

тина в сопроводительных документах СМП не представлена. В приемном отделении: жалобы на сердцебиения, одышку и давящие боли в эпигастрии в покое, головная боль, головокружение, онемение правой кисти, выраженная слабость. Уровень АД в приемном отделении 180/100 мм рт. ст., сахар крови 17,1 ммоль/л.

Диагноз в приемном отделении

ИБС: постинфарктный кардиосклероз; мерцательная аритмия. Гипертоническая болезнь с поражением сердца и сосудов головного мозга. Осложненный гипертонический криз. Госпитализирована в кардиореанимационное отделение. Через 4 часа больная умерла при нарастающих явлениях отека мозга.

Заключительный клинический диагноз

Основное комбинированное заболевание: ИБС, постинфарктный кардиосклероз, мерцательная аритмия, стенозирующий атеросклероз артерий сердца. Прогрессирующая энцефалопатия, состояние после перенесенного инсульта, стенозирующий атеросклероз артерий головного мозга.

Фоновые заболевания: артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа, декомпенсация.

Осложнения: ТЭЛА, инфарктная пневмония, интоксикация, отёк головного мозга с дислокацией ствола.

Патологоанатомический диагноз

Основное комбинированное заболевание: внутримозговая гематома височной и темен-

ной долей левого большого полушария (рис. 3) с прорывом крови в субарахноидальное пространство височной доли левого полушария и основания головного мозга (рис. 2). Постинфарктные кисты в подкорковых ядрах обоих больших полушарий головного мозга. Стенозирующий атеросклероз артерий основания головного мозга (стеноз до 50 %).

Фоновые заболевания: артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа.

Осложнения: отёк головного мозга с дислокацией его ствола.

Сопутствующие заболевания: диффузный мелкоочаговый кардиосклероз (мерцательная аритмия – клинически), стенозирующий атеросклероз артерий сердца (стеноз до 50 %).

Нами также было проведено сравнение стоимости лечения эналаприлатом и традиционной терапии на единицу эффективности, представленное в табл. 4. Из нее видно, что при очевидно больших затратах на лечение одного пациента соотношение стоимости и эффективности значительно меньше при использовании эналаприлата. Необходимо отметить, что мы не учитывали дополнительные затраты, возникающие при использовании традиционной терапии на коррекцию побочных эффектов, госпитализаций, в т. ч. и продленной, побочных вызовов.

Таким образом, по своей клинической эффективности, безопасности и стоимости эналаприлат представляется наиболее предпочтительной лекарственной формой для лечения осложненного острым нарушением мозгового кровообращения гипертонического криза.

Ингибиторы АПФ: опыт наиболее значимых клинических исследований для клинической практики

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии РУДН, Москва

Уровень доказательной базы относительно эффективности, безопасности и экономической приемлемости является на современном этапе развития медицины определяющим фактором выбора лекарственного средства, особенно при лечении наиболее распространенных и социально значимых нозологий. Опыт клинических исследований, тем не менее, очень медленно переносится в реальную практику, несмотря на большую значимость полученных результатов. Так, крайне широкая и разнообразная группа ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) по-прежнему остается не до конца реализованной в плане заложенного в нее потенциала: одни и те же препара-

ты в некоторых медицинских учреждениях пациенты до последнего времени получали без индивидуального учета особенностей течения заболевания, хотя имеются клинико-фармакологические обоснования к назначению отдельных препаратов.

Сегодня наметилась устойчивая тенденция к благоприятному разрешению описанной проблемы: выбор ИАПФ всё у большего числа практических врачей становится результатом кропотливого анализа отечественных и зарубежных данных. В итоге заслуженно возрастает количество назначений фозиноприла и лизиноприла как препаратов, наиболее полно отвечающих современным требованиям к фармакотерапии, этот процесс предопределил появление их качественных генерических аналогов.

Положительным свойством фозиноприла является высокое сродство к липидам его активного метаболита: для фозиноприлата индекс липофильности составляет более 2,0 ЕД, в то время как у периндоприлата он равен 0,872 ЕД, у эналаприлата – 0,108 ЕД [1]. Благодаря этому качеству фозиноприлат легко проникает во все органы и ткани организма и ингибирует не только циркулирующий ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), но и тканевые его формы в сердце, легких, почках и головном мозге, т. е. наступает инактивация как системной, так и местных ренин-ангиотензин-альдостероновых систем (РААС). В опытах показано, что фозиноприлат подавляет активность АПФ в сердечной мышце в большей степени, чем рамиприлат и эналаприлат [2], что может лежать в основе более выраженного (по сравнению с другими препаратами группы) кардиопротективного потенциала.

Еще одним базисным свойством фозиноприла, нашедшим реальное отражение при применении

препарата в клинике, является его двойной взаимозаменяемый путь элиминации [3]. В отличие от каптоприла, эналаприла, лизиноприла и периндоприла, которые выводятся из организма в основном почками, у фозиноприла два основных пути элиминации – почечная экскреция и выведение с желчью, причем при снижении функции почек увеличивается выведение активного метаболита с желчью, и наоборот, при печеночной недостаточности увеличивается экскреция с мочой. Имеются указания на то, что у больных с высоко выраженной дисфункцией почек по крайней мере за 10 суток терапии фозиноприл практически не накапливается в организме, что нивелирует риск кумуляции препарата. По данным специальных фармакокинетических исследований, у пациентов с циррозом печени экскреция фозиноприлата с мочой возрастает в 1,5–2 раза по сравнению со здоровыми лицами, у больных с почечной недостаточностью в 2–3 раза усиливается печеночный путь выведения. Таким образом, при изолированном нарушении функции печени или почек в большинстве клинических ситуаций площадь под кривой «концентрация-время» на фоне лечения фозиноприлом не будет отличаться от таковой у здоровых добровольцев [4]. Описанная особенность предопределяет использование препарата в терапии болезней органов кровообращения, в первую очередь у пожилых лиц, имеющих в большинстве случаев сопутствующую патологию, в т. ч. диабетическую нефропатию.

Эффективность и безопасность применения фозиноприла в различных возрастных категориях многократно и убедительно доказана результатами клинических испытаний.

Так, в исследовании FOPS (Fosinopril in Old Patients Study) принимали участие 757 больных старше 60 лет с артериальной гипертензией (АГ), длительность наблюдения составила 12 недель. Целевой уровень артериального давления (АД) был достигнут у 80 % пациентов. Действие препарата не зависело от степени нарушения функции почек. В случае неудовлетворительного результата в плане достижения обозначенного терапевтического результата лучший эффект наблюдался при дополнении в схему лечения 12,5 мг гидрохлортиазида, чем при увеличении дозы препарата в два раза [5].

В исследовании SHEP (The Systolic Hypertension in the Elderly Program) сравнивали влияние хлорталидона и фозиноприла (назначен 312 пациентам) на лиц пожилого возраста с изолированной систолической АГ. Результаты показали идентичное и статистически значимое снижение АД в обеих группах, но было отмечено, что хлорталидон вызывал достоверное повышение уровня мочевой кислоты, общего холестерина, мочевины и ионов калия в сыворотке крови. Подобные негативные метаболические сдвиги при приеме фозиноприла отсутствовали, а наблюдаемые неблагоприятные побочные реакции были минимальны и не зависели от функции почек [6].

Исследование FLIGHT по эффективности фозиноприла, в которое было включено 19 432 больных с АГ (989 из них старше 75 лет), показало, что через 12 недель от начала лечения целевое АД достигается у 79,8 % пациентов [7].

Использование фозиноприла у пациентов с мягкой и умеренной АГ приводит к снижению АД без эпизодов развития тахикардии компенсаторного характера. Мета-анализ многих исследований продемонстрировал, что антигипертензивная активность фозиноприла прогрессивно увеличивается на протяжении первых нескольких недель лечения вплоть до целевых уровней без проявления элементов компенсаторных нарушений сердечно-

го ритма, а отмена препарата не приводит к быстрому подъему АД. В дополнение, в очередной раз показано, что эффективность фозиноприла, как правило, не зависит от возраста, пола и веса [8, 9].

В исследовании ФЛАГ (Фозиноприл при Лечении Артериальной Гипертензии) оценивалась вероятность достижения целевых уровней АД у больных с мягкой и умеренной АГ в амбулаторных условиях при лечении фозиноприлом (10–20 мг/сут) или в сочетании с гидрохлортиазидом. Было включено 2557 пациентов, из которых 26,7 % составили лица старше 60 лет. Целевое АД было достигнуто у 62,1 % пациентов. Побочные эффекты отмечены у 8,3 % больных, только у 5,2 % потребовалась отмена препаратов [10].

В исследовании ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ фозиноприла в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертензией Осложненного Течения) было включено 2596 пациентов с мягкой и умеренной АГ и наличием двух факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Сравнивали эффективность монотерапии фозиноприлом или в сочетании с гидрохлортиазидом по сравнению с обычной общепринятой терапией (диуретиками, β -адреноблокаторами, антагонистами кальция) у пациентов разного возраста. Целевое АД при приеме фозиноприла и гидрохлортиазида было достигнуто у 67,8 % пациентов. Показано, что быстрота и клиническая эффективность нормализации уровня АД под влиянием фозиноприла не отличается у пациентов пожилого и молодого возраста и превосходит традиционную схему лечения. По сравнению с другими препаратами, фозиноприл выгодно отличала простота приема и итоговая экономичность [11].

Исследование ФАСОН (Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ в Амбулаторном лечении больных с Сердечно-Ой Недостаточностью) включало 1445 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), часть которых имели АГ. В группе больных с АГ и ХСН снижение систолического АД составило 12,5 %, диастолического – 11 %. Целевое АД достигнуто у 72 % пациентов [12].

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PHYLLIS (The Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) продемонстрировали тормозящий эффект терапии фозиноприлом на 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 гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут, 127 – фозиноприл в дозе 20 мг/сут, 126–25 мг гидрохлортиазида и дополнительно 40 мг правастатина, 128–20 мг фозиноприла и 40 мг правастатина. Средний срок наблюдения составил 2,6 года. Толщина комплекса интима-медия (преимущественно в области бифуркации а. carotis communis) достоверно увеличивалась в группе пациентов, получавших только гидрохлортиазид. У больных, принимавших фозиноприл, правастатин или оба препарата, наблюдали достоверное уменьшение толщины зоны атеросклеротического поражения. Таким образом, показано, что фозиноприл оказывает антиатерогенное действие у больных АГ [13].

В исследовании PREVENT-IT на 864 больных с АГ с микроальбуминурией доказано, что терапия фозиноприлом предотвращает прогрессирование последней (нефропротекция), а также тормозит развитие сердечно-сосудистых осложнений. Лечение фозиноприлом в дозе 20 мг/сут в течение 46 месяцев привело к уменьшению уровня микроальбуминурии на 26 % в сравнении с плацебо, а

уровня сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций вследствие заболеваний органов кровообращения – на 40 %. Применение правастатина в этом же исследовании никак не повлияло на функцию почек, а риск возникновения кардио-васкулярных событий снизился только на 13 % [14].

Нефропротективный эффект фозиноприла был доказан также в прямом сравнительном исследовании эффективности фозиноприла и пролонгированного нифедипина-GITS у больных с первичным поражением почек и АГ. Дозу фозиноприла титровали с 10 до 30 мг/сут, а нифедипина-GITS – с 30 до 60 мг/сут. Продолжительность наблюдения составила три года. Фуросемид, атенолол и празозин добавляли для достижения целевого уровня АД. Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови в два раза или необходимость назначения гемодиализа были заявлены в программе первичной конечной точкой. Частота развития таких состояний была на 53 % ниже в группе фозиноприла. У этих же больных отмечено достоверно меньшее количество смертельных исходов. Снижение протеинурии при применении фозиноприла составило 57 % от исходного уровня, а нифедипина-GITS – лишь 7 % [15].

Особо следует остановиться на применении фозиноприла при ХСН. Как и другие представители этого класса, препарат повышает толерантность к нагрузкам и снижает функциональный класс (повышение качества жизни), а также существенно замедляет прогрессирование ХСН (улучшение отдаленного прогноза). У ряда больных с ХСН на фоне терапии ИАПФ развивается «феномен выскальзывания» нейрогуморальных систем из-под фармакологической блокады, что является наиболее реальной причиной существенного снижения клинической эффективности проводимого лечения. Подобная ситуация, требующая дополнительного назначения других нейрогуморальных инактиваторов (β -адреноблокаторов, сартанов), наблюдается заметно реже при назначении фозиноприла благодаря высокому сродству препарата к тканевому АПФ [16]. К факторам, детерминирующим приоритет фозиноприла перед другими ИАПФ у больных с ХСН, относится еще и способность снижать уровень эндотелина – мощного местного вазоконстриктора, являющегося чувствительным предик-

тором неблагоприятного прогноза больных с выраженными проявлениями недостаточности кровообращения [17].

Описанные особенности обеспечивает фозиноприлу так же высокую эффективность при применении у больных с острым инфарктом миокарда. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FAMIS, продолжавшемся два года, было показано, что раннее добавление фозиноприла (менее чем за 9 часов от начала симптоматики) к тромболитической терапии у больных с острым инфарктом миокарда передней локализации приводит к достоверному снижению частоты смертельных исходов и случаев развития тяжелой ХСН в отдаленном периоде на 36,2 % [18].

Согласно данным Fosinopril Heart Failure Study Group, терапия фозиноприлом в течение 24 недель у 241 больного с ХСН II–III функционального класса ассоциируется с высокой клинической эффективностью, плацебо-подобной переносимостью и улучшением прогноза. Половина больных, согласно дизайну исследования, дополнительно к базовой терапии получала фозиноприл (10–20 мг/сут), половина – плацебо. Продолжительность выполнения физической нагрузки на тредмиле при лечении фозиноприлом увеличилась на 28,4 с, при назначении плацебо – уменьшилась на 13,5 с [19]. Функциональный класс при лечении фозиноприлом понизился у 24 % пациентов. Декомпенсация ХСН реже наблюдалась в группе фозиноприла (34 % в противовес 50 % в плацебо-контроле). При этом госпитализация в связи с осложнениями течения ХСН потребовалась 5,2 % больных.

В исследовании FACET 380 больных сахарным диабетом (СД) II типа и АГ были рандомизированы на группы фозиноприла (20 мг/сут) и амлодипина (10 мг/сут). Пациентов, страдавших ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями, гиперкреатининемией, высокой протеинурией, а также нуждавшихся в постоянном приеме антигиперлипидемических препаратов, ацетилсалициловой кислоты и антигипертензивных препаратов (кроме β -адреноблокаторов и диуретиков), в исследование не включали. Целью было сравнение влияния фозиноприла и амлодипина

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор АПФ. Относится к пролекарствам. В организме из фозиноприла образуется активный метаболит – фозиноприлат, который препятствует превращению ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, это приводит к вазодилатации и снижению секреции альдостерона. Оказывает гипотензивное, вазодилатирующее, диуретическое и калийсберегающее действие. Снижает общее периферическое сопротивление и системное артериальное давление. Препарат подавляет синтез альдостерона, ингибирует тканевые АПФ. Гипотензивный эффект обусловлен также подавлением метаболизма брадикинина, который обладает выраженным сосудорасширяющим эффектом. Снижение артериального давления (АД) не сопровождается изменением объема циркулирующей крови, мозгового и почечного кровотока, кровоснабжения внутренних органов, скелетных мышц, кожи, рефлекторной активности миокарда. Гипотензивный эффект препарата сохраняется при длительном лечении, толерантность к препарату не развивается. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. Фозиноприлат выводится с желчью и мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

ФОЗИКАРД (Actavis Group hf., Исландия)

Фозиноприл

Таблетки 5 мг; 10 мг; 20 мг

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь. Дозировка должна подбираться индивидуально.

При лечении артериальной гипертензии необходимо, по возможности, прекратить прием гипотензивных средств за несколько дней до начала приема Фозикарда.

Начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. Дальнейшая доза препарата подбирается в соответствии с показателями АД. Поддерживающая доза составляет 10–40 мг 1 раз в сутки. При отсутствии положительного эффекта от монотерапии Фозикардом возможно дополнительное назначение диуретиков.

Если лечение Фозикардом начинают на фоне проводимой терапии диуретиком, то его начальная доза должна составлять не более 10 мг при тщательном врачебном контроле.

При лечении хронической сердечной недостаточности начальная доза Фозикарда составляет 10 мг 1 раз в сутки. Далее дозу препарата подбирают в соответствии с динамикой терапевтической эффективности, повышая на 10 мг с недельным интервалом. Максимальная доза составляет 40 мг в сутки. Возможно дополнительное назначение диуретика.

Разделы: Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

пина на уровень гликемии, гликозилированного гемоглобина и инсулина, а также на параметры, характеризующие липидный обмен; вторичными конечными точками считали сердечно-сосудистые осложнения. Если в режиме монотерапии контроля АД достичь не удавалось, присоединяли препарат, который получала группа сравнения (амлодипин или фозиноприл соответственно). Спустя 3,5 года наблюдения оказалось, что степень снижения АД в обеих группах была практически одинаковой. Ни фозиноприл, ни амлодипин не оказали заметного влияния на показатели общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также на уровень гликозилированного гемоглобина, гликемии натощак и инсулина. Вместе с тем у больных, получавших фозиноприл, было зарегистрировано достоверное снижение риска инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения и частоты госпитализаций, связанных со стенокардией, по сравнению с принимавшими амлодипин [20, 21].

Исследование по безопасности фозиноприла, включавшее более 2100 пациентов с АГ и ХСН, при наблюдении более одного года показало, что неблагоприятные побочные реакции были ожидаемыми, мягкими по течению и преходящими, а их частота, как правило, не коррелировала с рекомендуемой суточной дозой препарата. В плацебо-контролируемом исследовании, длившемся три месяца и включившем 688 пациентов с АГ, клинические или лабораторные лекарственно-обусловленные нежелательные явления наблюдали у 4,1 % больных, принимавших фозиноприл, и у 1,1 % пациентов, принимавших плацебо. Наиболее часто (у 0,4–0,9 % от общего числа пациентов) регистрировали головную боль, повышение печеночных трансаминаз, слабость, кашель, диарею, тошноту, рвоту. У лиц старше 65 лет не выявлено различий в частоте возникновения побочных реакций фозиноприла по сравнению с молодыми больными [22].

Лизиноприл тоже относится к наиболее хорошо изученным ИАПФ. Последние экспериментальные исследования еще раз подтвердили способность препарата благоприятно влиять на геометрию и функцию ремоделированного миокарда: на фоне лечения снижается уровень конечного диастолического давления левого желудочка, отмечается регресс гипертрофии камер сердца и улучшаются показатели диастолической функции. В других исследованиях продемонстрирована способность лизиноприла нормализовать эндотелиальную функцию пораженных атеросклерозом коронарных артерий (в т. ч. на уровне синтеза оксида азота), а также повышать сократимость миокарда и снижать вероятность развития желудочковой тахикардии в условиях ишемии и реперфузии в составе комбинированной терапии [23].

Продолжается активная дискуссия по поводу режимов назначения лизиноприла при ХСН, причем чаша весов все больше склоняется в сторону увеличения суточной дозы препарата. Так, многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival trial), продолжавшееся в течение года в 289 медицинских центрах 19 стран, показало, что именно высокие дозы улучшали прогноз у больных ХСН. Конечной комбинированной точкой обозначили смерть от всех причин или госпитализацию по любому поводу в течение года. В исследовании приняли участие 3164 пациента, преимущественно мужчины (80 %); средний возраст больных составил 64 года, средняя фракция выброса левого желудочка – 23 %; 84 % больных имели III и IV функциональный класс ХСН согласно Нью-Йоркской классификации. Прием

Всегда есть выход!



Фозикард® (фозиноприл)

- Двойной компенсаторный путь выведения
- Высокая органопroteкция
- Уникальный профиль безопасности
- Уменьшение риска смерти при артериальной гипертензии
- Замедление прогрессирования сердечной недостаточности

Москва, ул. Трубная,
д. 17/4, стр. 2
Тел. (495) 232-4090,
факс (495) 232-4091
e-mail: marketing@actavis.ru

 **actavis**
creating value in pharmaceuticals

высоких доз (в среднем 33,2 мг/сут) сопровождался достоверным снижением риска смерти или госпитализаций по любым причинам на 12 %, число госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН уменьшалось на 24 % [24].

С целью более глубокого изучения поднятого вопроса был выполнен дополнительный анализ исследования ATLAS. В итоге выявлена следующая закономерность: по мере увеличения дозы лизиноприла снижалось число обозначенных комбинированных конечных точек, а наиболее значимая редукция уровня смертности и обострений у пациентов с выраженной ХСН ассоциировалась с использованием высоких доз лизиноприла в сочетании с β -адреноблокаторами или дигоксином [25].

Актуальным остается вопрос о переносимости высоких доз ИАПФ, в частности лизиноприла, больными ХСН. Чаще всего необходимость в снижении дозы и даже в прекращении лечения диктуется развитием артериальной гипотонии или нарушением функции почек. На основании полученных в ATLAS данных исследователи провели сравнительную оценку нежелательных явлений в группах низких и высоких доз лизиноприла. Пациенты в течение 2–4 недель принимали средние дозы лизиноприла (12,5–15,0 мг/сут), после чего были рандомизированы в группы высоких или низких доз препарата. Более чем у 90 % отобранных в ATLAS пациентов удалось достичь запланированного уровня доз. Из 405 больных, не принимавших ИАПФ ранее, только 4,2 % не смогли продолжить участие в исследовании, поскольку так и не достигли средней дозы лизиноприла. Причиной этого у половины больных было развитие симптомов, связанных с гипотонией; в остальных случаях наблюдалась гиперкалиемия или нарушение функции почек.

В целом, стратегия высоких доз оказалась приемлемой даже в подгруппах пациентов пожилого возраста и больных СД, а также при исходно низком уровне систолического АД (менее 120 мм рт. ст.) и повышенном уровне креатинина плазмы (более 132 мкмоль/л). Исследователи пришли к заключению, что лечение лизиноприлом хорошо переносится большинством больных ХСН. При этом возмож-

но успешное увеличение дозы препарата от средней (12,5–15 мг/сут) до высокой (32,5–35,0 мг/сут), и такая тактика оправдана с точки зрения безопасности лечения [26].

В дальнейшем ученые, проводившие ATLAS, представили фармакоэкономический анализ лечения высокими и низкими дозами лизиноприла. Пациенты, получавшие высокие дозы, значительно реже госпитализировались по поводу декомпенсации ХСН и меньшее число дней проводили в стационаре. Стоимость лечения высокими дозами лизиноприла оказалась существенно ниже стоимости лечения низкими дозами с учетом большего числа госпитализаций в последней группе [27].

В исследовании TROPHY было проведено сравнительное изучение эффективности лизиноприла с гидрохлортиазидом у больных гипертонической болезнью с избыточной массой тела. Снижение диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. отмечено у 60 % больных, леченных лизиноприлом, и 43 % больных, леченных гидрохлортиазидом. В группе лизиноприла у 60 % нормализация АД отмечена при лечении в дозе 10 мг, 15 % – 20 мг, 25 % – 40 мг, а в группе гидрохлортиазидов у 40 % больных потребовалось применение диуретической дозы в 50 мг. Оба препарата не оказали существенного влияния на уровень инсулина или липидный профиль, однако уровень глюкозы плазмы через 12 недель различался в группах лизиноприла (сократился на 0,21 ммоль/л) и гидрохлортиазидов (прирост 0,31 ммоль/л) [28]. Вопрос о клинической значимости таких лабораторных изменений требует дальнейшего анализа.

Данные, полученные в исследовании STOP-2 [29], продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность лизиноприла, которая не уступала таким препаратам, как β -адреноблокаторы и диуретики. У больных с СД и нормальным АД, вошедших в исследование EUCLID [30], было показано нефропротективное действие лизиноприла, которое уменьшало проявления микроальбуминурии.

Не следует забывать, что у многих пациентов с ХСН (как и у больных АГ) нарушена толерантность к углеводам и существует высокий риск развития

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор АПФ, уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает альбуминурию. У больных с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия. Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови у больных сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия (в т.ч. симптоматическая, в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами), хроническая сердечная недостаточность, раннее лечение острого инфаркта миокарда у больных со стабильной гемодинамикой (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь. При артериальной гипертензии больным, не получающим другие гипотензивные средства, назначают по 5 мг 1 раз в сутки. При отсутствии эффекта дозу повышают каждые 2–3 дня на 5 мг до средней терапевтической дозы 20–40 мг/сутки (увеличение дозы свыше 40 мг в сутки обычно не ведет к дальнейшему снижению артериального давления). Полный эффект развивается обычно через 2–4 недели от начала

ЛИЗИНОТОН (Actavis Group hf., Исландия)

Лизиноприл

Таблетки 5, 10, 20 мг в упаковке 28 шт.

лечения. При недостаточном клиническом эффекте возможно комбинирование препарата с другими гипотензивными средствами.

Если пациент получал предварительное лечение диуретиками, то прием таких препаратов необходимо прекратить за 2–3 дня до начала применения Лизинотона. Если это неосуществимо, то начальная доза лизиноприла не должна превышать 5 мг в сутки. В этом случае после приема первой дозы рекомендуется врачебный контроль в течение нескольких часов (максимум действия достигается примерно через 6 часов), так как может возникнуть выраженное снижение АД. При сердечной недостаточности начинают с 2,5 мг однократно, с последующим увеличением дозы на 2,5 мг через 3–5 дней.

У пожилых часто наблюдается более выраженное длительное гипотензивное действие, что связано с уменьшением скорости выведения лизиноприла (рекомендуется начинать лечение с 2,5 мг/сут).

При хронической почечной недостаточности кумуляция наступает при снижении фильтрации менее 50 мл/мин (доза должна быть уменьшена в 2 раза, при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин требуется уменьшить дозу на 75 %).

При стойкой артериальной гипертензии показана длительная поддерживающая терапия по 10–15 мг/сут, при сердечной недостаточности по 7,5–10 мг/сут.

Разделы: Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

СД II типа. Блокада РААС опосредует положительные метаболические эффекты ИАПФ и может способствовать предотвращению его развития у больных с высоким риском. Это положение подтверждено проведенным мета-анализом 10 крупных рандомизированных исследований, в котором, наряду с другими задачами, оценивалось влияние длительной терапии нейрогормональными модуляторами, включая ИАПФ, на вероятность развития СД II типа у больных ХСН и/или АГ. Мета-анализ включил исследования ALLHAT (лизиноприл против хлорталидона и лизиноприл против амлодипина), HOPE (рамиприл против плацебо), STOP Hypertension-2 (лизиноприл или эналаприл против β -адреноблокатора или диуретика), CAPPP (каптоприл против тиазида или β -адреноблокатора), LIFE (дозартан против ателолола), SCOPE (кандесартан против плацебо), ALPINE (кандесартан против плацебо), VALUE (валсартан против амлодипина), SOLVD (эналаприл против плацебо) и CHARM (кандесартан против плацебо). Длительность наблюдений колебалась от одного года до 6 лет. Количество больных, получавших нейрогормональные инактиваторы, составило 36 167 человек; число пациентов контрольной группы – 39 902. За период наблюдения было зарегистрировано достоверно меньшее число случаев развития СД II типа среди больных, принимавших ИАПФ или сартаны (2675 против 3842 случаев в контрольной группе). Таким образом, блокада РААС снижает риск развития СД II типа как у пациентов с АГ, так и у больных ХСН [31].

Согласно данным исследования GISSI-3, в котором приняли участие 6405 пациентов, назначение лизиноприла в дополнение к стандартной терапии тромболитиками, ацетилсалициловой кислотой и β -адреноблокаторами у гемодинамически стабильных больных острым инфарктом миокарда снижает смертность и угнетает процесс ремоделирования сердечной мышцы. Через 6 недель лечения лизиноприлом наблюдалось снижение конечного диастолического объема левого желудочка, и этот эффект сохранялся, по крайней мере, в течение 6 месяцев от начала терапии [32].

Итак, эффективность фозиноприла и лизиноприла при кардиоваскулярной и сочетанной с ней патологии в разных возрастно-половых группах убедительно доказана в крупномасштабных исследованиях. Эти лекарственные средства сегодня стали доступными в ценовом отношении: высококачественные генерические препараты Фозикард и Лизинотон, целиком соответствующие оригинальным субстанциям по биоэквивалентности, демонстрируют экономическую выгоду при их назначении. В результате открываются новые возможности для более широкого и быстрого внедрения имеющихся научных данных в повседневную клиническую практику.

Литература

1. Geluk C.A., Asselbergs F.W., Hillege H.L. et al. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: a substudy of the PREVEND Intervention Trial. Eur Heart J. 2005 Jul;26(13):1314–20.
2. Huang K., Dai G. The effect and mechanism of fosinopril on ventricular hypertrophy of SHR and left ventricular pressure overloading rat. J Huazhong Univ. Sci Technol. Med. Sci. 2002; 22:17–20.
3. Ding P.Y., Chu K.M., Hu O.Y. et al. Fosinopril: pharmacokinetics and pharmacodynamics in Chinese subjects. J Clin Pharmacology. 1999; 39:155–160.
4. Hui K.K., Duchin K.L., Kripalani K.J. et al. Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. Clin Pharmacol Ther. 1991 Apr;49(4):457–67.
5. Vetter W. Treatment of senile hypertension: the Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). AJH 1997; 10:255S–261S.
6. Leonetti G., Trimarco B., Collatina S. et al. An effective approach for treating elderly patients with isolated systolic hypertension: results of an Italian

Лизинотон®

с заботой о сердце



Лизинотон® (лизиноприл)

- Доказанная эффективность и безопасность в лечении артериальной гипертензии и сердечной недостаточности
- Препарат выбора в терапии пациентов с сопутствующей патологией печени, избыточной массой тела
- Лечение нефропатии и ретинопатии при сахарном диабете
- Прием 1 раз в сутки
- Комплаентность
- Высокое качество, доступная цена

Москва, ул. Трубная,
д. 17/4, стр. 2
Тел. (495) 232-4090,
факс (495) 232-4091
e-mail: marketing@actavis.ru

actavis
creating value in pharmaceuticals

multicenter study with foscipril. Am J Hypertens. 1997 Oct;10(10 Pt 2):230S-235S.

7. Berdah J., Guest M., Salvador M. Study of the efficacy and safety of foscipril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study). Ann Cardiol Angeiol. 1998 Mar;47(3):169-75.

8. Rosolova H., Cech J., Seřna F. Effectiveness and tolerance of foscipril in the treatment of arterial hypertension of mild and medium severity. Vnitr Lek. 2001; 47:834-839.

9. Yu C.M., Wing-Hon Lai K., Li P.S. et al. Normalization of renal aquaporin-2 water channel expression by foscipril, valsartan, and combination therapy in congestive heart failure: a new mechanism of action. J Mol Cell Cardiol. Mar. 2004; 36:445-453.

10. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления // РМЖ. 2001. № 10. С. 406-410.

11. Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ. // Consilium medicum 2002. Т. 4. № 11. С. 596-598.

12. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ) // ЖСН. 2003. Сентябрь. Т. 4. № 5.

13. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. et al. Different effects of antihypertensive regimens based on foscipril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial. Stroke. 2004 Dec;35(12):2807-12.

14. Asselbergs F.W., Diercks G.F., Hillege H.L. et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of foscipril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. Circulation. 2004 Nov 2;110(18):2809-16.

15. Marin R., Ruilope L.M., Aljama P. et al. A random comparison of foscipril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. J Hypertension. 2001;19:1871-1876.

16. Stavroulakis G.A., Makris T.K., Krespi P.G. et al. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with foscipril: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. Cardiovasc Drugs Ther. 2000; 14:427-432.

17. Guan S., Wang B. Effects of foscipril and valsartan on expressions of ICAM-1 and NO in human umbilical vein endothelial cells. Chin Med J. 2003; 116:923-927.

18. Borghi C., Marino P., Zardini P. et al. Post acute myocardial infarction: the Foscipril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). Am J Hypertens. 1997 Oct;10(10 Pt 2): 247S-254S.

19. Brown E.J. Jr, Chew P.H., MacLean A. et al. Effects of foscipril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart

failure not taking digitalis. Foscipril Heart Failure Study Group. Am J Cardiol. 1995 Mar 15;75(8):596-600.

20. Tatti P., Pahor M., Byington R.P. et al. Outcome results of the Foscipril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabet Care. 1998; 21: 597-603.

21. Sowers J.R. Comorbidity of hypertension and diabetes: the foscipril versus amlodipine cardiovascular events trial (FACET). Am J Cardiol. 1998; 82: 15R-19R.

22. Piepho R.W. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. Am J Health Syst Pharm. 2000 Oct 1;57 Suppl 1:S3-7.

23. Bregagnollo E.A., Okoshi K., Bregagnollo I.F. et al. Effects of the prolonged inhibition of the angiotensin-converting enzyme on the morphological and functional characteristics of left ventricular hypertrophy in rats with persistent pressure overload. Arq Bras Cardiol. 2005;84(3):225-32.

24. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation. 1999;100(23):2312-18.

25. Majumdar S.R., McAlister F.A., Cree M. et al. ATLAS Study Group. Do evidence-based treatments provide incremental benefits to patients with congestive heart failure already receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors? A secondary analysis of one-year outcomes from the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) study. Clin Ther 2004;26(5):694-703.

26. Massie B.M., Armstrong P.W., Cleland J.G. et al. Tolerant of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial. The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival. Arch Intern Med. 2001;161(2):165-71.

27. Schwartz J.S., Wang Y.R., Cleland J.G. et al. ATLAS Study Group. High-versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in the treatment of heart failure: an economic analysis of the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) trial. Am J Manag Care 2003;9(6):417-24.

28. Reisin E., Weir M.R., Falkner B. et al. Lisinopril versus HCTZ in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in obese Patients with Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension. 1997 Jul;30(1 Pt 1):140-5.

29. Ekblom T., Linjer E., Hedner T. et al. Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. Blood Press. 2005;14(2):107-13.

30. Tripathi K. EUCLID study. Lancet. 1997 Oct 11;350(9084):1102-3.

31. Scheen A.J. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. Diabetes Metab 2004;30(6):487-96.

32. Nicolosi G.L. Echocardiography to understand remodeling and to assess prognosis after acute myocardial infarction. Int J Cardiol. 1998; 65(suppl. 1):S75-8.



журнал
«ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ»
Том 4, № 4, 2006
Издательский дом «Академиздат»
119002, Москва, а/я 11
e-mail: info@t-patient.ru
Телефон: (495) 241-01-34, 248-94-54
Редакция журнала

Тираж сертифицирован
Национальной
тиражной службой

генеральный директор **Бышков М.В.**
главный редактор – руководитель проекта **Шугурова И.М., к.б.н.**
заместитель главного редактора **Богданова Г.В.**
руководитель отдела маркетинга **Сафронова Н.В.**
менеджер по рекламе **Дьяконова И.А.**
дизайн, верстка **Солодилов Е.В.**

Тираж: 50 000 экз.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Редакционный совет

Аллергология Н.И. Ильина, М.Н. Клевцова, В.А. Ревякина, Е.С. Феденко	Иммунология Н.И. Ильина, М.Н. Клевцова, А.Е. Шульженко	Ревматология В.А. Насонова, Н.А. Шостак
Акушерство и гинекология Е.Н. Андреева, И.В. Кузнецова, А.П. Никонов, В.Н. Серов, А.Л. Тихомиров	Кардиология Д.М. Аронов, Ю.А. Бунин, Г.Е. Гендлин М.А. Гуревич, С.Г. Козлов, О.Д. Остроумова, Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Г.И. Сторожаков	Отоларингология А.И. Крюков, Л.А. Лучихин
Гастроэнтерология Ю.В. Васильев, О.Н. Минускин, А.И. Парфенов	Неврология А.Н. Бойко, Т.Г. Вознесенская, Н.Н. Яхно	Психиатрия А.Б. Смулевич
Венерология и дерматология В.И. Кисина, М.А. Соловьев, И.А. Чистякова	Проктология В.Г. Румянцев	Урология Л.М. Горюловский, К.И. Забиров
Педиатрия Г.А. Самсыгина, И.Н. Захарова, Ю.Г. Мухина	Пульмонология Л.И. Дворецкий Н.П. Княжеская, В.Е. Ноников	Хирургия С.З. Бурневич, А.И. Кириенко В.С. Савельев М.И. Филимонов
		Эндокринология В.В. Фадеев