

Эффективность и безопасность фозиноприла в клинической практике

Р.И.Стрюк

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Заболевания сердечно-сосудистой системы, среди которых ведущее место занимает артериальная гипертония (АГ), вносят самый существенный вклад в статистику фатальных и инвалидизирующих осложнений в индустриально развитых странах, в том числе и России. Для терапии АГ, согласно отечественным и европейским рекомендациям, применяют 5 основных групп препаратов, среди которых значительная роль отводится блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Среди ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента заслуженное место по клинической эффективности, органопротективным свойствам и профилю безопасности принадлежит фозиноприлу – липофильному препарату с двойным путем элиминации. Эти свойства фозиноприла имеют достаточную доказательную базу, и, несмотря на большой выбор препаратов этой группы, фозиноприл занимает свою нишу при лечении пациентов с АГ, в том числе с сопутствующей хронической болезнью почек, хронической сердечной недостаточностью, а также имеет дальнейшие перспективы.

Ключевые слова: артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл, органопротективный эффект.

rstryuk@list.ru

Для цитирования: Стрюк Р.И. Эффективность и безопасность фозиноприла в клинической практике. Consilium Medicum. 2015; 1: 18–21.

Efficacy and safety in clinical practice fosinopril

R.I.Stryuk

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Diseases of the cardiovascular system, including the leading place is occupied arterial hypertension (AH), making the most significant contribution to the statistics of fatal and disabling complications in the industrialized world, including in Russia. For the treatment of hypertension, according to domestic and European recommendations, 5 main groups of drugs, are applied including a significant role for blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system. Among the angiotensin converting enzyme inhibitors deserved place on clinical effectiveness, organo properties and safety profile belongs fosinopril – lipophilic drug with a dual route of elimination. These properties fosinopril have sufficient evidentiary basis, and despite the large variety of drugs in this group, fosinopril has its own niche in the treatment of hypertensive patients, including those with concomitant chronic kidney disease, chronic heart failure, and has future prospects.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, angiotensin converting enzyme inhibitors, fosinopril, organoprotective effect.

rstryuk@list.ru

For citation: Stryuk R.I. Efficacy and safety in clinical practice fosinopril. Consilium Medicum. 2015; 1: 18–21.

По данным Федеральной службы государственной статистики, болезни системы кровообращения как причина инвалидизации населения в Российской Федерации снизились с 85,8 случая на 10 тыс. человек населения в 2005 г. до 22,7 случая – в 2014 г. Такой положительной динамике способствуют наряду с другими факторами своевременная диагностика и успешное лечение артериальной гипертонии (АГ) – одного из ведущих модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Вместе с тем по прогнозам исследователей к 2030 г. распространенность АГ увеличится примерно на 10% [1]. Прогноз жизни больных АГ определяется не только уровнем повышения артериального давления (АД), но и вовлеченностью в патологический процесс органов-мишеней – сердца, головного мозга, сосудов, почек, которые встраиваются составной частью в сердечно-сосудистый континуум, и пролонгирование времени до наступления фатального осложнения этого континуума – терминального поражения сердца – одна из весомых задач терапевтического воздействия. С этих позиций стратегия терапии АГ, как указано в отечественных и европейских рекомендательных документах, определяется максимальным снижением риска развития ССО и смерти от них [2, 3]. Для реализации этой цели требуются не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др.), замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др.).

Говоря о подходах к терапии АГ, следует подчеркнуть стратегию «взвешенного консерватизма», отмеченную в

последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [3]. Эксперты вновь рекомендуют использовать в качестве базисных антигипертензивных лекарственных средств те же 5 основных классов препаратов, которые рассматривались и ранее, в том числе в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов, β-адреноблокаторы (β-АБ) и диуретики. Выбор антигипертензивного препарата должен исходить из текущей клинической ситуации и патогенетической его обоснованности. Вместе с тем следует отметить, что, с одной стороны, весомая доказательная база в последнее время способствовала расширению спектра применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с учетом их протективного влияния на состояние органов-мишеней, с другой – совместное использование двух препаратов из этой группы – ИАПФ и БРА не рекомендуется.

Применение ИАПФ

В консенсусе Европейского общества кардиологов по применению ИАПФ еще 10 лет назад было отмечено, что, поскольку механизм действия для всех ИАПФ одинаков, их эффекты можно рассматривать в целом как класс-эффекты. Тем не менее имеются важные различия в способности препаратов влиять на тканевую РААС, в том числе за счет особенностей фармакокинетических свойств отдельных препаратов, что может определять различия в тканевой концентрации ИАПФ и их клинические эффекты [4].

В зависимости от химической структуры активной части молекулы, связывающейся с АПФ, ИАПФ разделяют на 3 группы:

- ИАПФ, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл);
- ИАПФ, содержащие карбоксильную группу или карбоксилкилдипептиды (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл, квинаприл, трандолаприл, спираприл);
- ИАПФ, содержащие фосфорильную группу (фозиноприл).

Вместе с тем практического значения эта классификация не имеет, поскольку установлено, что наибольшую роль в клинической эффективности играет не химическая структура молекулы, а физико-химические и клинико-фармакологические свойства конкретного препарата. В связи с этим большее значение придают *липофильности* или *гидрофильности* лекарственных средств, так как системная биодоступность липофильных ИАПФ, как правило, выше, чем гидрофильных, и степень липофильности препарата прямо коррелирует с силой ингибирования тканевой РААС, что должно обеспечивать преимущества в длительном контроле АД и защите органов-мишеней.

Высокой степенью липофильности обладают фозиноприл, зофеноприл и квинаприл, меньшей – рамиприл и некоторые другие ИАПФ. Липофильность препарата облегчает проникновение его через клеточные мембраны во многие органы (сердце, почки, сосуды, легкие, надпочечники) и позволяет эффективно подавлять активность не только циркулирующей, но и тканевой РААС. Давно установлено, что активация РААС системного кровотока приводит к краткосрочным эффектам, в то время как локальные (тканевые) РААС в разных органах и тканях (сердце, почки, мозг, кровеносные сосуды) обуславливают долговременные эффекты ангиотензина II, которые проявляются структурно-функциональными изменениями в органах-мишенях и приводят к развитию таких патологических процессов, как гипертрофия миокарда, миофиброз, атеросклеротическое поражение сосудов мозга, поражение почек и др. [5].

На эффективность терапии оказывают значительное влияние такие параметры фармакокинетики ИАПФ, как *биодоступность* и *биотрансформация*, непосредственно связанные с тем, является ли препарат активным веществом или пролекарством, которое превращается в организме в активные метаболиты, а также значительную роль играют пути элиминации и продолжительность торможения активности АПФ. Исходя из этого, ИАПФ соответственно их фармакокинетическим свойствам подразделяют на 2 группы:

- активные вещества (каптоприл, лизиноприл);
- пролекарства – предшественники ИАПФ (фозиноприл, все карбоксилкилдипептиды за исключением лизиноприла).

Пролекарства, в частности, **фозиноприл**, действие которого проявляется после биотрансформации в печени с образованием активного метаболита – фозиноприлата, – циркулирует в связанном с белками плазмы крови (на 95–98%) состоянии с периодом полувыведения около 12 ч. Фозиноприл трансформируется в активный метаболит не только в печени, но и в слизистой желудочно-кишечного тракта. Благодаря значительному участию внепеченочных путей в метаболической трансформации фармакокинетика фозиноприла в меньшей степени зависит от состояния печени, что проявляется в клинической картине стабильностью эффектов уже при приеме первой дозы препарата вне зависимости от возраста больного и сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Важным показателем клинической эффективности и безопасности препаратов является *путь элиминации*, которым для всех известных активных ИАПФ и активных метаболитов большинства неактивных препаратов служит почечная экскреция. Выведение лекарственных препара-

тов почками из организма зависит от интенсивности процессов гломерулярной фильтрации, которые оценивают по величине клиренса креатинина. Почечный кровоток под влиянием ИАПФ либо не изменяется, либо слегка усиливается, в то время как величина клубочковой фильтрации может снижаться, что имеет важное клиническое значение у пациентов с почечной недостаточностью. Фозиноприл имеет два пути элиминации – почки и печень, при этом участие обоих путей приблизительно одинаково, и они взаимокompенсируют друг друга. Эти свойства фозиноприла с успехом используют при лечении пациентов пожилого возраста, у которых возможно снижение функционального состояния почек и печени [6].

Высокая эффективность фозиноприла (препарата Моноприл) при АГ подтверждена в международных и российских исследованиях. По данным исследования **FOPS** (Fosinopril in Old Patients Study), он эффективно снижает АД у 80% больных. Проведенный метаанализ показал, что антигипертензивная активность фозиноприла прогрессивно увеличивается на протяжении первых нескольких недель лечения вплоть до достижения целевых уровней АД без проявления элементов компенсаторных нарушений сердечного ритма, а отмена препарата не вызывает быстрого подъема АД. Эффективность фозиноприла, как правило, не зависит от возраста, пола и массы тела [7, 8].

Результаты метаанализа двух российских исследований – ФЛАГ и ФАГОТ показали не только хорошую клиническую эффективность, но и фармакоэкономическую эффективность Моноприла. Так, в открытом проспективном многоцентровом клиническом исследовании **ФЛАГ** (Фозиноприл при Лечении АГ), в котором принимали участие 2829 пациентов с гипертонической болезнью I–III стадии из 17 городов РФ, в результате 3-месячной монотерапии фозиноприлом в дозе 10–20 мг/сут или в сочетании его с гидрохлоротиазидом (12,5–25 мг/сут) было достигнуто целевое снижение АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у 62,1% больных. При этом фозиноприл характеризовался хорошей переносимостью, побочные реакции были отмечены у 8,3% пациентов, и они не были дозозависимыми – практически с одинаковой частотой встречались у больных, принимавших как 10 мг, так и 20 мг препарата в сутки [9].

В открытом многоцентровом сравнительном клиническом исследовании **ФАГОТ** (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертензией Осложненного Течения), проведенном в 25 городах РФ, участвовал 3681 больной. Из больных основную группу наблюдения составили 1777 пациентов, получавших фозиноприл (Моноприл) в дозе 10–20 мг/сут с присоединением при необходимости гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг (802 больных). В группу сравнения вошли 819 пациентов, из которых 81% получали β-АБ, 56% – диуретики и 33% – антагонисты кальция. Согласно полученным данным, фозиноприл в качестве монотерапии был эффективен более чем у 50% больных, целевое АД в основной группе было достигнуто у 67,8% пациентов. При этом было отмечено, что эффективность лечения АГ под влиянием фозиноприла не отличалась у больных разного возраста и превосходила терапию β-АБ и диуретиками. Кроме того, в ходе этой программы было доказано, что фозиноприл обладает лучшими ценовыми характеристиками (с точки зрения стоимости достижения целевого уровня АД) по сравнению с другими режимами антигипертензивной терапии [10].

Немного позже были опубликованы результаты отечественного исследования **ФАСОН** (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью), включившего около 2 тыс. пациентов (средний возраст 62 года) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III функционального класса из 25 городов РФ, длитель-

ность наблюдения составила 3 мес. Динамика клинического состояния больных по шкале ШОКС (Шкала оценки клинического состояния при ХСН) сопровождалась уменьшением с 6,8 до 3,2 балла (на 3,2 балла; $p < 0,001$), динамика 6-минутного теста ходьбы в виде прироста дистанции на 80,2 м, повышение, фракция выброса возросли на 4,9%. Общие затраты на терапию лиц с ХСН фозиноприлом уменьшились на 54% за счет снижения частоты декомпенсации и госпитализаций [11].

Особый интерес представляет исследование **PREVEND IT** (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial), в котором было доказано, что благодаря нефропротективным свойствам фозиноприл может использоваться в качестве средства первичной профилактики у больных АГ с микроальбуминурией (МАУ). Кроме того, он предотвращал риск ССО, и его применение в течение 4 лет у пациентов с МАУ > 50 мг/24 ч приводило к достоверному снижению риска мозгового инсульта и комбинированной точки, включавшей сумму смертей и госпитализаций в связи с ухудшением состояния [12]. Этот факт имеет большое значение, поскольку существуют безусловные доказательства, что даже низкие уровни экскреции МАУ указывают на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и/или кардиоваскулярной смерти (по данным исследования Copenhagen City Heart-3) [13]. Особенно высок риск поражения почек при плохом контроле АД, о чем свидетельствуют результаты недавно завершившегося международного исследования **i-SEARCH** (2007 г.), в котором приняли участие около 22 тыс. больных из 1750 центров. По результатам этого исследования МАУ была выявлена у 53–71% пациентов с АГ, самые высокие уровни экскреции белка с мочой регистрировались при неконтролируемой АГ [14].

Как было показано, фозиноприл оказывает положительное действие на ремоделирование сердца, почечную гемодинамику и дисфункцию эндотелия [15, 16]. Кроме того, появились сообщения об успешном применении ИАПФ, в частности, фозиноприла, в качестве модели для доклинического смягчения радиационной травмы многих органов, что, несомненно, даст возможность расширения спектра применения препаратов этой группы [17, 18].

Как известно, основными побочными эффектами, ограничивающими назначение ИАПФ и снижающими приверженность пациентов лечению, являются кашель и гипотония первой дозы, особенно у лиц, перенесших острый инфаркт миокарда и имеющих симптомы ХСН. Кашель у лиц, получающих ИАПФ, обусловлен блокадой разрушения брадикинина и некоторых других нейромедиаторов в слизистой оболочке бронхов. Его появление, непосредственно связанное с приемом ИАПФ, обычно служит показанием к замене ИАПФ препаратом из группы БРА. Реальной альтернативой в данном случае может служить перевод пациента на фозиноприл, поскольку отмечено, что сухой кашель, вызываемый другими ИАПФ, ослабевает или даже полностью исчезает при терапии фозиноприлом. Кроме того, такие общие побочные реакции в виде головной боли, тошноты, рвоты, кишечной диспепсии, гиперферментемии при приеме фозиноприла встречались крайне редко.

Таким образом, ИАПФ, в частности, Моноприл, присутствующий на российском фармацевтическом рынке уже много лет, не потерял своей «ниши» при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Действие его многогранно и определяется не только влиянием на АД, симптомы систолической и диастолической дисфункции левого желудочка как причины ХСН, но и нормализацией функционирования РААС, органопротективным эффектом; фозиноприл имеет благоприятный метаболический профиль и крайне низкую частоту побочных эффектов.

Литература/References

- Heidenreich PA, Trognon JG, Khavjou OA et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (8): 933–44.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A. et al. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. (4th revision). *System Hypertension*. 2010; 3: 3–26. [in Russian]
- 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.
- The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454–70.
- Cecconi C, Francolini G, Bastianon D et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21 (6): 423–9.
- Стрюк Р.И., Петрова Т.В., Орлова Т.А., Нагорнев С.Н. Клиническая эффективность фозиноприла у больных гипертензивной болезнью в сочетании с метаболическими нарушениями. *Кардиология*. 1999; 7: 13–6. / Striuk R.I., Petrova T.V., Orlova T.A., Nagornev S.N. Klinicheskaya effektivnost' fozinopriila u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'u v sochetanii s metabolicheskimi narusheniami. *Kardiologiya*. 1999; 7: 13–6. [in Russian]
- Rosolova H, Cech J, Sefma F. Effectiveness and tolerance of fosinopril in the treatment of arterial hypertension of mild and medium severity. *Vnitř Lek* 2001; 47: 834–9.
- Yu CM, Wing-Hon Lai K, Li PS et al. Normalization of renal aquaporin-2 water channel expression by fosinopril, valsartan, and combination therapy in congestive heart failure: a new mechanism of action. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36: 445–53.
- Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): Российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *Рус. мед. журн.* 2001; 10: 396–401. / Karpov Yu.A. Fozinopril pri lechenii arterial'noi gipertonii (FLAG): Rossiiskaya programma otsenki prakticheskoi dostizhimosti tselevykh urovnei arterial'nogo davleniia. *Rus. med. zhurn.* 2001; 10: 396–401. [in Russian]
- Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с артериальной гипертензией осложненного течения). *Consillium Medicum*. 2002; 11: 596–8. / Chazova I.E. Pervye rezultaty issledovaniia FAGOT (Farmakoeconomicheskaiia otsenka ispol'zovaniia ingibitorov APF v ambulatornom lechenii bol'nykh s arterial'noi gipertoniei oslozhnennogo techeniia). *Consillium Medicum*. 2002; 11: 596–8. [in Russian]
- Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН). *Сердечная недостаточность*. 2002; 3 (1): 38–9. / Mareev V.Iu. Farmakoeconomicheskaiia otsenka ispol'zovaniia iAPF v ambulatornom lechenii bol'nykh s serdechnoi nedostatochnost'iu (FASON). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2002; 3 (1): 38–9. [in Russian]
- Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL 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; 110 (18): 2809–16.
- Electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study. *Circulation (LIFE)* 2009; 119: 1883–91.
- Böhm M, Thoenes M, Danchin N et al. Overview of the i-SEARCH Global Study: Cardiovascular Risk Factors and Microalbuminuria in Hypertensive Individuals. See comment in *PubMed Commons below*. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2008; 15 (4): 217–24.
- Хохлов А.Л., Шуникова М.И., Соснин А.Ю. и др. Гемодинамические показатели у больных артериальной гипертензией на фоне терапии амлодипином, фозиноприлом и метопрололом. *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 4 (3): 33–8. / Khokhlov A.L., Shunikova M.I., Sosnin A.Iu. i dr. Gemodinamicheskie pokazateli u bol'nykh arterial'noi gipertoniei na fone terapii amlodipinom, fozinoprilom i metoprololom. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2007; 4 (3): 33–8. [in Russian]
- Брыткова Я.В., Гомова И.С., Татарина О.В., Стрюк Р.И. Нейропротективный эффект антигипертензивной терапии у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе. *Проблемы женского здоровья*. 2014; 2 (9): 23–5. / Brytkova Ia.V., Gomova I.S., Tatarinova O.V., Striuk R.I. Nefroprotektivnyi effekt antigipertenzivnoi terapii u zhenshchin s arterial'noi gipertoniei v perimenopauze. *Problemy zhenskogo zdorov'ia*. 2014; 2 (9): 23–5. [in Russian]
- Choudary J, Kini SG, Ranganath Pai et al. Docking studies and biological activity of fosinopril analogs. *Int J Med Chem* 2014; 2014: 721–834.
- Medhora M, Gao F, Wu Q et al. Model development and use of ACE inhibitors for pre-clinical mitigation of radiation-induced injury to multiple organs. *Radiat Res* 2014; 182 (5): 545–55.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Стрюк Раиса Ивановна – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, зав. каф. внутренних болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: rstryuk@list.ru