

Использование фиксированной комбинации фозиноприла с гидрохлортиазидом при лечении артериальной гипертонии

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

Рациональность комбинирования различных групп антигипертензивных средств патофизиологически обоснована необходимостью параллельной коррекции разных патологических звеньев, приводящих к повышению артериального давления (АД), и доказана при проведении множества клинических испытаний [1], причём наиболее часто для достижения целевого уровня АД прибегают к добавлению к назначенным препаратам диуретика, как правило, гидрохлортиазида.

Необходимость широкого использования рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов продиктована более высокой степенью контроля АД на фоне их назначения. Следует помнить, что достижение целевого уровня АД является главным критерием качества лечения артериальной гипертензии (АГ). Однако даже в США из 65 млн. американцев, получающих антигипертензивную терапию, только 31 % достигает целевого уровня АД [2], и в значительном числе случаев причиной является несоблюдение режима приёма назначенных средств. Именно поэтому уделяют внимание изучению способов повышения приверженности к лечению. Одним из простых и эффективных методов улучшения комплаентности является использование фиксированных комбинаций лекарственных веществ.

Наиболее популярными являются комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с тиазидными диуретиками, например, фозиноприла с гидрохлортиазидом.

Известно, что при изолированном назначении в монотерапии антигипертензивная активность фозиноприла постепенно возрастает в первые несколько недель лечения, АД достигает целевых уровней без проявления элементов компенсаторных нарушений сердечного ритма, а отмена препарата не приводит к быстрому подъёму АД. Действие фозиноприла, как правило, не зависит от возрастно-половых особенностей и массы тела больных [3].

Помимо собственно антигипертензивного действия, фозиноприл является эффективным в предупреждении и обратном развитии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) при АГ, т. е. не только сни-

жает АД, но способствует регрессу структурного ремоделирования камер сердца. В течение 9 месяцев 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 [4].

Препарат благоприятно воздействует на течение атеросклероза сонных артерий. Показано, что толщина комплекса интима-медия в этом участке сосудистого русла через 36 недель регулярного приёма препарата снижается на $0,0278 \pm 0,03$ мм, в то время как вне приёма фозиноприла данный показатель только увеличивается [4].

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 общей сонной артерии) 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 [5].

Комбинация ИАПФ и тиазидов очень эффективна для лечения АГ и является одной из самых распространенных и рациональных. С целью верификации этого утверждения антигипертензивная эффективность и безопасность фозиноприла и его комбинации с гидрохлортиазидом были оценены в плацебо-контролируемом исследовании. После 4–5 недель приёма плацебо 67 пациентов с мягкой или умеренной АГ (ДАД колебалось в пределах 95–110 мм рт. ст.) были рандомизированы в 4 параллельные группы: 20 мг фозиноприла + 12,5 мг гидрохлортиазида, 20 мг фозиноприла, 12,5 мг гидрохлортиазида, плацебо-контроль. Оценка результатов была произведена через 8 недель приёма. Комбинация фозиноприла и гидрохлортиазида оказалась наиболее эффективной по сравнению с монотерапией этими препаратами ($p < 0,05$) или плацебо ($p < 0,01$). Среднее снижение АД (САД/ДАД) составило -18,8/-13,7, -12,9/-11,8, -8,5/-9,3, -2,7/-6,9 мм рт. ст. соответственно для групп, получавших фозиноприл + гидрохлортиазид, фозиноприл, гидрохлортиазид, плацебо. Во всех группах была выявлена плацебо-подобная переносимость препаратов [6].

В крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах была изучена эффективность комбинации ИАПФ/тиазидный диуретик на примере 17 разных режимов дозирования фозиноприла и гидрохлортиазида у 550 пациентов с мягкой или умеренной АГ. Анализ производился с помощью модели квадратичного отклика (quadratic response surface model, QRSM), которая позволила предсказать необходимые дозы при проведении испытания. Оказалось, что комбинация фозиноприл 10 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг снижает в течение 8 недель ДАД на

6,3 мм рт. ст., а комбинация фозиноприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг – на 9,1 мм рт. ст. Обе комбинации продемонстрировали хороший взаимно потенцирующий эффект двух антигипертензивных составляющих [7].

В двойном слепом исследовании (после четырёх- или шестинедельного плацебо-периода всеми пациентами) 418 испытуемых с АГ I–II степени были рандомизированы на группы, в которых получали 5, 10, 20 или 40 мг фозиноприла однократно в сутки внутрь в течение 4 недель. Через 4 недели пациентам, не достаточно ответившим на назначенную терапию, доза препарата удваивалась, и они принимали фозиноприл в новой дозировке в течение следующих 4 недель. В случае необходимости в последние 4 недели к терапии добавлялся гидрохлортиазид. Был продемонстрирован существенный и плавный антигипертензивный ответ (при измерении АД в положении сидя и стоя) уже через 4 недели приёма 20 или 40 мг фозиноприла, при этом оба режима дозирования дали похожий результат. Дальнейший анализ показал, что при мягкой и умеренной АГ дозу фозиноприла можно с успехом титровать в диапазоне от 5 до 40 мг однократно в сутки с параллельным добавлением гидрохлортиазида. Лечение было прервано у 3 % пациентов из групп фозиноприла и 1 % – из группы плацебо из-за развития побочных эффектов. В лабораторных тестах на протяжении всего исследования никаких отклонений зафиксировано не было. Фозиноприлат (активный метаболит фозиноприла) элиминировался двумя путями – почечным и печеночным [8].

Эффективность и безопасность фозиноприла в различных возрастных категориях, в т. ч. в комбинации с гидрохлортиазидом, доказана в клинических испытаниях. Так, в исследовании FOPS (Fosinopril in Old Patients Study) принимали участие 757 больных старше 60 лет с АГ, длительность наблюдения составила 12 недель. Целевой уровень 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 [9].

В исследовании ФЛАГ (Фозиноприл при Лечении Артериальной Гипертензии) оценивалась веро-
ят-

ность 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 2 557 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) были включены 2 596 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 приёме 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 приёма и итоговая экономичность [11].

Интерес представляет многоцентровое (n = 11) и многонациональное (Дания, Финляндия, Исландия, Норвегия, Швеция), двойное слепое рандомизированное исследование, в котором фозиноприл в параллельных группах сравнивали с эналаприлом, одним из наиболее популярных ИАПФ. В испытании приняли участие 195 пациентов с мягкой или умеренной АГ (ДАД – 95–110 мм рт. ст.). Исследование длилось 24 недели. После отмены всех предшествующих гипотензивных средств пациенты получали плацебо в течение 4–6 недель. Затем испытуемым был назначен фозиноприл в дозе 20 мг с возможным её увеличением после 8 недель приёма до 40 мг (средняя доза составила 25,6 мг) или эналаприл в стартовой дозе 10 мг с возможным увеличением до 20 мг по истечении того же срока (средняя доза оказалась равной 12,9 мг). Гидрохлортиазид (12,5 мг) мог быть добавлен через 16 недель; это потребовалось 27 % пациентов из группы фозиноприла и 30 % – из группы эналап-

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 объёма циркулирующей крови, мозгового и почечного кровотока, кровоснабжения внутренних органов, скелетных мышц, кожи, рефлекторной активности миокарда. Гипотензивный эффект препарат сохраняет при длительном лечении, толерантность к препарату не развивается. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. Фозиноприлат выводится с желчью и мочой. Гидрохлортиазид действует на механизм реабсорбции электролитов, ионов калия и гидрокарбоната.

ФОЗИКАРД Н (ООО «Актавис»)

Фозиноприл + гидрохлортиазид

Таблетки 20 мг + 12,5 мг в упаковке по 28 шт.

Повышает активность альдостерона и уменьшает концентрацию ионов калия в сыворотке. Фозиноприл и гидрохлортиазид обладают аддитивным действием. Фозиноприл уменьшает потерю ионов калия, вызываемую приёмом гидрохлортиазида.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь. Дозировка должна подбираться индивидуально. Обычная доза для взрослых – 1 табл. в сутки. При клиренсе креатинина < 30 мл/мин препарат применять не рекомендуется. Больным с тяжёлыми нарушениями функции почек назначают петлевые диуретики. При нарушении функции печени коррекция дозы не требуется. Пожилые люди могут быть более чувствительны к действию препарата.

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

рила. Все препараты назначались однократно в сутки. В итоге в группе фозиноприла САД снизилось со 157 до 143 мм рт. ст. ($p < 0,01$), а в группе эналаприла – со 159 до 147 мм рт. ст. ($p < 0,01$); ДАД на фоне фозиноприла снизилось со 100 до 89 мм рт. ст. ($p < 0,01$), на фоне эналаприла – со 100 до 92 мм рт. ст. ($p < 0,01$). В дальнейшем фозиноприл демонстрировал большее снижение АД, опережая эналаприл на 0–3 мм рт. ст. Побочные эффекты были зафиксированы у 8 пациентов, принимавших фозиноприл, и у 14 больных, получавших эналаприл, однако принципиальной разницы в переносимости выявлено не было. Степень ингибирования АПФ была оценена у 26 испытуемых, по 13 из каждой группы. Оказалось, что фозиноприл статистически более эффективно ингибировал данный фермент, хотя уровень снижения АД в обеих группах оказался достоверно сходным. Аналогичной оказалось и высокая безопасность терапии. Число больных, прервавших участие в исследовании, было большим среди принимавших эналаприл [12].

Самой важной отличительной особенностью фозиноприла является сбалансированный двойной путь элиминации из организма – почечная экскреция с мочой и печёночная экскреция с желчью через ЖКТ [13]. За счёт такого механизма выведения фармакокинетика фозиноприла мало зависит от состояния печени и почек, практически исчезает риск кумуляции препарата при рациональном использовании [14,15].

Согласно результатам исследования фармакокинетики фозиноприла в комбинации с гидрохлортиазидом, совместное назначение этих препаратов возможно даже у лиц с нарушенной функцией почек (средний уровень клиренса креатинина $55,7 \pm 15,6$ мл/мин $\times 1,73$ м²). Показатели фармакокинетики фозиноприлата у пациентов с нарушенной и сохранной функцией почек составили в первый день: максимальная концентрация в крови $387 \pm 0,19$ и $324 \pm 0,25$ нг/мл ($p = 0,07$), время достижения максимальной концентрации 3,5 и 3,0 ч ($p = 0,58$), площадь под кривой концентрация – время $3510 \pm 0,29$ и $2701 \pm 0,35$ нг $\times$ ч/мл ($p = 0,072$), кумулятивная почечная экскреция $5,08 \pm 2,70$ и $7,40 \pm 2,56$ % ($p = 0,009$) соответственно. К пятому дню терапии статистически достоверно увеличилось лишь время достижения максимальной концентрации в крови [16].

Помимо этого известно, что фозиноприлат обладает самым низким индексом кумуляции (1,21) у больных с хронической почечной недостаточностью с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин (данный критерий отражает прирост площади под кривой концентрация – время на протяжении лечения). Эта особенность обусловлена наличием двух взаимозаменяемых путей элиминации препарата (печёночного и почечного) и имеет очень высокое значение при нарушении экскреторной функции почек. Для сравнения, аналогичный показатель при той же патологии для эналаприлата составляет 1,96, для лизиноприла – 2,76 [17]. Фозиноприлат отличается также высокой степенью липофильности (класс ПВ по Orle), что обеспечивает достаточное проникновение препарата в ткани, особенно миокард, с чем связан выраженный кардиопротективный эффект, и блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как в системном кровотоке, так и в отдельных органах (сердце, почки) [18].

Приведённые данные демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность фозиноприла и возможность достижения целевого уровня АД у пациентов, в достаточной степени не ответивших на назначенное лечение, с помощью добавления гидрохлортиазида. Наличие фиксиро-

Всегда есть выход!



Фозикард Н[®] фозиноприл + гидрохлортиазид

- ✓ *Оптимальная комбинация гипотензивных препаратов*
- ✓ *Выраженный антигипертензивный эффект*
- ✓ *Высокая безопасность*
- ✓ *Удобный прием: 1 таблетка в сутки*
- ✓ *Европейское качество*



actavis
creating value in pharmaceuticals

127018, г.Москва,
ул.Суцеский вал, д.18

т (495) 644-44-14
ф (495) 644-44-24

@ marketing@actavis.ru
www.actavis.ru

ванной комбинации этих препаратов (Фозикард Н) существенно упрощает соблюдение больными режима терапии и является одним из способов повышения качества антигипертензивной терапии.

Литература.

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension // J Hypertens 2007; Sep; 25: 9: 1751–1762.
2. Bosworth H.B., Olsen M.K., Dudley T. et al. The Take Control of Your Blood pressure (TCYB) study: study design and methodology // Contemp Clin Trials 2007; Jan; 28: 1: 33–47.
3. Berdah J., Guest M., Salvador M. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study) // Ann Cardiol Angeiol 1998; ar; 47: 3: 169–175.
4. Tasic I.S., Mijalkovic D., Djordjevic D. et al. Effect of fosinopril on progression of the asymptomatic carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients // Sr Arh Celok Lek 2006; Mar-Apr; 134: (3–4): 106–113.
5. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLIS- a randomized double-blind trial // Stroke 2004; Dec; 35: 12: 2807–2812.
6. Fernandez M., Madero R., Gonzalez D. et al. Combined versus single effect of fosinopril and hydrochlorothiazide in hypertensive patients. Hypertension // 1994; Jan; 23: 1 Suppl: 1207–1210.
7. Pool J.L., Cushman W.C., Saini R.K. et al. Use of the factorial design and quadratic response surface models to evaluate the fosinopril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension // Am J Hypertens 1997; Jan; 10: 1: 117–123.
8. Pool J.L. Antihypertensive effect of fosinopril, a new angiotensin convert-

ing enzyme inhibitor: findings of the Fosinopril Study Group II // Clin Ther 1990; Nov-Dec; 12: 6: 520–533.

9. Vetter W. Treatment of senile hypertension: the Fosinopril in Old Patients Study (FOPS) // AJN 1997; 10: 255S–261S.

10. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления // PMЖ 2001; 10: 406–410.

11. Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ // Consilium medicum 2002; 4: 11: 596–598.

12. Hansson L., Forslund T., Hoglund C. et al. Fosinopril versus enalapril in the treatment of hypertension: a double-blind study in 195 patients // Cardiovasc Pharmacol 1996 Jul; 28: 1: 1–5.

13. Hui K.K., Duchin K.L., Kripalani K.J. et al. Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function // Clin Pharmacol and Therap 1991; 49: 457–467.

14. Greenbaum R., Zucchelli P., Caspi A. et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency // Br J Clin Pharmacol 2000; Jan; 49: 1: 23–31.

15. Ford N.F., Lasseter K.C., van Harken D.R. et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of fosinopril and fosinoprilat in patients with hepatic impairment // J Clin Pharmacol 1995; Feb; 35: 145–150.

16. O'Grady P., Yee K.F., Lins R., Mangold B. Fosinopril/hydrochlorothiazide: single dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics // Br J Clin Pharmacol 1999; Sep; 48: 3: 375–381.

17. Greenbaum R., Zucchelli P., Caspi A. et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency // Br J Clin Pharmacol 2000; Jan; 49: 1: 23–31.

18. 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: 1314–1320.

Эффективность и безопасность применения нового российского амлодипина – препарата Амлорус при артериальной гипертензии

Т.В. Шнюкова¹, Е.А. Власянц², О.И. Боева¹,
Н.Н. Кривенко², М.Х. Байкулова²

¹Государственная медицинская академия,

²Краевой клинический кардиологический
диспансер, Ставрополь

Введение

Для лечения артериальной гипертензии антагонисты кальция (АК) используются с 1969 г. С 1998 г. Объединенный национальный комитет США по выявлению, оценке и лечению повышенного артериального давления (Joint National Committee in the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – JNC) рекомендует рассматривать АК как одни из препаратов первого ряда для лечения артериальной гипертензии (АГ),

преимущественно у лиц в возрасте старше 55 лет и темнокожего населения (лиц негроидной расы и выходцев из стран Карибского бассейна).

При гипертонической болезни плотность кальциевых каналов L-типа увеличена, поэтому применение АК патогенетически оправдано. Гипотензивное действие АК обусловлено их способностью снижать общее периферическое сопротивление за счёт артериальной и артериоллярной вазодилатации [3, 9].

Амлодипин обладает антиагрегантными, антитромботическими, антиатеросклеротическими свойствами. [13, 16]. У лиц с высокой вероятностью геморрагических проявлений без мерцательной аритмии и инфаркта миокарда в анамнезе при использовании амлодипина можно обойтись без применения дезагрегантов. Антиатеросклеротические свойства, доказанные посредством использования ультразвукового исследования сонных артерий и коронароангиографии, у амлодипина выражены значительно, чем у диуретиков (гидрохлоротиазид), ингибиторов АПФ (лизиноприл), β-блокаторов (атенолол) [4, 14, 15, 17].

Амлодипин показан при сочетании артериальной гипертензии с рядом других состояний [7, 8, 10, 11]:

- синдром слабости синусового узла, АВ-блокады;
- диастолическая дисфункция левого желудочка;
- митральная или аортальная недостаточность;
- атеросклеротическое поражение мозговых артерий;
- поражение периферических артерий;
- синдром Рейно;
- обструктивные заболевания лёгких;
- почечная недостаточность;
- сахарный диабет с диабетической нефропатией;
- дислипидемия;
- гиперурикемия;
- депрессия;
- беременность.

Известно, что клиренс амлодипина может снижаться у лиц старших возрастных групп. Следовательно, у лиц данной категории желательно использование более низких доз препарата [2].