

54. Johansson S., Bergstrand R., Schlossman D. et al. Sex differences in car-dioangiographic findings after myocardial infarction // Eur Heart J. 1984; 5: 374–381.
55. Fisher L., Kennedy J., Davis K. et al. Association of sex, physical size, and operative mortality after coronary artery bypass in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) // J Thoracic Cardiovasc Surg. 1981; 84: 334–341.
56. Suwaidi J., Wanlin Y., Williams D. et al. Comparison of immediate and one-year outcome after coronary angioplasty of narrowing < 3 mm with those > 3 mm (the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry) // Am J Cardiol. 2001; 8: 680–686.
57. Hochman J., Tamis J., Thompson T. et al. Sex, clinical presentation, and out-come in patients with acute coronary syndromes // N Engl J Med. 1999; 341: 226–232.
58. McSweeney J.C., Cody M., Crane P.B. Do you know them when you see them? Women's prodromal and acute symptoms of myocardial infarction // J Cardiovasc Nurs. 2001; 15: 26–38.
59. McSweeney J., Cody M., O'Sullivan P. et al. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction // Circulation. 2003; 108: 2619–2623.
60. Elsaesser A., Hamm C. Acute coronary syndrome: the risk of being female // Circulation. 2004; 109: 565–567.
61. Hochman J., Tamis J., Thompson T. et al. Sex, clinical presentation, and out-come in patients with acute coronary syndromes // N Engl J Med. 1999; 341: 226–232.
62. Al-Khalili F., Svane B., Di Mario C. et al. Intracoronary ultrasound meas-urements in women with myocardial infarction without significant coronary lesions // Coronary Artery Dis. 2000; 11: 579–584.
63. Кудряшова О.Ю., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Возможная роль эстрогенов в профилактике и лечении атеросклероза у женщин после наступления менопаузы // Кардиология. 1998. № 4. С. 51–61.
64. Stevenson J., Crook D., Godsland I. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women // Atherosclerosis. 1993; 98: 83–90.
65. Ridker P., Haughe P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease // J Invest Med. 1998; 46: 391–395.
66. Ridker P., Hennekens C., Rifai N. et al. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein // Circulation. 1999; 100: 713–716.
67. Rossi M.L., Merlini P.A., Ardissino D. Percutaneous coronary revascu-larisation in women // Thromb Res. 2001; 103: S105–S111.
68. Cherry N., Gilmour K., Hannaford P. et al. ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial // Lancet. 2002; 360: 2001–2008.
69. Nguyen V., McLaughlin M. Coronary artery disease in women: a review of emerging cardiovascular risk factors // Mt Sinai J Med. 2002; 69: 338–349.
70. Herrington D., Reboussin D., Brosnihan B., et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis // N Eng J Med. 2000; 343: 522–529.
71. Strong J., Malcolm G., McMahan C., et al. Prevalence and extent of ath-erosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study // JAMA. 1999; 281: 727–735.
72. O'Keefe J., Kim K., Hall R. et al. Estrogen replacement therapy after coro-nary angioplasty in women // J Am Coll Cardiol. 1997; 29: 1–5.
73. Daly C., Clemens F., Lopez-Sendon J. et al. Age and gender bias at multipl levels in the investigation and management of stable angina: findings from the Euro Heart Survey of newly presenting stable angina // Eur Heart J. 2004; 25 (Abstract Supp.): 517.
74. Philippides G., Jacobs A., Kelsey S. Changing profiles and late outcome of women undergoing PTCA: a report from the NHLBI PTCA registry // Circulation J Am Col Cardiol. 1992; 138A: 184.
75. Cowley M., Mullin S., Kelsey S. et al. Sex differences in early and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA registry // Circulation. 1985; 71: 90–97.
76. Chronos N., Ewing H., McGorisk G., King S. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in women. In: Julian D, Wenger N, eds. Women and Heart Disease. St Louis, Mo: Mosby; 1997:183–192.
77. Jacobs A.K., Johnstone J.M., Haviland A. et al. Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: a report from the National Heart, Lung and Blood Dynamic registry // J Amer Coll Cardiol. 2002; 39: 1608–1614.
78. Thompson B., Anderson H. et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: the TIMI III Registry // JAMA. 1996; 275: 1104–1112.
79. Carcagni A., Milone F., Zavalloni D. et al. Absence of gender difference in immediate and long-term clinical outcomes after percutaneous transluminal coro-nary angioplasty in the stent era // Eur Heart J. 2003; 24 (Abstract Supp.): 478.
80. Sjoland H., Caidahl K., Karlson B. et al. Limitation of physical activity, dyspnea and chest pain before and two years after coronary artery bypass graft-ing in relation to sex // Int J Cardiol. 1997; 61: 123–133.
81. Keresztes P., Merriitt S., Holm K. et al. The coronary artery bypass expe-rience: gender differences // Heart Lung. 2003; 32:308–319.
82. Vaccarino B., Lin Z., Kasl S. et al. Sex differences in health status after coronary artery bypass surgery // Circulation. 2003; 108: 2642–2647.
83. Katircibasi T., Baltali M., Kocum T. et al. Impact of female gender on the outcome of patients with left main coronary artery disease: a single center expe-rience // Eur Heart J. 2005; 26(Abtract Supplement): 245–249.
84. Regitz-Zagrosek V., Lehmkuhl E., Hocher B. et al. Effects of female sex and age on early mortality in aortocoronary bypass surgery // Eur Heart J. 2004; 25(Abtract Supp.): 134–142.
85. Trivi M., Henquin R., Albertal J. Why do women have an increased mor-tality after coronary surgery? Analysis of clinical, angiographic and surgical vari-ables in relation to in-hospital mortality in a multicentre registry // Eur Heart J. 2004; 25(Abtract Supp.): 123–133.
86. Krumholz H.M., Cohen D.J., Williams C. et al. Health after coronary stenting or balloon angioplasty: results from the stent restenosis study // Am Heart J. 1997; 134: 337–334.
87. Soares PR., Hueb WA., Gersh BJ. et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS II): comparative analyzes in male and female populations dur-ing the first year follow-up // Eur Heart J. 2004; Vol.25(Abtract Supp.): 304–309.

Место ингибитора АПФ фозиноприла в лечении артериальной гипертонии

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

Стандарты выявления и контроля артериальной гипертонии (АГ) в популяции, несмотря на высо-кие достижения клинической фармакологии и фармакотерапии, остаются при их исполнении не-удовлетворительными из-за проблем организации

медицинской помощи, с одной стороны, и с неже-ланием многих пациентов регулярно принимать те или иные препараты – с другой. Подобные сложности характерны не только для нашей стра-ны. Так, в США из 65 млн американцев, получа-ющих антигипертензивную терапию, только 31 % достигают целевого уровня артериального давле-ния (АД) [1]. Именно поэтому основная ставка в работе практического звена здравоохранения де-лается на повышение комплаентности к лечению. С этой целью разработан целый ряд современных антигипертензивных лекарственных средств, име-ющих высокую эффективность, благоприятный профиль переносимости и удобство назначения – однократный приём в сутки. К числу таких пре-паратов относится ингибитор ангиотензинпревра-щающего фермента (ИАПФ) фозиноприл.

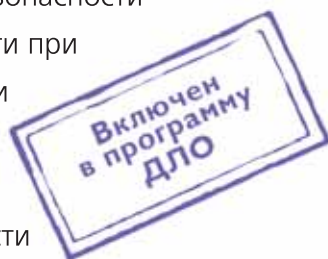
При лечении вновь выявленной АГ терапию можно начинать с любой из 5 рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения групп препаратов, в т. ч. ИАПФ, и проблема достижения целевого уровня АД при этом может быть успеш-но решена с помощью фозиноприла. В одном из ис-следований (n = 203) при назначении препарата в дозе 10, 20 или 40 мг однократно в сутки в качест-

Всегда есть выход!



Фозикард® (фозиноприл)

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



ве монотерапии фозиноприл приводил к достижению целевого уровня АД в 85 % случаев. Только 11 % пациентов потребовалось дополнение в виде 12,5 мг гидрохлортиазида в сутки, после чего и у этих больных целевой уровень был достигнут. Лишь 4 % пациентов выбыли из исследования в результате развития побочных эффектов (в основном, кашля). Через 12 недель регулярного приёма препарата изменения со стороны уровней креатинина и ионов калия оказались минимальными [2].

В исследовании FOPS (757 больных старше 60 лет) целевой уровень АД за 12 недель лечения фозиноприлом был достигнут у 80 % пациентов, причем части из них дополнительно назначали 12,5 мг гидрохлортиазида для достижения лучшего терапевтического результата [3]. В исследовании FLIGHT (19 432 больных с АГ, 989 из них – старше 75 лет) через 12 недель от начала лечения целевое АД было достигнуто у 79,8 % пациентов [4]. Отмечено, что антигипертензивная активность фозиноприла постепенно возрастает в первые несколько недель лечения, АД чаще 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 возрастного-половых особенностей и массы тела больных.

В двойном слепом исследовании после четырех- или шестинедельного периода получения плацебо всеми пациентами 418 испытуемых с АГ I–II ст. были рандомизированы на группы, в которых получали 5, 10, 20 или 40 мг фозиноприла однократно в сутки внутрь в течение 4 недель; группа контроля получала плацебо. 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. Пациенты продемонстрировали 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. 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 через почечный и печеночный путь, что ещё раз подчеркивает принципиальную возможность использования препарата у лиц с почечной или печёночной патологией [5].

В многоцентровом исследовании оценили антигипертензивную эффективность фозиноприла у 220 больных гипертонической болезнью с уровнем диастолического АД (ДАД) 95–115 мм рт. ст. После отмены предшествующих гипотензивных агентов и четырёхнедельного приёма плацебо пациенты были рандомизированы на двойной слепой приём 10, 40 или 80 мг фозиноприла однократно в сутки сроком на 4 недели; была организована также группа контроля. При недостаточном эффекте добавляли 25 мг хлорталидона в сутки (с 5 по 8 неделю исследования). В итоге ДАД снизилось на 9 % при приёме 10 мг, на 11,5 % при приёме 40 мг и на 12,5 % при приёме 80 мг фозиноприла. В группе плацебо снижение составило 6 % от исходного уровня. Через 8 недель снижение ДАД составило 12,5–18,2 % в группе фозинопри-

ла (в комбинации или без диуретика). Фозиноприл хорошо переносился. При последующем наблюдении случаев толерантности или тахифилаксии на протяжении 12–15 месяцев отмечено не было, достигнутый уровень ДАД стабильно сохранялся. Фозиноприл в дозе 10 мг в сутки оказался эффективным у некоторых больных с мягкой АГ. По мнению проводивших испытание, эта дозировка может быть рекомендована в подобных случаях в качестве стартовой [6].

Фозиноприл является эффективным в предупреждении и обратном развитии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) при АГ, т. е. он не только снижает АД, но и способствует регрессу структурного ремоделирования камер сердца. В течение 9 месяцев масса миокарда ЛЖ снижается у лиц с выраженной гипертрофией на 5 г, а в группе сравнения – нарастает. Подобное наблюдение очень важно, поскольку гипертрофия стенки ЛЖ – один из ключевых предикторов сердечно-сосудистых катастроф. Препарат также благоприятно воздействует на течение атеросклероза сонных артерий. Показано, что толщина комплекса интима-медиа 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 [7].

Кстати, результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования RHYLLIS продемонстрировали тормозящий эффект терапии фозиноприлом (20 мг в сутки) на прогрессирование атеросклероза сосудов каротидного бассейна, т. е. антиатерогенное действие. В исследовании участвовало 508 больных АГ с бессимптомным атеросклеротическим поражением сонных артерий и их крупных ветвей. Средний срок наблюдения составил 2,6 года. Толщина комплекса интима-медиа, как и зона атеросклеротического поражения, у больных, принимавших фозиноприл, достоверно и сходно уменьшалась. Таким образом, уже в нескольких исследованиях продемонстрировано, что фозиноприл оказывает антиатерогенное действие у больных АГ, по крайней мере, на отдельных участках сосудистого русла [8].

Необходимо отметить профилактическую активность фозиноприла в отношении возникновения и прогрессирования поражений органов-ми-

шеней при АГ у молодых пациентов, что в дальнейшем снижает риск возникновения фатальных осложнений. Так, недавно показано, что фозиноприл способен улучшать диастолическую функцию ЛЖ у молодых лиц с мягкой АГ без гипертрофии стенки ЛЖ. В исследовании приняли участие 66 молодых людей (средний возраст 36 лет) со средней продолжительностью АГ, согласно медицинской документации, 5,4 года. Доза фозиноприла составила 20 мг в сутки. Группа контроля получала комбинацию гидрохлортиазида и гидралазина. Монотерапия фозиноприлом продемонстрировала неоспоримые преимущества в нормализации диастолической функции ЛЖ и в профилактике гипертрофии ЛЖ [9]. Следует помнить, что фозиноприл обладает плеiotропными эффектами, как и остальные представители ИАПФ, подобная активность способствует инволюции многих факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Фозиноприл эффективен при изолированной систолической АГ, при этом препарат также позволяет достичь уменьшения индекса массы ЛЖ, нормализации циркадного ритма колебаний АД. Клинически значимый эффект регистрируется уже через три месяца приёма препарата, причем по этой активности фозиноприл не уступает амлодипину, что важно ввиду высокой частоты изолированной систолической АГ у лиц пожилого возраста [10].

Результаты исследования SHEP показали идентичное и статистически значимое снижение АД у больных пожилого возраста с изолированной систолической АГ в группах хлорталидона и фозиноприла, но было отмечено, что хлорталидон вызывал неблагоприятные изменения в биохимических показателях сыворотки крови, в то время как подобные негативные сдвиги при приёме фозиноприла отсутствовали [11].

Результаты целого ряда отечественных исследований (ФЛАГ, ФАГОТ, ФАСОН) [12–14] также говорят в пользу клинической эффективности фозиноприла у больных мягкой и умеренной АГ, способности препарата благоприятно влиять на течение сопутствующей кардиоваскулярной патологии (прежде всего, сердечной недостаточности) как в монотерапии, так и в составе комбинированного лечения, и препятствовать развитию осложнений течения болезни.

Информация о препарате

ФОЗИКАРД (Actavis Group hf., Исландия)

Фозиноприл

Таблетки 5 мг; 10 мг; 20 мг в упаковке по 28 шт.

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 препарата сохраняется при длительном лечении, толерантность к нему не развивается. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. Фозиноприлат выводится с желчью и мочой.

ПОКАЗАНИЯ

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

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь. Дозировка должна подбираться индивидуально.

При лечении артериальной гипертензии необходимо, по возможности, прекратить приём гипотензивных средств за несколько дней до начала приёма 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.

Комбинация ИАПФ и тиазидов очень действенна 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 приема плацебо 67 пациентов с мягкой или умеренной АГ (ДАД колебалось в пределах 95–110 мм рт. ст.) были рандомизированы на 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 приема. 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 и гидрохлортиазид, фозиноприл, гидрохлортиазид, плацебо. Во всех группах была выявлена плацебо-подобная переносимость препаратов [15].

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 аддитивный эффект двух антигипертензивных составляющих [16].

Параллельно шел сравнительный анализ фозиноприла с другими представителями класса ИАПФ. Интерес представляет исследование, в котором фозиноприл был сравнен с эналаприлом, одним из наиболее популярных ИАПФ, – многоцентровое ($n = 11$) и многонациональное (Дания, Финляндия, Исландия, Норвегия, Швеция), двойное слепое, рандомизированное по дизайну, с параллельными группами. 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 приема 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 эналаприла. 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 оказалась и высокая безопасность терапии. Число больных, прервавших участие в исследовании, было большим среди принимавших эналаприл [17].

При сравнении антигипертензивной активности фозиноприла и сартанов (в частности, ирбесартана) делается вывод, что последние не имеют преимуществ по клинической эффективности [18], зато проигрывают в плане фармакокинетических характеристик и экономических аспектов. Нет и существенной разницы между назначением фозиноприла или сартанов (лозартана) больным АГ с сахарным диабетом 2 типа [19].

Важной проблемой остается сочетание АГ и хронической почечной недостаточности (ХПН). Использование ИАПФ при ХПН продиктовано необходимостью воздействовать на факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, а также на сопутствующую гипертонию, частота которой в популяции таких больных может достигать 80–85 % [20]. Кардиоваскулярные события лидируют среди причин смерти у больных на хроническом гемодиализе. Фозиноприл, наряду с эффективностью при ХПН в начальных стадиях, эффективен и в терминальных состояниях при ХПН в сочетании с АГ. В плацебо-контролируемом исследовании показано, что фозиноприл в дозе от 5 до 20 мг в сутки в сочетании с базисной терапией больных на гемодиализе достоверно снижает риск сердечно-сосудистых катастроф (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инсульта, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда). Описанная особенность фозиноприла представляет довольно перспективную и требует в связи с этим дальнейшего изучения [21]. Препарат является более безопасным, нежели эналаприл, у пациентов с ХПН, требующих постоянного гемодиализа, и прежде всего это касается меньшего риска возникновения гиперкалиемии, в т. ч. интрадиализной [22]. Известно также, что активный метаболит фозиноприлат обладает самым низким индексом кумуляции (1,21) среди ИАПФ у больных с ХПН с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин [23].

Эффективность фозиноприла при АГ с сопутствующей нефропатией доказана в крупных испытаниях. В плацебо-контролируемом исследовании PREVENT-IT (864 больных АГ с микроальбуминурией) лечение фозиноприлом в дозе 20 мг в сутки в течение 46 месяцев привело к уменьшению уровня микроальбуминурии на 26 %, а уровня сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций вследствие заболеваний органов кровообращения – на 40 % [24]. Нефропротективный потенциал фозиноприла продемонстрирован также в сравнительном исследовании с пролонгированным нифедипином, которое продолжалось три года. Снижение протеинурии при применении фозиноприла составило 57 % от исходного уровня [25]. У больных сахарным диабетом 2 типа и АГ фозиноприл оказывается эффективным нефропротективным средством с благоприятным влиянием на развитие конечных точек [26].

Фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность фозиноприла была изучена на 73 испытуемых в двух различных исследованиях. В первом дозе препарата составила 10–640 мг однократно в сутки в течение 3 дней в 7 группах, по 5 человек в каждой. Оценивались уровень альдостерона сыворотки крови, активность АПФ, АД и кинетика фозиноприлата. Во втором исследовании изучили переносимость разных доз фозиноприла (40–160 мг

в сутки). Пик концентрации препарата регистрировался через три часа после приёма фозиноприла, при этом была отмечена линейная кинетика. АПФ-активность практически не регистрировалась в течение 24 часов от последнего приёма препарата. Максимальное снижение АД отмечали на протяжении 6 часов после приёма очередной дозы. Уровень альдостерона снижался на 50 % от исходного в обоих исследованиях. Однократный приём 20 мг фозиноприла приводил к снижению АД на 11,3–21,6 % от исходных цифр ($p < 0,01$). Небольшие диспептические явления регистрировались при приёме 80 мг и более [27]. Результаты последующих исследований подтвердили высокую эффективность и безопасность фозиноприла.

Самой важной отличительной особенностью фозиноприла является сбалансированный двойной путь элиминации из организма – почечная экскреция с мочой и печёночная экскреция с желчью через ЖКТ [28]. За счет такого механизма выведения фармакокинетика фозиноприла мало зависит от состояния печени и почек, практически исчезает риск кумуляции препарата при рациональном использовании [23, 29].

Фозиноприл (Фозикард) может служить препаратом выбора в качестве монотерапии АГ у лиц всех возрастных групп. Препарат комбинируется для достижения более выраженного клинического эффекта с тиазидами и другими антигипертензивными препаратами с учетом индивидуального течения АГ. Фозиноприл достоверно тормозит поражение органов-мишеней, обладает кардиопротективными свойствами, что способствует уменьшению числа тяжёлых осложнений течения АГ. Благодаря выгодным фармакокинетическим характеристикам препарат может быть рекомендован для выбора пациентам старшего возраста, в т. ч. с изолированной систолической АГ, печёночной или почечной (ХПН) патологией. Представляют особый интерес данные о способности препарата тормозить атеросклеротический процесс в каротидном бассейне. Накопленный опыт убедительно свидетельствует, что фозиноприл может широко использоваться для лечения АГ.

Литература

1. 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.
2. Rosolova H., Cech J., Sefrna F. Effectiveness and tolerance of fosinopril in the treatment of arterial hypertension of mild and medium severity // *Vnitr Lek*. 2001 Dec;47(12):834–9.
3. Vetter W. Treatment of senile hypertension: the Fosinopril in Old Patients Study (FOPS) // *AJH* 1997; 10:255S–261S.
4. 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 Mar;47(3):169–75.
5. Pool J.L. Antihypertensive effect of fosinopril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor: findings of the Fosinopril Study Group II // *Clin Ther*. 1990 Nov-Dec;12(6):520–33.
6. Anderson R.J., Duchin K.L., Gore R.D. et al. Once-daily fosinopril in the treatment of hypertension // *Hypertension*. 1991 May;17(5):636–42.
7. 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 // *Srp Arh Celok Lek*. 2006 Mar-Apr;134(3–4):106–13.
8. 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):2807–12.
9. Chang N.C., Shih C.M., Bi W.F. et al. Fosinopril improves left ventricular diastolic function in young mildly hypertensive patients without hypertrophy // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2002 Mar;16(2):141–7.
10. Pavlovic K., Benc D., Kmezic-Grujin J. et al. Fosinopril and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension // *Med Pregl*. 2004 Jan-Feb;57(1-2):45–53.
11. Leonetti G., Trimarco B., Collatina S. et al. An effective approach for treating elderly patients with isolated systolic hypertension: results of an Italian multicenter study with fosinopril // *Am J Hypertens*. 1997 Oct;10(10 Pt 2):230S–235S.
12. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления // *PMЖ*. 2001. № 10. С. 406–410.
13. Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ // *Consilium medicum*. 2002. Т. 4. № 11. С. 596–598.
14. 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) // *Сердечная недостаточность*. 2003. Т. 4. № 5.
15. 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):1207–10.
16. 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):117–23.
17. Hansson L., Forslund T., Hoglund C. et al. Fosinopril versus enalapril in the treatment of hypertension: a double-blind study in 195 patients // *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996 Jul;28(1):1–5.
18. Angulo E., Robles N.R., Grois J. et al. Comparison of the antihypertensive activity of fosinopril and irbesartan // *An Med Interna*. 2002 Nov;19(11):571–5.
19. Kavaci H., Sahin A., Onder Ersoz H. et al. The effects of losartan and fosinopril in hypertensive type 2 diabetic patients // *Diabetes Res Clin Pract*. 2002 Oct;58(1):19–25.
20. Campese V., Park J. The kidney and hypertension: over 70 years of research // *J Nephrol*. 2006 Nov-Dec;19(6):691–8.
21. Zannad F., Kessler M., Leher P. et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies // *Kidney Int*. 2006 Oct;70(7):1318–24.
22. Dimkovic N., Djordjevic T., Popovic J. et al. Hyperkalemia in hypertensive patients undergoing regular hemodialysis during enalapril and fosinopril therapy // *Srp Arh Celok Lek*. 2006 Jan-Feb;134(1-2):44–8.
23. 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.
24. 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 fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria // *Circulation*. 2004 Nov 2;110(18):2809–16.
25. Marin R., Ruilope L.M., Aljama P. et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GiTS in patients with primary renal disease // *J Hypertension*. 2001;19:1871–1876.
26. Tatti P., Guarisco R., Pahor M. et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM // *Diabetes Care* 1998;21 (4):597–603.
27. Duchin K.L., Wacławski A.P., Tu J.I. et al. Pharmacokinetics, safety, and pharmacologic effects of fosinopril sodium, an angiotensin-converting enzyme inhibitor in healthy subjects // *J Clin Pharmacol*. 1991 Jan;31(1):58–64.
28. 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: 457–67.
29. 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): 145–50.