

Возможность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (фозиноприла) у пациентов с коморбидной кардиореспираторной патологией

Н.А.Кароли, А.П.Ребров✉

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

В настоящем обзоре освещаются вопросы блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) как потенциальной терапевтической стратегии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и, в частности, роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в лечении коморбидной сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ.

Существуют данные о том, что повышение активности РААС может вносить вклад в патогенез и прогрессирование ХОБЛ. Имеются данные, что прием ИАПФ ассоциируется со снижением смертности пожилых пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения. Также являются доказательства того, что ИАПФ могут оказывать благоприятное воздействие на функцию скелетных мышц и сердечно-сосудистую заболеваемость у больных ХОБЛ.

В обзоре показано, что ИАПФ, в частности фозиноприл, сохраняют свою значимость при лечении пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией. Действие фозиноприла многогранно и определяется не только влиянием на артериальное давление, симптомы систолической и диастолической дисфункции левого желудочка как причины хронической сердечной недостаточности, но и нормализацией функционирования РААС, органопротективным эффектом. Фозиноприл имеет благоприятный метаболический профиль и низкую частоту побочных эффектов.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, хроническая обструктивная болезнь легких, фозиноприл.

✉ andreyrebrov@yandex.ru

Для цитирования: Кароли Н.А., Ребров А.П. Возможность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (фозиноприла) у пациентов с коморбидной кардиореспираторной патологией. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 73–78.

The possibility of the angiotensin-converting enzyme (fosinopril) application in patients with comorbid cardiorespiratory diseases

N.A.Karoli, A.P.Rebrov✉

V.I.Razumovskii Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112

This review notes the possibility of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blocking as a special therapeutic strategy in case of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and, in particular, the role of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in the treatment of comorbid cardiovascular pathology associated with COPD. We know that the increased renin-angiotensin system activity can contribute to the pathogenesis and progression of COPD. The data show that ACE inhibitors application is associated with the reduction in mortality in elderly patients with COPD, hospitalized due to worsening. We have results showing beneficial skeletal muscles and cardiovascular morbidity effects of ACE inhibitors in patients with COPD.

The review shows that ACE inhibitors, particularly fosinopril, remain their clinical relevance in treating patients with cardiorespiratory pathology. Fosinopril action is multiplex and is determined not only by the effect on blood pressure, left ventricular systolic and diastolic dysfunction (the cause of chronic heart failure), but also by the normalization of the RAAS functioning and organoprotective effect. Fosinopril is a drug with favorable metabolic profile and low incidence of adverse events.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors, renin-angiotensin-aldosterone system, chronic obstructive pulmonary disease, fosinopril.

✉ andreyrebrov@yandex.ru

For citation: Karoli N.A., Rebrov A.P. The possibility of the angiotensin-converting enzyme (fosinopril) application in patients with comorbid cardiorespiratory diseases. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 73–78.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания

Полиморбидность является одной из особенностей современной клинической картины внутренних болезней, а ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остаются наиболее распространенными заболеваниями взрослого населения развитых стран. За последние десятилетия отмечается рост заболеваемости и смертности от ХОБЛ в большинстве стран мира. Если в 1990 г. ХОБЛ занимала 6-е место среди причин смерти, в 2000 г. – 4-е место, то к 2020 г. ожидается, что ХОБЛ будет находиться на 3-м месте среди основных причин смерти [1, 2].

Ряд исследователей указывают на доминирующую при хронических обструктивных заболеваниях легких тенденцию к системной артериальной гипертензии (АГ). Данные исследования показывают, что распространенность ХОБЛ у взрослых амбулаторных пациентов с системной гипертензией сопоставима с общей популяцией [3]. В то же время имеются работы, в которых продемонстрировано увеличение частоты АГ у пациентов с ХОБЛ [4, 5]. По данным литературы, от 6,8 до 76,3% пациентов с ХОБЛ имеют АГ.

Таким образом, коррекция артериального давления (АД) у пациентов с ХОБЛ является актуальной проблемой, с которой сталкиваются врачи разных специальностей.

Повышение системного АД при хронических обструктивных заболеваниях легких носит вначале лабильный характер и возникает чаще в момент бронхоспазма, однако со временем гипертензия приобретает стабильный характер и колебания АД уже в меньшей степени зависят от течения легочного процесса. По данным суточного мониторинга АД у больных ХОБЛ отмечается нарушение суточного профиля АД. Рядом авторов установлено, что тип «dipper» сохранен лишь у 1/3 больных ХОБЛ, а преобладающим становится тип «non-dipper» [6]. Число пациентов, имеющих тип суточного профиля «over dippers», увеличивается среди больных с хроническим легочным сердцем, особенно при его декомпенсации. Наличие АГ приводит к более раннему развитию изменений правого и левого желудочков, утяжеляя течение и прогноз, приводя со временем к развитию сердечной недостаточности и ее более тяжелому течению.

К сложным механизмам развития взаимной отягощенности при ХОБЛ и АГ относят в первую очередь формиро-

вание нарушений функции эндотелия в сосудах большого и малого круга кровообращения, непосредственное и опосредованное через симпатoadреналовую систему повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). На фоне нарушения бронхиальной проходимости и возникающих гипоксии, гиперкапнии, респираторного ацидоза, изменений легочного газообмена, вазоконстрикции сосудов малого круга кровообращения существенные изменения претерпевает вклад легких в выработку биологически активных веществ, способствующих возникновению АГ. К причинам повышения АД относят также резкие колебания интраоракального давления, влияющие на синтез гормонов (простагландинов, предсердного натрийуретического пептида), регулирующих объем циркулирующей крови, и длительное применение лекарственных препаратов (β_2 -агонистов, глюкокортикоидов).

Наблюдения последних лет свидетельствуют об актуальности сочетания обструктивных заболеваний легких и ИБС. Установлено, что ИБС является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний, сопутствующих ХОБЛ, наряду с АГ и диабетом [7]. Заметно увеличивается число больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС в старших возрастных группах. По данным некоторых авторов, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе ИБС, являются одной из основных причин первичных и повторных госпитализаций, а также смерти больных ХОБЛ [8–13]. В ряде работ установлено, что наличие хронического обструктивного бронхита/ХОБЛ является независимым фактором риска ИБС наряду с возрастом, курением, уровнем холестерина, систолическим АД. Даже небольшое снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) увеличивает риск ИБС, инсульта, внезапной смерти в 2–3 раза независимо от наличия других факторов риска. Результаты нескольких проспективных исследований (Honolulu Heart Program, CARDIA, Whitehall Study, Cardiovascular Health Study, Buffalo Health Study, Busselton Health Study и др.) свидетельствуют, что ОФВ₁ является независимым предиктором заболеваемости и смертности от коронарных заболеваний, в том числе независимо от наличия симптомов ХОБЛ. В работе D.Sin и соавт. (2005 г.) показано, что в сравнении с ОФВ₁ верхнего квартиля у здоровых лиц с ОФВ₁ нижнего квартиля риск сердечно-сосудистой смертности выше на 75% у мужчин и женщин. Наличие симптомов хронического бронхита увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 50%. Снижение ОФВ₁ на каждые 10% повышает общую смертность на 14%, а смертность от ССЗ – на 28%, риск нефатальных коронарных событий – на 20%.

ХОБЛ и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются двумя часто встречающимися в клинической практике заболеваниями: 14 млн американцев страдают ХОБЛ и 5 млн – ХСН [14, 15]. ХОБЛ – болезнь второй половины жизни, развивается в большинстве случаев после 40 лет, и, как правило, к этому времени появляется сопутствующая патология. По данным разных авторов, в 62% наблюдений среди больных ХОБЛ старших возрастных групп выявлена ХСН. Распространенность ХСН в популяции составляет не менее 1,8–2%, а среди лиц старше 65 лет частота встречаемости возрастает до 6–10%, при этом декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации больных пожилого возраста. В России ХОБЛ является одной из важных, после АГ (88% случаев) и ИБС (59% случаев), причин развития ХСН (13% случаев) [16]. Таким образом, ХОБЛ в сочетании с ХСН составляют опасный дуэт, требующий особого внимания.

Итак, в настоящее время мы можем говорить об актуальности проблемы сочетания респираторной патологии (в частности, ХОБЛ) и ССЗ. Проблему взаимосвязи ХОБЛ и кардиоваскулярной патологии можно обсуждать как с позиции простого сочетания разных нозологических форм,

так и с точки зрения создания при ХОБЛ условий, способствующих формированию кардиальной патологии (АГ, атеросклероз и ИБС, ХСН) [17]. Развитие при ХОБЛ условий для формирования кардиоваскулярной патологии свидетельствует не просто о сочетании разных форм патологии, а о существовании сердечно-респираторного континуума, в котором ХОБЛ является не просто свидетелем, а непосредственным участником формирования АГ, ИБС, ХСН. В основе их развития лежит комплекс патогенетических механизмов, которые действуют непосредственно на органы-мишени или опосредованно через развитие повреждения сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, повышение артериальной ригидности. К таким факторам относят гипоксемию в покое или при физической нагрузке, курение, оксидативный стресс, системное воспаление низкой градации. При ХОБЛ также отмечается гиперактивация РААС, симпатoadреналовой и парасимпатической системы, играющих значимую роль в патогенезе ХОБЛ.

Трудности медикаментозной терапии заключаются во взаимоисключающих подходах к лечению ХОБЛ с сопутствующей кардиоваскулярной патологией. Целью лечения являются контроль над течением, профилактика прогрессирования заболевания, снижение смертности, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни. Специалисты, как правило, уделяют внимание одной патологии при игнорировании сопутствующей, что отражается на самочувствии больного, клиническом исходе и прогнозе заболевания. Современные международные многоцентровые исследования по изучению эффективности отдельных классов кардиальных препаратов и их комбинаций проводятся преимущественно у пациентов без сопутствующих заболеваний (в том числе ХОБЛ). Поэтому при рассмотрении вопроса об особенностях терапии ССЗ у больных ХОБЛ необходимо отметить недостаток, а порой и отсутствие данных рандомизированных клинических исследований по применению отдельных препаратов и их комбинаций в лечении этой категории пациентов.

Если обратиться к существующим рекомендациям по ведению и лечению пациентов с ХОБЛ, то в них сказано, что «лечение ИБС, АГ, сердечной недостаточности у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что их следует лечить иначе при наличии ХОБЛ» [18]. Таким образом, обсуждая подходы к лечению ССЗ у больных ХОБЛ, необходимо ориентироваться на национальные и международные рекомендации.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении ССЗ

Современную кардиологическую практику трудно представить без ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Этот класс препаратов продемонстрировал свою эффективность на всех этапах развития ССЗ – от АГ до ХСН. И это вполне естественно, поскольку РААС играет важную роль в развитии ССЗ. На протяжении последних 10 лет 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 ИБС, острым и перенесенным инфарктом миокарда, ХСН.

По данным проведенных рандомизированных клинических исследований, ИАПФ обладают важными положительными эффектами, к которым относятся эффективное снижение АД, уменьшение гипертрофии миокарда, нефропротективное действие, улучшение диастолической функции миокарда, переносимости физических нагрузок, положи-

тельное влияние на функцию эндотелия, уменьшение оксидативного стресса и др. Применение ИАПФ достоверно снижает риск развития повторного инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения.

Указанные эффекты позволяют использовать ИАПФ при систолической дисфункции левого желудочка, АГ, остром инфаркте миокарда для гемодинамической разгрузки, вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф. У больных ХОБЛ с легочной гипертензией применение ИАПФ приводит к уменьшению гипертрофии миокарда обоих желудочков, но давление в малом круге кровообращения снижается незначительно [19].

В зависимости от фармакокинетических особенностей и активности ИАПФ можно классифицировать на следующие классы:

- липофильные ИАПФ, обладающие фармакологической активностью и метаболизирующиеся в печени (каптоприл);
- липофильные пролекарства, приобретающие активность после биотрансформации (гидролиза) в печени и других органах (эналаприл, мозексиприл, трандолаприл, фозиноприл);
- гидрофильные препараты, обладающие фармакологической активностью, не метаболизирующиеся в организме и выводящиеся почками в неизмененном виде (лизиноприл).

Пролекарства, в частности фозиноприл, действие которого проявляется после биотрансформации в печени с образованием активного метаболита – фозиноприлата, циркулируют 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 оболочке 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.

Липофильности или гидрофильности лекарственных средств также придается большое значение, 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. 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. [20].

Большая часть описанных фармакокинетических свойств ИАПФ оказывает непосредственное влияние на их фармакодинамику и особенности клинического применения. Одни и те же характеристики препаратов могут играть как положительную, так и отрицательную роль. Таким образом, для достижения наилучшего эффекта при подборе схемы фармакотерапии необходимо сопоставлять преиму-

щества и недостатки не группы ИАПФ в целом, а отдельно взятого их представителя в конкретной клинической ситуации, приводя к оптимуму показатель «польза/риск».

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 препаратов 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 [20]. В работе Е.В.Болотовой и соавт. (2015 г.) показано, что при ХОБЛ начальная степень снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKF) СКД-EPI 89–60 мл/мин/1,73 м² выявляется у 37,3% больных, умеренное снижение pCKF СКД-EPI 59–45 мл/мин/1,73 м² – 26,7%, существенное снижение pCKF СКД-EPI 44–30 мл/мин/1,73 м² – 3,3%. Обнаружена прямая корреляция средней силы между распространенностью факторов риска хронической болезни почек и тяжестью ХОБЛ. В настоящее время показано, что негативное влияние ХОБЛ на почки реализуется через системные воспалительные реакции, прогрессирующие газозовые расстройства, тканевую гипоксию, изменения гемодинамики, активацию РААС, расстройства водно-электролитного и кислотно-щелочного состояния, а также инфекционно-токсический компонент и длительную эндогенную интоксикацию, присущие патологии легких [21, 22]. Сопутствующая ХОБЛ и нарушенная функция почек являются клиническими проблемами, свидетельствующими о неблагоприятном прогнозе у больных ХСН. Все это делает актуальным использование фозиноприла у пациентов с ХОБЛ.

РААС и ИАПФ у больных ХОБЛ

Результаты последних исследований указывают на роль РААС в патогенезе легочных и внелегочных проявлений ХОБЛ [23]. Хроническое воспаление центральных и периферических дыхательных путей является основным проявлением ХОБЛ, ассоциированным с ремоделированием легких, деструкцией паренхимы, развитием эмфиземы [24]. РААС потенциально вовлечена в патогенез ХОБЛ через свое участие в индукции воспалительных медиаторов в легких [25]. Ангиотензин II стимулирует высвобождение цитокинов, включая интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α и MCP-1 (моноцитарный хемотаксический белок-1) [26]. Ангиотензин II также оказывает иммуномодулирующее действие на Т-клеточные реакции, которые опосредуют повреждение легочной ткани, связанное с развитием ХОБЛ [27].

В исследовании M.Wong и соавт. [28] показано, что ангиотензин II является медиатором продукции провоспалительных цитокинов альвеолярными клетками типа I. Лозартан (антагонист рецепторов ангиотензина 1-го типа – AT₁-рецепторов) ингибирует это высвобождение. У больных ХОБЛ G.Bullock и соавт. [23] нашли 5–6-кратное увеличение соотношения AT₁/AT₂-рецепторов в участках выраженного фиброза, окружающей бронхиолы, что коррелировало со снижением ОФВ₁. Это также подтверждает роль ангиотензина II в стимулировании бронхиальной констрикции через AT₁-рецепторы [23].

РААС может также генерировать активные формы кислорода через AT_1 -рецепторы, способствуя митохондриальной дисфункции, что усугубляет оксидативный стресс и нарушения редокс-сигналикации, наблюдаемые при ХОБЛ [23].

Развитие фиброза является неотъемлемой частью формирования ХОБЛ. Доказательством причастности легочной РААС к формированию фиброза легких служит повышение уровня АПФ в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких [23]. В легочных биоптатах больных идиопатическим легочным фиброзом Х.Ли и соавт. (2006 г.) обнаружили повышенный уровень ангиотензиногена и матричной РНК.

Разрушение легочного сосудистого русла с последующими вентиляционно-перфузионными нарушениями является особенностью ХОБЛ. Легочная гипертензия, ассоциированная с ХОБЛ, является следствием ремоделирования легочных сосудов и формирования эндотелиальной дисфункции, тесно связанных с РААС [29]. Распространенность легочной гипертензии остается сложной для количественной оценки у пациентов с ХОБЛ из-за отсутствия систематических скрининговых исследований. В исследовании 4930 больных ХОБЛ – кандидатов для трансплантации легких при катетеризации правых отделов сердца легочная гипертензия выявлена у 30,4% [30]. Доказательством роли РААС является изучение монокроталинидуцированной модели легочной гипертензии у животных, при которой выявляется ассоциация между повышением давления в правых отделах сердца, развитием гипертрофии правого желудочка, сосудистым ремоделированием и повышением уровней ренина, АПФ, ангиотензиногена, AT_1 -рецепторов и провоспалительных цитокинов [31]. В работе А.А.Некрасова и соавт. (2014 г.) показано, что активация компонентов РААС, прежде всего высокая активность ренина, относится к числу важных патогенетических механизмов ремоделирования сердца при ХОБЛ [32].

Ряд клинических исследований посвящен изучению роли экспрессии АПФ при ХОБЛ путем стратификации пациентов по полиморфизму АПФ. Х. Busquets и соавт. [33] изучали распределение полиморфизма АПФ у 151 курящего мужчины. Они обнаружили, что генотип DD был более распространен у курильщиков с установленным ХОБЛ и связан с 2-кратным увеличением риска развития ХОБЛ. Эти результаты, указывающие на генетическую связь, поддерживают существующие доказательства того, что активность АПФ повышена при ХОБЛ и связана с нарушением легочных функций [34, 35]. Н. Kanazawa и соавт. [36] обнаружили, что у больных ХОБЛ генотип DD связан с повышением давления в легочной артерии и повышением легочного сосудистого сопротивления. АПФ-полиморфизм также может быть связан с системным воспалением низкой градации, развивающимся при ХОБЛ: при обследовании 72 больных ХОБЛ вне обострения отмечалось стабильное повышение уровня высокочувствительного С-реактивного белка при генотипе DD (генотипы DD>ID>II) [37].

Опубликованы результаты ряда клинических исследований, в которых изучались эффекты ингибирования РААС у пациентов с ХОБЛ. Имеются данные, что прием ИАПФ ассоциируется со снижением смертности пожилых пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения [38, 39]. Также появляются доказательства того, что ИАПФ могут оказывать благоприятное воздействие на функцию скелетных мышц и сердечно-сосудистую заболеваемость у больных ХОБЛ [23].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании были изучены эффекты каптоприла у 36 больных ХОБЛ [40]. Это исследование показало, что в группе каптоприла у больных с генотипом ID и II отмечалось

улучшение в показателях давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления на фоне циклических физических упражнений. Это подтверждает, что эффект терапии ИАПФ может зависеть от АПФ-генотипа. В то же время в ряде других исследований не было отмечено влияния каптоприла на легочную гемодинамику [23]. Полученные противоположенные результаты могут быть связаны с небольшим числом включенных в них пациентов, а также подтверждать известную гетерогенность популяции больных ХОБЛ.

Учитывая важное значение кардиальной патологии в течении ХОБЛ, роль ИАПФ была оценена в большом ретроспективном исследовании у пожилых пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ [41]. В данной работе было установлено, что использование ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II ассоциируется со снижением 90-дневной смертности после выписки из стационара (отношение шансов 0,55, 95% доверительный интервал 0,45–0,66). Эти результаты подтверждают данные G. Mancini и соавт. [39], которые провели исследование «случай–контроль», включающее в себя 946 больных ХОБЛ. Пациенты были разделены на две когорты в зависимости от профиля риска ССЗ. Было показано, что получение пациентами комбинации статинов с ИАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II ассоциируется со снижением числа госпитализаций по поводу ХОБЛ и смертности пациентов как с низким, так и высоким риском ССЗ.

Опыт применения фозиноприла

Высокая эффективность фозиноприла при АГ подтверждена в международных (Fosinopril in Old Patients Study – FOPS, Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial – PREVEND IT, Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study – PHYLLIS) и российских исследованиях (Фозиноприл при Лечении Артериальной Гипертонии – ФЛАГ, Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ фозиноприла в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения – ФАГОТ, Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ в Амбулаторном лечении больных с Сердечной Недостаточностью – ФАСОН). По данным исследования FOPS, 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 [20].

В исследовании PREVEND IT было доказано, что благодаря нефропротективным свойствам фозиноприл может использоваться в качестве средства первичной профилактики у больных АГ с микроальбуминурией. Он предотвращал риск сердечно-сосудистых осложнений, и его применение в течение 4 лет у пациентов с микроальбуминурией более 50 мг/сут приводило к достоверному снижению риска мозгового инсульта и комбинированной точки, включавшей сумму смертей и госпитализаций в связи с ухудшением состояния [20].

Фозиноприл оказывает положительное действие на ремоделирование сердца, почечную гемодинамику и дисфункцию эндотелия. В исследовании PHYLLIS был продемонстрирован антиатеросклеротический эффект фозиноприла, который не был связан с его антигипертензивным эффектом у 508 пациентов с АГ и бессимптомным атеросклеротическим поражением сонной артерии и ее ветвей. По завершении исследования отмечено, что толщина комплекса интима–медиа (преимущественно в области бифуркации общей сонной артерии) статистически значимо увеличивалась у пациентов, получавших монотерапию

гидрохлоротиазидом. В группах, где пациенты принимали либо фозиноприл, либо правастатин или оба препарата, отмечалось достоверное уменьшение толщины зоны атеросклеротического поражения.

Результаты метаанализа двух российских исследований ФЛАГ и ФАГОТ показали хорошую не только клиническую, но и фармакоэкономическую эффективность фозиноприла. В эти исследования были включены более 5 тыс. пациентов с АГ, в том числе осложненного течения (ФАСОН). Оценивалась эффективность монотерапии фозиноприлом или его сочетания с гидрохлоротиазидом. Целевое снижение АД (менее 140/90 мм рт. ст.) было достигнуто у 62,1% и 67,8% пациентов соответственно. При этом фозиноприл характеризовался хорошей переносимостью. Скорость достижения гипотензивного эффекта и его выраженность при применении фозиноприла не различались у пациентов пожилого и молодого возраста, но были выше по сравнению с пациентами, применявшими традиционную схему лечения. При этом фозиноприл по сравнению с другими препаратами выгодно отличался простотой приема и меньшими затратами на лечение.

В исследование ФАСОН были включены около 2 тыс. пациентов со II–III функциональным классом ХСН. Отмечалась положительная динамика клинического состояния больных по шкале оценки клинического состояния при ХСН ($p < 0,001$); увеличился результат 6-минутного теста ходьбы в виде прироста дистанции на 80,2 м; фракция выброса левого желудочка возросла на 4,9%. Общие затраты на терапию лиц с ХСН фозиноприлом уменьшились на 54% за счет снижения частоты декомпенсации и госпитализаций.

В работе М.А.Поповой и соавт. (2006 г.) показано, что у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ фозиноприл обладает преимуществами по сравнению с эналаприлом в отношении влияния на систолическое и диастолическое АД. Отмечено снижение систолического АД через 3 мес применения фозиноприла на $20,3 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$), диастолического – на $17,4 \pm 0,9\%$ по сравнению с исходным уровнем. Проспективное исследование влияния фозиноприла на состояние легочной гемодинамики у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ показало, что через 3 мес применения фозиноприла у данной категории пациентов отмечено уменьшение систолического давления в легочной артерии на $6,5 \pm 0,8\%$, в то время как при лечении эналаприлом – только на $2,8 \pm 0,6\%$ ($p < 0,001$). Улучшение эндотелийзависимой вазодилатации у больных с сочетанием ИБС, ХОБЛ и АГ было выражено в большей степени при назначении фозиноприла, чем эналаприла. В группе больных, получавших фозиноприл, отмечено достоверное улучшение показателей качества жизни уже через 3 мес применения препарата.

Назначение большинства ИАПФ больным при сочетании ИБС, ХОБЛ и АГ может ограничиваться появлением таких побочных эффектов, как кашель, вследствие высвобождения брадикинина. Способность ИАПФ тормозить активность кининазы II, повышая уровень брадикинина крови, обуславливает появление кашля у 5–25% больных. Кашель обычно описывается как сухой, раздражающий, стойкий, редко продуктивный. Кашель является дозозависимым симптомом. Обычно кашель появляется вскоре после назначения препарата, однако может развиваться и через месяцы и даже годы приема. В то же время не показано увеличение вероятности развития кашля у больных с респираторными заболеваниями по сравнению с пациентами без них. Кашель при приеме фозиноприла встречается значительно реже, чем при лечении другими ИАПФ. Имеются доказательства, что сухой кашель, вызываемый другими ИАПФ, ослабевает или даже полностью исчезает при переходе на прием фозиноприла [43].

Заключение

В настоящем обзоре мы определили важную роль РААС в патогенезе ХОБЛ и ее внелегочных проявлений. Обсуждена возможность применения ИАПФ в обеспечении контроля за сердечно-сосудистыми коморбидными состояниями при ХОБЛ. В то же время необходимы дальнейшие крупномасштабные хорошо спланированные исследования роли блокады РААС в прогрессировании ХОБЛ.

Таким образом, ИАПФ, в частности фозиноприл, присутствующий на российском фармацевтическом рынке уже много лет, не потеряли своей ниши при лечении пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией. Действие фозиноприла 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 низкую частоту побочных эффектов.

Литература/References

1. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245–57.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397–412.
3. Burt VL, Cutler JA, Higgins M et al. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the Adult US Population. *Hypertension* 1995; 26: 60–9.
4. Chandy D, Aronow WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr Blood Press Control* 2013; 6: 101–9.
5. Кароли Н.А., Ребров А.П. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Клиницист*. 2011; 2: 20–30. / Karoli N.A., Rebrov A.P. Arterial'naia gipertenziia u patsientov s bronkhial'noi astmoi i khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Klinitsist*. 2011; 2: 20–30. [in Russian]
6. Ольбинская Л.И., Белов А.А. Динамика суточного профиля артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне лечения эналаприлом. *Тер. арх.* 2002; 3: 59–62. / Ol'binskaia L.I., Belov A.A. Dinamika sutochnogo profil'a arterial'nogo davleniia pri khronicheskikh obstruktivnykh zabolevaniakh legkikh v sochetanii s arterial'noi gipertoniie na fone lecheniia enalaprilom. *Ter. arkh.* 2002; 3: 59–62. [in Russian]
7. Incalzi AR, Fusco L, De Rosa M et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2794–800.
8. Anthonisen NR, Connet JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
9. Huiart L, Ernst P, Ranouli X, Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J* 2005; 25: 634–9.
10. Кароли Н.А., Ребров А.П. Смертность при хронической обструктивной болезни легких: роль коморбидности. *Клин. медицина*. 2008; 3: 18–21. / Karoli N.A., Rebrov A.P. Smertnost' pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh: rol' komorbidnosti. *Klin. meditsina*. 2008; 3: 18–21. [in Russian]
11. Almagro P, Calbo E, Echaglen AO et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441–8.
12. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22: 809–14.
13. Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 8–11.
14. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269–80.
15. Jessup M, Brozena S. Medical progress: heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007–18.
16. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 81: 1–94. / Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertyi peresmotr). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013; 81: 1–94. [in Russian]
17. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология. *Клиницист*. 2007; 1: 13–9. / Karoli N.A., Rebrov A.P. Khronicheskai obstruktivnaia bolezni' legkikh i kardiovaskuliarnaia patologii. *Klinitsist*. 2007; 1: 13–9. [in Russian]

18. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. / Global'naiia strategiiia diagnostiki, lecheniia i profilaktiki khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh (peresmotr 2011 g.). Per. s angl. pod red. A.S.Belevskogo. M.: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, 2012. [in Russian]
19. Бова А.А., Лапицкий Д.В. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Мед. новости. 2007; 9: 7–14. / Bova A.A., Lapitskii D.V. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu ishemicheskoi bolezni serdtsa u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezniu legkikh. Med. novosti. 2007; 9: 7–14. [in Russian]
20. Стрюк Р.И. Эффективность и безопасность фозиноприла в клинической практике. Consilium Medicum. 2015; 17 (1): 18–21. / Striuk R.I. Efficacy and safety in clinical practice fosinopril. [http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-01-2015/effektivnost_i_bezопасnost_fozinopрила_v_klinicheskoy_praktike/Consilium Medicum. 2015; 17 \(1\): 18–21. \[in Russian\]](http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-01-2015/effektivnost_i_bezопасnost_fozinopрила_v_klinicheskoy_praktike/Consilium Medicum. 2015; 17 (1): 18–21. [in Russian])
21. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Особенности факторов риска хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Нephрология. 2015; 5: 28–33. / Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Osobennosti faktorov riska khronicheskoi bolezni pochek u patsientov s khronicheskoi obstruktivnoi bolezniu legkikh. Nefrologiia. 2015; 5: 28–33. [in Russian]
22. Стаценко М.Е., Иванова Д.А., Спорова О.Е., Фабрицкая С.В. Особенности клиники, качества жизни и кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Волгоградский науч.-мед. журн. 2012; 4 (36): 22–7. / Statsenko M.E., Ivanova D.A., Sporova O.E., Fabritskaya S.V. Osobennosti kliniki, kachestva zhizni i kardiorenal'nykh vzaimootnoshenii u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu i khronicheskoi obstruktivnoi bolezniu legkikh. Volgogradskii nauch.-med. zhurn. 2012; 4 (36): 22–7. [in Russian]
23. Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Sci (Lond) 2012; 123 (8): 487–98.
24. Stockley RA. Progression of chronic obstructive pulmonary disease: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention. Curr Med Res Opin 2009; 25: 1235–45.
25. Marshall RP. The pulmonary renin-angiotensin system. Curr Pharm Des 2003; 9: 715–22.
26. Hanif K, Bid HK, Konwar R. Reinventing the ACE inhibitors: some old and new implications of ACE inhibition. Hypertens Res 2010; 33: 11–21.
27. Kaparlanos A, Argyropoulou E. Local renin-angiotensin II systems, angiotensin-converting enzyme and its homologue ACE2: their potential role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. Curr Med Chem 2011; 18: 3506–15.
28. Wong MH, Chapin OC, Johnson MD. LPS-stimulated cytokine production in type I cells is modulated by the renin-angiotensin system. Am J Respir Cell Mol Biol 2011; 46: 641–50.
29. Bradford C, Ely D, Raizada M. Targeting the vasoprotective axis of the renin-angiotensin system: a novel strategic approach to pulmonary hypertensive therapy. Curr Hypertens Rep 2010; 12: 212–9.
30. Cuttita MJ, Kalhan R, Shlobin OA et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. Respir Med 2010; 104: 1877–82.
31. Ferreira AJ, Shenoy V, Yamazato Y et al. Evidence for angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for the prevention of pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 1048–54.
32. Некрасов А.А., Кузнецов А.Н., Мельниченко О.В. Активация нейрогормональных систем как независимый механизм ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клини. медицина. 2014; 5: 50–4. / Nekrasov A.A., Kuznetsov A.N., Mel'nicenko O.V. Aktivatsiia neurogormonal'nykh sistem kak nezavisimyi mekhanizm remodelirovaniia serdtsa u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezniu legkikh. Klin. meditsina. 2014; 5: 50–4. [in Russian]
33. Busquets X, MacFarlane NG, Heine-Suner D et al. Angiotensin-converting-enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chronic Obstruct Pulm Dis 2007; 2: 329–34.
34. Brice EA, Friedlander W, Bateman ED, Kirsch RE. Serum angiotensin-converting enzyme activity, concentration, and specific activity in granulomatous interstitial lung disease, tuberculosis, and COPD. Chest 1995; 107: 706–10.
35. Ucar G, Yildirim Z, Ataol E et al. Serum angiotensin converting enzyme activity in pulmonary diseases: correlation with lung function parameters. Life Sci 1997; 61: 1075–82.
36. Kanazawa H, Okamoto T, Hirata K, Yoshikawa J. Deletion polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene are associated with pulmonary hypertension evoked by exercise challenge in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1235–8.
37. Tkacova R, Joppa P. Angiotensin-converting enzyme genotype and C-reactive protein in patients with COPD. Eur Respir J 2007; 29: 816–7.
38. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJV et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. Respir Res 2009; 10: 45.
39. Mancini GB, Etmann M, Zhang B et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (12): 2554–60.
40. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. Thorax 2003; 58: 629–31.
41. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. Respir Res 2009; 10: 45.
42. Попова М.А., Терентьева Н.Н. Сравнительная эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента спираприла, фозиноприла и эналаприла в комплексной терапии больных с сочетанием ишемической болезни сердца, хронических обструктивных болезней легких и артериальной гипертензии. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2006; 3: 32–8. / Popova M.A., Terent'eva N.N. Sravnitel'naia effektivnost' ingibitorov angiotenzin-prevrashchaiushchego fermenta spirapрила, fozinopрила и enalapрила v kompleksnoi terapii bol'nykh s sochetaniem ishemicheskoi bolezni serdtsa, khronicheskikh obstruktivnykh boleznei legkikh i arterial'noi gipertenzii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2006; 3: 32–8. [in Russian]
43. Хохлов А.Л., Воронина Е.А., Мельникова Ю.Е. Возможности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла в клинической практике (обзор литературы). Справ. поликли. врача. 2014; 4: 35–9. / Khokhlov A.L., Voronina E.A., Mel'nikova Yu.E. Vozmozhnosti primeneniia ingibitora angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta fozinopрила v klinicheskoi praktike (obzor literatury). Sprav. poliklin. vracha. 2014; 4: 35–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кароли Нина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского

Ребров Андрей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru