаты показали идентичное и статистически значимое снижение АД, но было отмечено, что хлорталидон вызывал статистически значимое повышение уровня мочевой кислоты, холестерина, мочевины и

калия, чего не отмечалось при приеме фозиноприла. Наблюдаемые побочные эффекты фозиноприла минимальны и не зависят от функции почек и уровня креатинина [10, 11].

Исследование FLIGHT [12] с участием 19 432 больных с АГ (989 из них старше 75 лет), в котором изучалась безопасность и эффективность фозиноприла, показало, что через 12 нед. лечения контроль АД был достигнут у 79,8% пациентов, при этом наблюдалось улучшение всех анализируемых показателей качества жизни.

Особый интерес представляет исследование FAMIS, в котором фозиноприл применяли у больных, перенесших ОИМ, без признаков левожелудочковой дисфункции (ФВ > 45%). Даже в этой группе пациентов наименьшего риска фозиноприл оказался весьма эффективным и достоверно снижал риск смерти и развитие выраженной ХСН (III–IV ФК) на 36,2%. В последующие годы во многих исследованиях было подтверждено положительное влияние иАПФ на клинические картину, качество жизни и прогноз пациентов с ХСН [13].

Одноцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое испытание с 4-факториальным планом PREVENT-IT проведено с целью оценки способности фозиноприла и правастатина снижать частоту случаев смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных с микроальбуминурией (от 15 до 300 мг/ч) [14].

В рамках российской программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с АГ и ХСН было проведено исследование ФЛАГ (фозиноприл при лечении артериальной гипертонии). Целью программы было исследование возможности контроля АД у больных АГ 1-й и 2-й степени (мягкая и умеренная формы АГ) путем применения фозиноприла [7]. Анализ данных проводился по 2 557 (64,7% женщин) больным. Средний возраст составлял 53,1 года (от 18 до 93 лет); средний возраст женщин, участвовавших в исследовании, был выше, чем у мужчин (54,7 против 50,4 года). У 472 (18%) больных была выявлена 1-я степень повышения АД, у 1 741 (68%) больного – 2-я степень повышения АД и у 78 (3%) больных – изолированная систолическая артериальная гипертония. Побочные реакции были отмечены всего у 8,3% больных, причем практически с одинаковой частотой у больных, принимавших разные дозы фозиноприла: 10 мг (6,2%) и 20 мг (8,9%). В среднем систолическое АД снижалось со 162,8 до 134,3 мм рт. ст. (на 28,7 мм рт. ст., или на 17,4%), а диастолическое с 98,7 до 82,5 мм рт. ст. (на 16,2 мм рт. ст., или на 16,1%). Наибольшее снижение АД наблюдалось у больных с 3 степенью повышения АД (тяжелая АГ). У пациентов старше 65 лет не выявлено различий в частоте возникновения побочных реакций при приеме фозиноприла по сравнению с молодыми пациентами.

В ходе программы ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ (Моноприла) в амбулаторном лечении больных артериальной гипертонией осложненного течения) [7] было доказано, что фозиноприл не только является эффективным антигипертензивным препаратом при лечении больных АГ осложненного течения, но и обладает фармакоэкономическими преимуществами (более низкая стоимость терапии фозиноприлом в сравнении с другими режимами антигипертензивной терапии).

Результаты программы ФАСОН (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении

больных с сердечной недостаточностью) продемонстрировали достоверное улучшение состояния пациентов на фоне лечения фозиноприлом:

- средний ФК ХСН снизился с 2,6 до 2,0;
- дистанция 6-минутной ходьбы возросла на 80,2 м;
- ФВ левого желудочка возросла на 4,9%;
- баллы по ШОКС снизились с 6,8 (34% тяжести ХСН) до 3,2 (16% тяжести ХСН);
- качество жизни достоверно улучшилось на 16,2 балла.

Положительные эффекты фозиноприла были отмечены во всех подгруппах больных независимо от пола, возраста, характера основного заболевания, приведшего к ХСН, уровня исходного АД, величины ФВ левого желудочка. Применение фозиноприла было эффективно при любой тяжести ХСН, при этом эффективность лечения возрастала пропорционально функциональному классу ХСН. Наряду с улучшением самочувствия, устранением симптомов декомпенсации, увеличением физической активности и улучшением насосной функции сердца важное значение имеют фармако-экономические преимущества терапии фозиноприлом. При сравнении амбулаторной практики России 2001 г. и 2013 г. оказалось, что суммарные затраты на лечение больных с ХСН сократились с 45,1 до 20,7 руб. в день, что составляет 54%. Следует также отметить высокую безопасность терапии фозиноприлом. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что фозиноприл является высокоэффективным, безопасным и экономически выгодным препаратом из класса ингибиторов АПФ, идеально подходящим для амбулаторного лечения больных с ХСН [7].

Фозиноприл обладает не только антигипертензивной активностью: препарат предупреждает развитие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) при АГ и способствует регрессу структурного ремоделирования камер сердца. Отмечено, что в течение 9 мес. терапии фозиноприлом масса миокарда ЛЖ у лиц с выраженной гипертрофией снижается (до 5 г редукции), а в группе сравнения – нарастает. Подобное наблюдение очень важно, поскольку гипертрофия стенки ЛЖ – один из ключевых предикторов сердечно-сосудистых катастроф [15].

Препарат благоприятно воздействует на течение атеросклероза сонных артерий. Показано, что толщина комплекса интима-медиа в этом участке сосудистого русла через 36 нед. регулярного приема препарата снижается на $0,0278 \pm 0,03$ мм, в то время как вне приема фозиноприла данный показатель только увеличивается [15].

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PHYLLIS (The Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) продемонстрировали, что терапия фозиноприлом замедляет прогрессирование атеросклероза сонных артерий. В исследовании участвовало 508 больных АГ с бессимптомным атеросклеротическим поражением каротидного бассейна. Пациенты были разделены на группы в зависимости от проводимой терапии: 127 больных получали гидрохлоротиазид в дозе 25 мг/сут, 127 – фозиноприл в дозе 20 мг/сут, 126 – 25 мг гидрохлоротиазида и дополнительно 40 мг правастатина, 128 – 20 мг фозиноприла и 40 мг правастатина. Средний срок наблюдения составил 2,6 года. Толщина комплекса интима-медиа (преимущественно в области бифуркации общей сонной артерии) достоверно увеличивалась в группе пациентов, получавших только гидро-

хлортиазид. У больных, принимавших фозиноприл, правастатин или оба препарата, наблюдали достоверное уменьшение толщины зоны атеросклеротического поражения [16].

В седьмом докладе американского Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертонии (JNC-7) авторами документа указано, что все больные со 2 и выше степенью АГ должны получать комбинированную гипотензивную терапию, причем при отсутствии других специальных показаний следует начинать с комбинации тиазидного диуретика и иАПФ [17].

В исследовании Uderman HD с соавт. оценивалось фармакокинетическое взаимодействие и биоэквивалентность комбинированной формы фозиноприла и диуретика гидрохлортиазид (ГХТЗ). Здоровые добровольцы принимали препараты в одном из четырех режимов в двух независимых исследованиях А и/или В.

Исследование А: 1 – фозиноприл 10 мг в таблетке; 2 – ГХТЗ 12,5 мг в таблетке; 3 – фозиноприл 10 мг и ГХТЗ 12,5 мг, скомбинированные в одной таблетке; 4 – комбинация отдельных таблеток фозиноприл 10 мг и ГХТЗ 12,5 мг [8]. Исследование В: те же 4 режима, но с дозой фозиноприла 20 мг в таблетке.

При анализе результатов было показано, что ГХТЗ не оказывает сколько-нибудь значимого влияния на фармакокинетику фозиноприла, и наоборот, фозиноприл никак не влияет на фармакокинетику ГХТЗ. Совместное применение двух препаратов хорошо переносилось, без появления новых побочных эффектов. Важно отметить, что комбинация фозиноприла и ГХТЗ в одной таблетке обладает фармакокинетическим профилем, сходным с профилем каждого из препаратов, применяемых в виде монотерапии или при одновременном приеме обоих препаратов в разных таблетках. При использовании ГХТЗ сохранялся благоприятный фармакокинетический профиль фозиноприла, обусловленный двойным компенсаторным (почечным и печеночным) путем выведения препарата.

Последний вывод особенно важен для тех случаев, когда речь идет о лечении пациентов с почечной недостаточностью. В исследовании P. O'Grady с соавт., выполненном у больных с исходно сниженным клиренсом креатинина ($30\text{--}80$ мл/мин/м²), было подтверждено, что присутствие 12,5 мг гидрохлортиазиды никак не меняет фармакокинетический профиль фозиноприла. Более того, это исследование показало увеличение непеченочного (печеночного) клиренса фозиноприла у этих больных до уровня, при котором общий клиренс препарата у обследованных становился практически равным величине общего клиренса фозиноприла у здоровых лиц. Исследование еще раз подтвердило высокую безопасность комбинации фозиноприла и гидрохлортиазиды, но на этот раз уже при почечной недостаточности, и отсутствие необходимости коррекции дозы фозиноприла в присутствии гидрохлортиазиды у этой тяжелой категории пациентов [8].

Исследование J.L. Pool et al. показало, что из всех возможных 16 комбинаций фозиноприла (0, 2,5, 10, 40 мг) с гидрохлортиазидом (0, 5, 12,5, 37,5 мг) и 17-й комбинации 20 мг фозиноприла с 12,5 мг ГХТЗ, примененных у 550 больных с начальной и умеренной АГ, наиболее продуктивной с точки зрения «доза – эффект» была комбинация 12,5 мг гидрохлортиазиды и 10 мг фозиноприла. Сочетание препаратов в этих дозах за 8 нед. терапии позволяло достигнуть целевого уровня АД у 63% больных. Дальнейшее увеличение дозы фозиноприла до 20 мг или гидрохлортиазиды до

37,5 мг в день не приводило к существенному приросту эффективности терапии, и лишь 40 мг фозиноприла в сочетании с 37,5 мг гидрохлоротиазида позволяли нормализовать давление уже у 82% пациентов [8].

Хороший терапевтический эффект минимальной терапевтической дозы – 10 мг фозиноприла в сочетании с 12,5 мг гидрохлоротиазида – отмечался в исследовании J.P. Filastre et al., выполненном у 150 пожилых больных с легкой и умеренной АГ. Снижение систолического АД к 12 мес. терапии на этой дозе препарата достигло в среднем 18,4 мм рт. ст. Тем не менее часть больных к концу исследования были вынуждены перейти на большую дозу иАПФ – 20 мг фозиноприла. В среднем целевого уровня АД удалось достичь у 58,2% пациентов.

Действительно, в большинстве практических исследований доза 10 мг фозиноприла (в сочетании с 12,5 мг ГХТЗ) была лишь первой ступенью терапии, после которой больные, не достигшие требуемого результата, переводились на дозу 20 мг препарата (Hermant et al., ФАГОТ). Это позволяло достигать лучших общегрупповых клинических результатов. Так, в исследовании Fernandez et al. целевой уровень ДАД при достижении дозы 20 мг фозиноприла отмечался уже у 76,5% пациентов.

Интересные в практическом отношении результаты были получены в исследовании R. Guthrie et al., в котором сравнивалась эффективность минимальной (10 мг) и более высокой (20 мг) доз фозиноприла в сочетании с 12,5 мг ГХТЗ, а также методы контроля – офисное и 24-часовое мониторное измерение АД. По данным этого исследования, доза 20 мг фозиноприла более эффективна в снижении АД, чем 10 мг препарата. Однако заметить эту разницу было можно лишь при использовании суточного мониторирования давления (разница систолического АД между группами больных, получавших 20 и 10 мг фозиноприла, составила 4,7 мм рт. ст. в пользу 20 мг). По данным офисного измерения АД, эта разница достоверно не определялась (разница систолического АД составила 1,1 мм рт. ст. соответственно). В настоящее время выпускаются препараты, содержащие фиксированные комбинации, в данном случае – ингибитора АПФ и тиазидного диуретика [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема лечения ХСН тесно связана с АГ. Как показали последние данные исследования Euro Heart Survey в Европе, до 53% больных с ХСН причиной развития декомпенсации является повышение АД. В России же этот показатель еще выше – 67%, а по данным ЭПОХА-О-ХСН достигает 80,2%. Исходя из результатов вышеперечисленных исследований ФАГОТ, ФАСОН, ФЛАГ и других, фозиноприл является не только высокоэффективным, безопасным препаратом, который хорошо сочетается с другими гипотензивными средствами и удобен в применении в амбулаторных условиях, но и обладает фармакоэкономическими преимуществами. Для пациентов с ХСН ингибиторы АПФ являются высокоэффективными препаратами, предотвращающими развитие декомпенсации. По крылатому выражению E. Braunward, ингибиторы АПФ – краеугольный камень лечения декомпенсации [7].



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

Рег. Удостоверение П N012700/01 от 18.08.2010

ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

МОНОПРИЛ

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 МГ, ТАБ. №28

*Ключ к сердцу
пациента*



- **Двойной путь выведения***
подходит пациентам с почечной и печеночной патологией
- **Высокий
органопротективный эффект*****
за счет высокой липофильности
- **Низкая частота
возникновения сухого кашля****
приверженность пациентов в терапии

* Более подробная информация в инструкции по медицинскому применению

** Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2010

*** Место фозиноприла в лечении сердечно-сосудистой патологии, Профессор О.А.

Цветкова ММА имени И.М. Сеченова Русский медицинский журнал, Кардиология; ТОМ 16; № 3; 2008; стр. 1-4

Производитель: Бристол-Майерс Сквибб, С.р.Л., Италия

Владелец Рег.удостоверения: ООО ВАЛЕАНТ,

г.Москва., ул. Шаболовка. 31. стр. 5