

качество жизни у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда. *Результаты исследования ПРИМА. Кардиология. 2010; 4: 45–9.*

5. Карпов Ю.А., Деев А.Д. (от имени участников исследования) Программа АЛТЕРНАТИВА – исследование Антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа. *Кардиология. 2008; 5: 30–5.*

6. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. *Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (Часть I). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 9: 47–56.*

7. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. и др. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией β -адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология. 2007; 3: 4–12.*

8. Глезер М.Г., Новикова М.В., Киселева И.В. и др. Сравнительная оценка эффективности присоединения к терапии β -адреноблокаторами пролонгированной формы триметазидина или изосорбида динитрата у пациентов со стабильной стенокардией. *Кардиоваск. терапия и профилактика. 2006; 4: 57–64.*

9. Глезер М.Г., Сайгилов Р.Г. Антиангинальный эффект и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ. *Кардиология. 2010; 11: 65–75.*

10. Steg PG. Heart rate management in coronary artery disease: the CLARIFY registry. *Eur Heart J 2009; 11 (Suppl. D): D13–D18.*

11. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Г. и др. Результаты международного исследования качества жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии нитратами. *Кардиология. 2003; 9: 4–7.*

12. Fox K, Ferrari R, Tendera M et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morbidity – mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) study. *Am Heart J 2006; 152: 860–6.*

13. The BEAUTIFUL study: Randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction – baseline characteristics of the study population. *BEAUTIFUL study group. Cardiology 2008; 110: 271–82.*

14. Мареев В.Ю. Исследование ПРЕАМБУЛА (ПРЕДУКТАЛ МВ в АМБУЛАТОРНОМ лечении больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях реальной амбулаторной практики). *Реестр клинических исследований. 2009; 3. Электронный ресурс – URL: <http://www.clinvest.ru/pdf/reestr01.pdf> (дата обращения: 20.04.2011).*

Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике: фокус на фозиноприл

Д.В. Небиеридзе

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Современную кардиологическую практику трудно представить без ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Этот класс препаратов продемонстрировал свою эффективность на всех этапах развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – от артериальной гипертензии (АГ) до хронической сердечной недостаточности (ХСН). И это вполне естественно, поскольку ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в развитии ССЗ. На протяжении последнего десятилетия проведены многочисленные исследования, в которых изучалась клиническая эффективность ИАПФ при разных ССЗ. Результаты этих исследований нашли отражение в современных рекомендациях, согласно которым ИАПФ рекомендовано применять в лечении пациентов с АГ, диабетической нефропатией, стабильно текущей ишемической болезнью сердца (ИБС), острым и перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), ХСН [1–3].

Вместе с тем практикующему врачу важно знать особенности отдельных представителей ИАПФ: опыт клинических исследований свидетельствует о предпочтительном назначении тех или иных ИАПФ в зависимости от клинической ситуации. Для решения данного вопроса необходимо опираться на доказательную базу. Одним из самых изученных в разных клинических ситуациях ИАПФ в России является представитель последнего (III) поколения данного класса – фозиноприл (Моноприл).

Фозиноприл

Фозиноприл (Моноприл) содержит в своей химической формуле фосфинильную кислоту, является пролекарством и действует после всасывания и трансформации в активный метаболит – фозиноприлат, который циркулирует в связанном с белками плазмы крови (95–98%) состоянии с периодом полувыведения (у здоровых лиц) около 12 ч. В связи с этим однократный прием фозиноприла обеспечивает 24-часовой контроль артериального давления (АД), предотвращая его подъем в ранние утренние часы [4–5].

Огромным преимуществом фозиноприла является сбалансированный двойной путь выведения из организма (50/50%) – через почки и кишечник с желчью. При нарушении почечной функции и, соответственно, уменьшении выведения препарата через почки усиливается его выведение через печень, что имеет особенно важное значение у пациентов с АГ и ХСН, поскольку у большинства из них наблюдается явное или скрытое нарушение функции почек. Больным с нарушенной функцией почек или печени в качестве препарата выбора можно рекомендовать именно фозиноприл, так как в отличие от других ИАПФ нет необходимости снижать его дозу. Кроме того, фозиноприл обладает самой высокой липофильностью, что облегчает проникновение препарата через клеточные мембраны во все «заинтересованные» органы (сердце, сосуды, почки, легкие и надпочечники) и позволяет эффективно по-

давливать активность не только циркулирующей, но и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Это приводит, с одной стороны, к выраженной органопротекции (кардио-, нефро-, вазопротекции), а с другой – снижению частоты побочных эффектов (кашля). Далее представлен анализ исследований, продемонстрировавших высокую эффективность и безопасность фозиноприла в разных клинических ситуациях.

В рандомизированном исследовании **FACET** сравнивались эффективность и безопасность фозиноприла и антагониста кальция амлодипина. Исследование показало, что у больных АГ, страдающих сахарным диабетом типа 2, Моноприл в дозе 20 мг снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в значительно большей степени, нежели амлодипин в дозе 10 мг [6]. При этом данные препараты обеспечивали сопоставимый антигипертензивный эффект. В целом общее число осложнений, таких как смерть, ИМ или инсульт, у пациентов, получавших Моноприл, было на 51% ниже, чем в группе сравнения. Кроме того, Моноприл показал гораздо более выраженный нефропротективный эффект. Через 6 мес терапии положительная динамика – снижение уровня микроальбуминурии – наблюдалась у всех пациентов, получавших фозиноприл. В то же время только у 1/2 больных, получавших амлодипин, наблюдалось снижение уровня данного показателя. Результаты данного исследования свидетельствуют о мощной органопротекции фозиноприла, не зависящей от его антигипертензивного эффекта.

Другим примером органопротективного эффекта фозиноприла является исследование **PHYLLIS**, в котором был показан антиатеросклеротический эффект данного препарата, не связанный напрямую с его антигипертензивным действием. В данном исследовании было продемонстрировано замедление прогрессирования атеросклеротического процесса сонных артерий [7].

Что касается собственно антигипертензивного действия, то в исследованиях были показаны высокая эффективность и безопасность данного препарата. В 12-недельном открытом исследовании **FOPS** (The Fosinopril in the Old Patients Study) установлена высокая антигипертензивная эффективность фозиноприла (20–40 мг/сут) при систоло-диастолической и изолированной систолической АГ у больных пожилого возраста [8]. Под влиянием монотерапии фозиноприлом в дозе 20 мг/сут нормализация АД была достигнута у 70% больных. После увеличения дозы фозиноприла до 40 мг/сут и (или) добавления гидрохлортиазида – ГХТ (12,5 мг/сут) нормализация АД была достигнута более чем у 80% больных. Фозиноприл продемонстрировал хорошую переносимость у больных с сопутствующей почечной недостаточностью. Учитывая, что у больных АГ пожилого возраста часто наблюдается дисфункция почек, фозиноприл вследствие указанного ранее двойного пути выведения может быть эффективным и безопасным средством лечения данной категории пациентов.

В исследовании **FLIGHT** по изучению безопасности и эффективности фозиноприла, в которое были включены 19 432 больных АГ (989 из них старше 75 лет), было показано, что через 12 нед лечения целевого уровня АД достигли 79,8% пациентов [9]. При этом отмечалось улучшение всех важнейших показателей качества жизни.

Фозиноприл является одним из немногих ИАПФ, эффективность которых была доказана в отношении профилактики ХСН. В исследовании **FAMIS** этот препарат назначали больным, перенесшим острый ИМ и не имевшим признаков дисфункции левого желудочка (фракция выброса более 45%). Было установлено, что фозиноприл достоверно снижал риск смерти и развитие выраженной ХСН (III–IV функционального класса)

на 36,2%. Фозиноприл является одним из пяти (наряду с эналаприлом, каптоприлом, периндоприлом и лизиноприлом) ИАПФ, имеющим наибольшую доказательную базу в лечении пациентов с ХСН. Более того, в многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании с эналаприлом продемонстрировано преимущество фозиноприла в эффективности и безопасности предотвращения осложнений [10]. В двух контролируемых исследованиях фозиноприл показал способность увеличивать толерантность к физической нагрузке, замедлять прогрессирование ХСН и уменьшать число госпитализаций независимо от применения сердечных гликозидов [10, 11]. При тяжелой ХСН, когда у большинства пациентов имеется ухудшение функции почек, предпочтительнее использовать фозиноприл, имеющий два пути выведения (50/50%) – через почки и через кишечник с желчью. При снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин дозу ИАПФ следует уменьшать на 1/2, а при снижении менее 30 мл/мин – на 3/4. В таких случаях преимущество должно быть отдано фозиноприлу, который не требует коррекции дозы. Кроме того, гиперкалиемия (которая свойственна при применении ИАПФ) крайне редко встречается при лечении фозиноприлом. Это объясняют тем, что, подавляя активность АПФ, он не уменьшает секрецию альдостерона [12]. Преимущество применения фозиноприла при ХСН обусловлено еще и тем, что для него, в отличие от каптоприла и эналаприла, не характерна гипотония после приема 1-й дозы препарата. У фозиноприла наименее выраженный побочный эффект (кашель) из всех ИАПФ [13]. Более того, имеются доказательства, что сухой кашель, вызываемый другими ИАПФ, ослабевает или даже полностью исчезает при переходе на прием фозиноприла [14, 15].

Особую ценность приобретает фозиноприл в России. Трудно найти другой ИАПФ, который был бы так же всесторонне изучен не только в зарубежных, но и в многоцентровых российских исследованиях. Речь идет о так называемом российском проекте «Три Ф» («ФЛАГ», «ФАГОТ», «ФАСОН») – первом крупном метаанализе российских многоцентровых контролируемых исследований по амбулаторному лечению фозиноприлом (Моноприлом) и его комбинацией с ГХТ пациентами с АГ и/или ХСН с их уникальной выборкой [16]. В этом проекте участвовали 8720 пациентов. В исследовании «ФЛАГ» оценивали достижение целевого АД и безопасность, в исследовании «ФАГОТ» – эффективность лечения осложненной АГ, а в исследовании «ФАСОН» – эффективность и безопасность лечения ХСН. Анализ результатов проекта показал, что лечение Моноприлом (монотерапия или комбинация с ГХТ) эффективнее терапии препаратами других групп (β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, тиазидными диуретиками) у пациентов с АГ, сахарным диабетом, микроальбуминурией, ХСН. Такое преимущество лечения Моноприлом (монотерапия или комбинация с ГХТ) над терапией другими антигипертензивными препаратами позволило рекомендовать Моноприл как препарат выбора при лечении осложненной АГ.

Вместе с тем при стабильно текущей ИБС или других клинических проявлениях атеросклероза наиболее убедительная доказательная база эффективности ИАПФ получена для периндоприла и рамиприла. Эффективность назначения ИАПФ больным с ИБС в отсутствие симптомов ХСН была изучена в нескольких исследованиях, однако только в двух из них было показано улучшение прогноза при ИБС или других клинических проявлениях атеросклероза. В исследовании **HOPE** (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), в котором участвовали 9297 мужчин и женщин с подтвержденным атеросклерозом разной локализации (коронарная болезнь сердца, поражение периферических артерий, инсульт) или сахарным диабетом и по

крайней мере еще одним фактором риска (АГ, курение сигарет, микроальбуминурия или дислипидемия) с сохраненной функцией левого желудочка, добавление рамиприла в дозе 10 мг/сут к основному лечению привело к достоверному снижению частоты ИМ и мозговых инсультов, а также снижению общей смертности, необходимости реваскуляризации или вероятности развития сердечной недостаточности [17].

В исследовании **EUROPA** (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) лечение больных с ИБС без клинических признаков ХСН периндоприлом в дозе 8 мг/сут значительно снизило риск развития ИМ, ХСН и привело к заметному улучшению прогноза. Эффективность использования периндоприла оценивалась на фоне применения антиагрегантов, β-адреноблокаторов и гиплипидемических средств. Это указывает на целесообразность такой схемы лечения у всех больных со стенокардией напряжения [18].

Заключение

Таким образом, ИАПФ на сегодняшний день являются важнейшим элементом стратегии лечения ССЗ на разных этапах его развития и применяются с целью предупреждения развития осложнений и улучшения качества жизни. Вместе с тем врач должен учитывать существующие различия в ИАПФ для использования их в конкретных клинических ситуациях. В этой связи необходимо иметь в виду ряд особенностей фозиноприла: двойной путь выведения и высокую липофильность, которые позволяют широко использовать этот препарат. Его применение целесообразно у пациентов с нарушением функции печени и/или почек, особенно у пожилых больных, при сахарном диабете, ХСН, у пациентов с первичным заболеванием почек и нарушениями со стороны печени. Высокая эффективность препарата сочетается с хорошей переносимостью и, прежде всего, минимальным риском развития такого распространенного для ИАПФ побочного эффекта, как кашель.

Литература

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
2. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/28/eurheartj.ebt296>
3. The 2012 ESC Guidelines on Heart Failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1703–11; doi:10.1093/eurheartj/ebs138
4. Anderson RJ, Duchin KL, Gore RD et al. Once-daily fosinopril in the treatment of hypertension. *Hypertension* 1991; 17: 636–42.
5. Ford NE, Fulmor JE, Nichol PS. Fosinopril monotherapy: relationship between blood pressure reduction and time of administration. *Clin Cardiol* 1993; 16: 324–30.
6. Tatti P, Pabor M, Byington RP et al. Outcome results of the fosinopril amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
7. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG 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 PHYLLIS-A Randomized Double-Blind Trial. *Stroke* 2004; 35: 2807–12.
8. Vetter W. Treatment of senile hypertension. *The Fosinopril in the Old Patients Study (FOPS)*. *Am J Hypertension* 1997; 10: 255S–61S.
9. Berdab 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 Angiol* 1998; 10: 169–75.
10. Zamad F, Chati Z, Guest M et al. Differential effects of fosinopril and enalapril in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Fosinopril in Heart Failure Study Investigators*. *Am Heart J* 1998; 136 (4 Pt 1): 672–80.
11. Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. PEP–CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP–CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27 (19): 2338–45.
12. MacLeod CM, Bartley EA, Kripalani KJ et al. Effect of hepatic function on disposition of fosinopril in human. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 839–44.