

Применение моно- и комбинированной терапии в кардиологической практике

Т.В. Фофанова, Ф.Т. Агеев

Научно-диспансерный отдел
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГУ «РКНПК» Росздрава, Москва

Данные эпидемиологических исследований показывают, что одним из основных направлений в решении проблемы снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности является эффективный контроль за артериальной гипертонией (АГ) – самой распространенной в популяции сердечно-сосудистой патологией. Причем «эффективный контроль за АГ» предусматривает не столько снижение артериального давления (АД) как такового, сколько уменьшение риска повреждения органов-мишеней (сердца, мозга, сосудов, почек) и риска смерти, тесно ассоциированных с высокими цифрами АД [1].

Регулярная, индивидуально подобранная, медикаментозная терапия остается самой распространенной и действенной среди методов эффективного контроля за АГ. Чтобы больной лечился активно и «с желанием», препаратов для приема должно быть как можно меньше. Препарат должен не только быстро и ощутимо улучшить субъективное состояние больного (снизить АД, устранить симптоматику), но он должен также эффективно защищать органы-мишени, улучшая тем самым прогноз пациента. Кроме того, препарат должен быть доступным по цене и удобным для приема (один раз в день). Пациент должен знать, что лечение будет постоянным и длительным (пожизненным), следовательно, он должен быть уверен, что препарат безопасен и не вызовет у него каких-либо осложнений.

Данными многочисленных исследований показана эффективность ингибиторов АПФ (ИАПФ) при таких сердечно-сосудистых заболеваниях, как артериальная гипертония, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность, а также при экстракардиальных (сахарный диабет, нефропатии) заболеваниях. Благодаря высокой эффективности, малочисленности противопоказаний, прекрасному субъективному профилю и профилю метаболической переносимости ИАПФ широко применяют

Таблица 1. Классы ИАПФ		
Содержащие сульфгидрильную группу	Содержащие карбоксильную группу	Содержащие фосфинильную группу
Каптоприл	Цилазаприл	Фозиноприл
Беназеприл	Эналаприл	
Зофеноприл	Лизиноприл	
	Периндоприл	
	Квинаприл	
	Рамиприл	
	Спираприл	
	Трандолаприл	

ся как в кардиологической, так и в общетерапевтической практике [2–7].

Ингибиторы АПФ разделяются на три класса, в зависимости от характера группы, которая связывается с атомом цинка в молекуле АПФ – сульфгидрильная, карбоксильная или фосфинильная (табл. 1) [8].

Различаясь по химическому строению, разные ИАПФ отличаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам (табл. 2).

Именно фармакокинетика и фармакодинамика показывает силу ингибирующего действия молекулы действующего вещества, отражает процессы всасывания и метаболических превращений, скорость и пути выведения препарата из организма. Последнее качество (пути и скорость выведения препарата из организма) является определяющим для его безопасности и риска возникновения побочных эффектов (риска передозировки). Большинство ИАПФ – препараты из группы содержащих SH-группу и карбоксиалкилдипептидов – имеют преимущественно «почечный» путь выведения и очень чувствительны к функциональному состоянию почек. Любое снижение фильтрационной способности почек (а это не редкость у больных с АГ) может стать препятствием для назначения этих ИАПФ или, по крайней мере, требует повышенного врачебного внимания и соответствующих мероприятий по коррекции дозы и обеспечению надлежащего контроля безопасности. Однако если в условиях монотерапии ингибиторами АПФ это еще не так критично, то в присутствии тиазидных диуретиков (ТД), которые, как известно, могут усугублять имеющиеся почечные расстройства [9], назначение ИАПФ может быть чревато серьезными осложнениями.

Фозиноприл (препарат Фозикард®, компания Актавис) – первый из нового класса ИАПФ с двойным механизмом выведения. Действие препарата осуществляется через фозиноприлат – активный метаболит фозиноприла, который демонстрирует все классические качества ингибиторов АПФ; обладает высокой липофильностью, что способствует высокой степени подавления активности тканевых компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Особенностью препарата является наличие в молекуле фосфинильной группы, обеспечивающей ему ряд уникальных фармакокинетических

Таблица 2. Основные фармакологические отличия ИАПФ					
Препарат	Акт. метабол.	Экскреция печень/почки	Влияние пищи	T _{1/2} , ч	Длительность г/д эффектов, ч
Квинаприл	+	+ /+++	↓ 20–30 %	3	≈ 24
Каптоприл	–	+ /+++	↓ 30–40 %	< 2	≈ 6–12
Эналаприл	–	+ /+++	Нет	11	≈ 24
Лизиноприл	–	– /+++	Нет	12	> 24
Периндоприл	+	+ /+++	–	–	≈ 24
Рамиприл	+	+ /+++	↓ скорости	2–4	> 24
Фозиноприл	+	+++ /+++	↓ скорости	11,5	≈ 24

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 нему 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 в упаковке по 28 шт.

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.

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

Влияние фозиноприла (20 мг/сут) и амлодипина (10 мг/сут) на сердечно-сосудистые конечные точки у пациентов с АГ и СД 2 типа изучалось в исследовании FASET [10]. Оба препарата были эффективны в снижении АД. У пациентов, получавших фозиноприл, наблюдался меньший риск развития инфаркта миокарда, инсульта, частоты госпитализаций по причине развития стенокардии напряжения, чем в группе амлодипина ($P = 0,03$). В исследовании ESPERAL [11] изучалось влияние фозиноприла и нифедипина GITS на прогрессирование ХПН у пациентов с нарушением функции почек на фоне АГ. Исследование показало, что у пациентов с ХПН и АГ фозиноприл приводил к существенному замедлению скорости прогрессирования почечной недостаточности по сравнению с нифедипином GITS. Изучение применения фозиноприла у пациентов старших возрастных групп (более 60 лет) с систоло-диастолической или изолированной систолической АГ (исследование FOPS) показало, что адекватный ответ на начальную дозу препарата (20 мг) наблюдался у 70 % пациентов. При недостаточном ответе на начальную дозу добавление гидрохлортиазида было более эффективным, чем увеличение дозы фозиноприла [12]. При фармакоэкономической оценке использования ИАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (исследование ФА-СОН) была отмечена высокая эффективность и безопасность лечения ХСН фозиноприлом при

значительном улучшении (на 53 %) клинического состояния. При этом на 54 % снижались затраты на лечение [13]. Современная теория и практика лечения АГ однозначно свидетельствует, что наиболее эффективным путем повышения эффективности контроля за АД является комбинация двух и более антигипертензивных препаратов. Комбинированная гипотензивная терапия имеет преимущества перед монотерапией, так как она одновременно воздействует на разные звенья патогенеза АГ, что приводит к более выраженному и длительному снижению АД. Одновременное воздействие несколькими препаратами на разные механизмы повышения давления увеличивает круг больных, чувствительных к терапии, и уменьшает вероятность ошибок при выборе препарата, постоянно существующей при монотерапии. Наконец, рациональная комбинация препаратов позволяет уменьшить риск развития побочных эффектов, свойственных каждому из препаратов в отдельности.

Общепризнано, что наиболее рациональной в лечении АГ является комбинация ингибитора АПФ и тиазидного диуретика.

Тиазидные диуретики (ТД) являются одним из старейших классов антигипертензивных средств. Гипотензивное действие ТД основано на блокаде прототранспорта натрия и хлора через люминарную мембрану начальной сегмента дистальной части извитых канальцев, где в норме реабсорбируется до 5–8 % отфильтрованного натрия. Вследствие этого уменьшается объем плазмы (к сожалению, вместе с ионами K^+) и внеклеточной жидкости, уменьшается сердечный выброс и снижается АД. Однако длительное применение ТД сопровождается компенсаторной гиперренинемией, направленной на сохранение уменьшающегося объема плазмы и внеклеточной жидкости, и может привести к клинически значимой гипокалиемии.

Гиперренинемия и гипокалиемия – две главные проблемы ТД, эффективно решить которые могут только ИАПФ.

В результате комбинирования ТД и ИАПФ возникает уникальная ситуация, когда негативные эффекты одного препарата являются источником для усиления и пролонгации гипотензивного действия другого препарата (гиперренинемия) или

¹ Нельзя не добавить, что двойной путь выведения (или почти двойной) имеют некоторые другие ИАПФ, в частности квадراприл. Однако компенсаторного перераспределения между почками и печенью при выведении этого препарата не отмечается.

нивелируются действием другого препарата (гипогиперкалиемия).

И еще один очень важный момент – это гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Известно, что ГЛЖ является важнейшим фактором, определяющим течение АГ, ее тяжесть и прогноз [14, 15]. Уменьшение степени ГЛЖ на фоне терапии – свидетельство эффективности и надежности контроля за АГ. И тиазидные диуретики, и ИАПФ разными путями, но способны уменьшать степень ГЛЖ в среднем на 8–15 % [16]. Можно быть уверенным, что по влиянию на ГЛЖ комбинация не уступит каждому из этих препаратов по отдельности, а, скорее всего, окажет значительно больший эффект.

В последних седьмых рекомендациях американского Объединенного Национального Комитета (JNC-7) авторами документа указано, что начиная со 2 степени АГ все больные должны получать комбинированную гипотензивную терапию, причем при отсутствии других специальных показаний следует начинать с комбинации ТД и ИАПФ [17].

В исследовании H.D. Uderman с соавт. [18] оценивалось фармакокинетическое взаимодействие и биоэквивалентность комбинированной формы фозиноприла (Фоз) и диуретика гидрохлортиазида (ГХТЗ). Здоровые добровольцы принимали препараты в одном из четырех режимов в двух независимых исследованиях А и/или В.

Исследование А: 1 – Фоз 10 мг в таблетке; 2 – ГХТЗ 12,5 мг в таблетке; 3 – Фоз 10 мг и ГХТЗ 12,5 мг, скомбинированные в одной таблетке; 4 – комбинация отдельных таблеток Фоз 10 мг и ГХТЗ 12,5 мг.

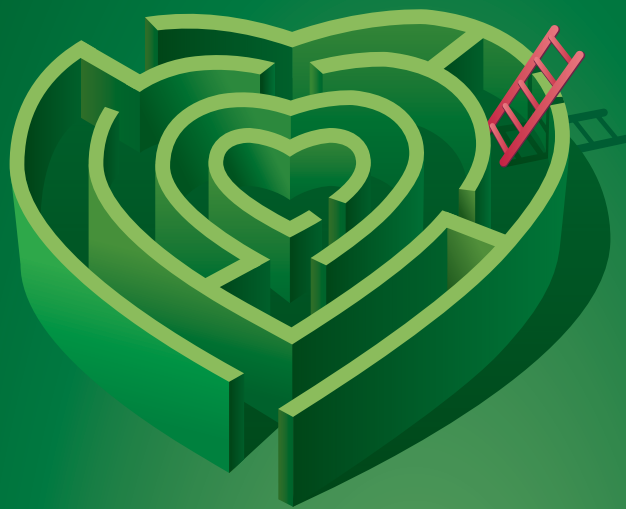
Исследование В: те же 4 режима, но с дозой Фоз 20 мг в таблетке.

При анализе результатов было показано, что ГХТЗ не оказывает сколько-нибудь значимого влияния на фармакокинетику Фоз; и наоборот, Фоз никак не меняет кинетики ГХТЗ. Совместное применение двух препаратов хорошо переносилось, без появления новых побочных эффектов. Важным для ингибитора АПФ и диуретика стало доказательство того, что, Фоз и ГХТЗ, скомбинированные в одной таблетке, показывают фармакокинетический профиль, сходный с профилем каждого из препаратов, примененных по отдельности (в виде монотерапии), или когда оба препарата применялись одновременно, но в разных таблетках. При использовании ГХТЗ сохранялся благоприятный фармакокинетический профиль Фоз, связанный с типичным для препарата двойным компенсаторным (почечным и печеночным) путем выведения.

Последний вывод особенно важен для пациентов с почечной недостаточностью. В исследовании P. O'Grady с соавт., выполненном у больных с исходно сниженным клиренсом креатинина (30–80 мл/мин/м²), было подтверждено, что присутствие 12,5 мг гидрохлортиазида никак не меняет фармакокинетический профиль фозиноприла [19]. Более того, это исследование показало увеличение у этих больных не почечного (печеночного) клиренса фозиноприла до уровня, при котором общий клиренс препарата у обследованных становился практически равным величине общего клиренса фозиноприла у здоровых лиц. Исследование еще раз подтвердило высокую безопасность комбинации фозиноприла и гидрохлортиазида, но на этот раз уже при почечной недостаточности, и отсутствие необходимости коррекции дозы фозиноприла в присутствии гидрохлортиазида у этой тяжелой категории пациентов.

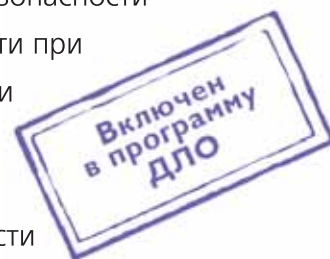
Исследование J.L. Pool et. al [20], показало, что из всех возможных 16-ти комбинаций фозиноприла (0 мг, 2,5 мг, 10 мг, 40 мг) с гидрохлортиазидом

Всегда есть выход!



Фозикард® (фозиноприл)

- Двойной компенсаторный путь выведения
- Высокая органопротекция
- Уникальный профиль безопасности
- Уменьшение риска смерти при артериальной гипертонии
- 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
www.actavis.ru

actavis
creating value in pharmaceuticals

Таблица 3. Влияние типа терапии на ее эффективность

Показатели	Тип терапии		
	Монотерапия	Комбинированная терапия	
		Обычными формами	Фиксированные комбинации
Частота положительного ответа	Низкая	Высокая	Высокая
Сложность для приема	Простая	Сложная	Простая
Возможность титрования доз	Высокая	Высокая	Низкая
Частота побочных эффектов	Средняя	Низкая	Низкая
Комплаенс	Средний	Средний	Высокий
Контроль гипертонии	Низкий	Средний	Высокий
Цена	Средняя	Высокая	Низкая

(0 мг, 5 мг, 12,5 мг, 37,5 мг) и 17-й комбинации 20 мг фозиноприла с 12,5 мг ГХТЗ, примененных у 550 больных с начальной и умеренной АГ, наиболее продуктивной с точки зрения «доза-эффект» была комбинация 12,5 мг гидрохлортиазида и 10 мг фозиноприла. Сочетание препаратов в этих дозах за 8 недель терапии позволяло достигнуть целевой уровень АД у 63 % больных. Дальнейшее увеличение дозы фозиноприла до 20 мг или гидрохлортиазида до 37,5 мг в день не приводило к существенному приросту эффективности терапии, и лишь 40 мг фозиноприла в сочетании с 37,5 мг гидрохлортиазида позволяли нормализовать давление уже у 82 % пациентов.

Хороший терапевтический эффект минимальной терапевтической дозы – 10 мг фозиноприла в сочетании с 12,5 мг гидрохлортиазида – отмечался в исследовании J.P. Filastre et. al [21], выполненном у 150 пожилых больных с лёгкой и умеренной АГ. Снижение систолического АД к 12 месяцам терапии на этой дозе препарата достигло в среднем 18,4 мм рт. ст. Тем не менее часть больных к концу исследования были вынуждены перейти на большую дозу ИАПФ – 20 мг фозиноприла. В среднем целевой уровень АД удалось достигнуть у 58,2 % пациентов.

Действительно, в большинстве практических исследований 10 мг фозиноприла (в сочетании с 12,5 мг ГХТЗ) были лишь первой ступенью, после которой больные, не достигшие требуемого результата, переводились на 20 мг препарата (Nermant et. al. [22], ФАГОТ [13]). Это позволяло достигать лучших общегрупповых клинических результатов. Так, в исследовании Fernandez et. al. [23] целевой уровень ДАД при достижении дозы 20 мг фозиноприла отмечался уже у 76,5 % пациентов.

В российском многоцентровом исследовании ФЛАГ [24] целевой уровень АД был достигнут у 64 % больных с АГ 1–3 степени. При этом комбинация фозиноприла с гидрохлортиазидом потребовалась 48,9 % пациентов, из которых меньшая часть (20,4 %) остановилась на 1 ступени (10 мг фозиноприла + ГХТЗ), а большая (28,5 %) перешла на 2 ступень (20 мг фозиноприла + ГХТЗ).

Интересные в практическом отношении результаты были получены в исследовании R. Guthrie et. al. [25], в котором сравнивалась эффективность минимальной (10 мг) и большей (20 мг) доз фозиноприла в сочетании с 12,5 мг ГХТЗ, а также методы контроля – офисное и 24-часовое мониторное измерение АД. По данным этого исследования, 20 мг фозиноприла более эффективны в плане снижения АД, чем 10 мг препарата. Однако заметить эту разницу было возможно лишь при использовании суточного мониторирования давления (Δ систолического АД между группами

больных, получавших 20 мг и 10 мг фозиноприла, составила 4,7 мм рт. ст. в пользу 20 мг). По данным офисного измерения АД эта разница достоверно не определялась (Δ систолического АД составила 1,1 мм рт. ст. соответственно).

В настоящее время выпускаются препараты, содержащие фиксированные комбинации, в данном случае – ингибитора АПФ и тиазидного диуретика.

Как видно из табл. 3, внедрение таких фиксированных комбинаций существенно повышает число «ответчиков» и комплаентность больных в отношении длительного, многолетнего приема антигипертензивных препаратов [26]. При применении комбинированных гипотензивных препаратов с фиксированными дозами компонентов не только значительно возрастает эффективность и безопасность терапии, но и увеличивается частота выполнения больными предписанной схемы лечения по сравнению с терапией двумя препаратами по отдельности. Это не только более эффективно клинически, но и более рентабельно с экономической точки зрения [27].

Литература

1. Zanchetti A. Short and long-term perspectives of antihypertensive therapy: an introduction // *Am J Hypertens* 1993; 6:2S–5S.
2. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et. al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial // *N Engl J Med* 1992; 327: 669–677.
3. Yim J.M., Hoon T.J., Bittar N., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use in survivors of acute myocardial infarction // *Am J Cardiol* 1995; 75: 1184–1186.
4. Braunwald E. ACE inhibitors: a cornerstone of the treatment of heart failure // *N Engl J Med* 1991; 325: 351–353.
5. Pfeffer M.A. Angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure: benefit and perspective // *Am Heart J* 1993; 126: 789–793.
6. Garvas H., Garvas I. Modern approaches to initiating antihypertensive therapy // *Cardiol Clinics* 1995; 13(4): 593–8.
7. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. Приложение. 2002. С. 4–14.
8. Заключение экспертов Европейского общества кардиологов по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистых заболеваниях // Рациональная фармакотерапия. 2005. № 1. С. 49–69.
9. Thompson W.G. Review: An assault on old friends: Thiazide diuretics under siege // *Am J Med Sci*, 1990; 300: 152–158.
10. Tatti P., Pahor M., Byington R.P. et. al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM // *Diabetes Care*. 1998;21:597–603.
11. Effects of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency (ESPIRAL) // *J Hypertens.*; 2001; V.19; № 10. P. 1871–6.
12. Vetter W. Fosinopril in Old Patients Study (FOPS) // *Am O Hypertens* 1997; 10:255S–261S.
13. 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.
14. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на состояние органов-мишеней при артериальной гипертензии // *PMЖ*. 2003. 11(9). С. 522–524.
15. Devereux R.B., Okin P.M., Roman M.J. Left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point in hypertension // *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 583–93.
16. Schneider R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies // *JAMA* 1996; 275:1507–13.
17. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report // *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
18. Uderman H.D., Much D.R., Brennan J., Delanev C.L., Morgenthien E.A., Weaver J., Stouffer B.C., Chang S.Y., Van Harken D., Liao W. Fosinopril and hydrochlorothiazide combination versus individual components: lack a pharmacokinetic interaction // *Ann Pharmacother* 1999; 33(5): 525–30.
19. O'Grady P. et al. Pharmacokinetics of fosinoprilat and Hydrochlorothiazide in subjects with/without renal impairment. Abstract at ACCP, 1996.
20. Pool J.L., Cushman W.C., Saini R.K., et al. Use of factorial design and quadratic response surface models to evaluate the fosinopril and hydrochlorothiazide

iazide combination therapy in hypertension // Am J Hypertens 1997;10:117–123.

21. Filastre J.-P., Hermant S., Hyunen P., Saini R. Efficacy and safety of the combination of fosinopril 10 mg and hydrochlorothiazide 12,5 mg in elderly patients with mild to moderate hypertension. A French multicentre study // Clin Drug Invest 1997; 299–307.

22. Hermant S., Huymen P., Saini R. A double-blind comparison of the combination of fosinopril and hydrochlorothiazide with nifedipine SR in mild to moderate hypertension // Clin Drug Invest.

23. Fernandes M., Madero R., Gonzalez D., Camacho P., Villalpando J., Arriaga J. Hypertension. 1994;23(Suppl 1):207–210. Combined Versus Single Effect of Fosinopril and Hydrochlorothiazide in Hypertensive Patients.

24. Карлов. Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): Российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления // РМЖ. 2001. 10(9). С. 1–4.

25. Guthrie R., Reggi D.R., Plesher M.M., et al. Efficacy and safety of fosinopril/ hydrochlorothiazide combinations on ambulatory blood pressure profiles in hypertension // Am J Hypertens 1996; 9: 306–311.

26. Zanchetti A., Hansson L. The role of Combination therapy in modern antihypertensive therapy // J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35:S1–S3.

27. Oster G., Epstein A.M. Cost-effectiveness of anti-hyperlipemic therapy in the prevention of coronary heart disease. The case of cholestyramine // JAMA 1987; 258:2381–7.

Оценка клинической эффективности включения небиволола, карведилола и метопролола в комплексную терапию больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса

А.Г. Евдокимова, А.Э. Радзевич,
О.И. Терещенко, Е.В. Коваленко

Кафедра терапии № 1 ФПДО МГМСУ, Москва

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН), согласно различным эпидемиологическим исследованиям, колеблется в пределах от 0,2 до 4 % [1–4], а в России, по данным «ЭПОХА-ХСН», составляет 5,5 % [5]. В связи с этим разработка методов патогенетической терапии больных с хронической сердечной недостаточностью остается одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Целесообразность включения β -адреноблокаторов в состав комплексной терапии основана на теоретических предпосылках и подтверждена данными ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ) [6–16]. Доказана способность метопролола, карведилола, бисопролола и небиволола улучшать качество жизни и снижать смертность больных, страдающих ХСН [17–19]. Однако предпочтительность выбора конкретного β -адреноблокатора в реальных клинических условиях на сегодняшний день не решена. По данным исследований SOLVD и «Эпоха ХСН», ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее

частой причиной развития ХСН, ее вклад в структуру этиологии заболевания составляет 60–68 % [5, 20, 21], а выживаемость больных с ишемической этиологией на 2–15 % ниже, чем пациентов с неишемическим генезом заболевания [22–24].

В настоящее время продолжается поиск оптимального β -адреноблокатора для лечения больных с ХСН, развившейся в результате ИБС. Учитывая ведущую роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе этих заболеваний [25–28], использование небиволола, нового высокоселективного β -адреноблокатора, обладающего прямым эффектом на сосудистый эндотелий, представляется перспективным [29–31].

В представленном исследовании мы оценили эффективность включения небиволола в комплексную терапию больных с ХСН, развившейся в результате ИБС, и сравнили его действенность с хорошо изученными препаратами – карведилолом и метопрололом тартратом.

Цель исследования – комплексное изучение клинической эффективности применения небиволола, карведилола и метопролола тартрата в составе комбинированной терапии (каптоприл, диуретики, сердечные гликозиды и нитраты при необходимости), их влияния на качество жизни, показатели безболевого ишемии миокарда (ББИМ), гемодинамики, ремоделирования и локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), на тромбоцитарный гемостаз, реологические свойства крови и липидный спектр у больных ИБС с ХСН II–III функционального класса (ФК).

Материал и методы

Обследовано 156 больных (105 мужчин и 51 женщина) с ХСН II–III ФК по классификации NYHA в возрасте от 41 до 79 лет, средний возраст – $62,5 \pm 1,7$ года.

Причиной развития ХСН у всех больных явилась ишемическая болезнь сердца. Для наблюдения отбирались пациенты с исходной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 45 % по данным эхокардиографии.

На первом этапе, проходившем в условиях стационара, достигалась стабилизация клинического состояния больного, появлялся стабильно положительный диурез, не возобновлялись приступы кардиальной астмы и имелась возможность эффективной терапии per os. Затем пациенты методом слепой рандомизации распределялись в четыре группы.

Больные всех групп получали комплексную терапию ХСН, включавшую диуретики, каптоприл и сердечные гликозиды (по показаниям).

Больные 1-й группы (38 человек) в дополнение к комплексной терапии получали небиволол в дозе от 2,5 до 5,0 мг в сутки (в среднем $3,8 \pm 1,1$ мг). Сердечные гликозиды назначались 9 больным (23,7 %) с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардия II–III ФК была определена у 17 (44,7 %) больных по классификации Канадской ассоциации кардиологов.