

Оптимизация фармакотерапии у полиморбидного пациента с сочетанием хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек

О.Д. Остроумова[✉], И.А. Аляутдинова, В.Н. Буторов, А.И. Кочетков

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

На долю хронической сердечной недостаточности (ХСН) приходится 8,9% всех сердечно-сосудистых заболеваний в России. Наиболее частой комбинацией этиологических причин у больных с ХСН является сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. К увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов у пациентов с ХСН приводят сопутствующая патология почек и сочетание факторов риска. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются препаратами первого ряда в лечении больных с ХСН. Согласно клиническим рекомендациям по ХСН 2018 г. для пациентов с ХСН и нарушенной функцией почек безопасными и эффективными считаются такие ИАПФ, как каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл и фозиноприл. Все эти препараты назначаются коморбидным пациентам с минимальных дозировок и в последующем титруются до целевых доз. В зависимости от скорости клубочковой фильтрации дозировки практически всех ИАПФ корректируются в сторону уменьшения уже в диапазоне 10–50 мл/мин/1,73 м², за исключением фозиноприла. Даже при скорости клубочковой фильтрации ниже 10 мл/мин/1,73 м² фозиноприл считается безопасным, поскольку имеет двучленный сбалансированный путь выведения через почки с мочой и печень с желчью в соотношении 1:1. Поэтому фозиноприл представляется ИАПФ первого выбора в лечении пациентов с сочетанием ХСН и хронической болезни почек. Клинический пример в данной статье показывает успешный опыт использования комбинации антигипертензивных препаратов в составе ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла, β-адреноблокатора бисопролола и антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона у пациента с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Показаны ее высокая антигипертензивная, кардио- и нефропротективная эффективность и безопасность: способность снижать уровень артериального давления, выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка и уровень микроальбуминурии, компенсировать проявления сердечной недостаточности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка, хроническая болезнь почек, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Аляутдинова И.А., Буторов В.Н., Кочетков А.И. Оптимизация фармакотерапии у полиморбидного пациента с сочетанием хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 38–43. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200046

Clinical Case

Optimization of pharmacotherapy in a polymorbid patient with a combination of chronic heart failure and chronic kidney disease

Olga D. Ostroumova[✉], Irina A. Aliautdinova, Vasilii N. Butorov, Aleksei I. Kochetkov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

Chronic heart failure (CHF) accounts for 8.9% of all cardiovascular diseases in Russia. The most common combination of etiological causes in patients with CHF is a combination of arterial hypertension and coronary heart disease. Concomitant kidney pathology and a combination of risk factors increase the risk of cardiovascular complications and death in patients with CHF. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are first-line drugs in the treatment of patients with CHF. According to the clinical guidelines for CHF 2018 captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril, and fosinopril are considered safe and effective for patients with CHF and impaired renal function. All these drugs are prescribed to comorbid patients with minimal dosages and subsequently titrated to the target doses. Depending on the glomerular filtration rate, the dosages of almost all ACE are adjusted downward in the range of 10–50 ml/min/1.73 m², with the exception of fosinopril. Even at a glomerular filtration rate of <10 ml/min/1.73 m², fosinopril is considered safe because it has a double balanced route of excretion through the kidneys with urine and liver with bile in a ratio of 1:1. Therefore, fosinopril appear to be the first-choice ACE inhibitor. A clinical example in this article shows the successful experience of using a combination of antihypertensive drugs as a fosinopril angiotensin converting enzyme inhibitor, bisoprolol beta blocker and spironolactone mineralocorticoid receptor antagonist in a patient with arterial hypertension, chronic heart failure, and a history of chronic kidney disease. Its high antihypertensive, cardio- and nephroprotective efficacy and safety were shown: the ability to reduce blood pressure level, the of left ventricular myocardial hypertrophy and the microalbuminuria, to compensate for manifestations of heart failure.

Key words: arterial hypertension, heart failure, left ventricular hypertrophy, chronic kidney disease, angiotensin-converting enzyme inhibitors, fosinopril.

For citation: Ostroumova O.D., Aliautdinova I.A., Butorov V.N., Kochetkov A.I. Optimization of pharmacotherapy in a polymorbid patient with a combination of chronic heart failure and chronic kidney disease. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 38–43. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200046

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) продолжает занимать лидирующую роль во всем мире (Всемирная организация здравоохранения), в том числе и в России – 57,5% за 2018 г. [1]. Каждый год от ССЗ умирают более 17,5 млн человек, что составляет как в Европе, так и в России 48% от всех смертей по разным причинам [2]. На долю хронической сердечной недостаточности (ХСН), по данным исследования ЭПОХА-ХСН, приходится 8,9% всех ССЗ в России [3]. Основными причинами развития ХСН в Российской Федерации являются артериальная гипертензия (АГ) – 95,5%, ишемическая болезнь сердца – 69,7%, сахарный диабет – 22,7% [4]. При этом наиболее частой комбинацией этиологических причин у больных с ХСН является сочета-

ние АГ и ишемической болезни сердца. АГ относится к основным патогенетическим факторам развития диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) – диастолическая сердечная недостаточность (СН), являющаяся клиническим синдромом ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Согласно последним исследованиям увеличение числа пациентов с ХСН напрямую коррелирует с возрастом. Так, среди пациентов в возрасте от 60 лет и старше ХСН встречается в 65% случаев с доминированием у женщин по сравнению с мужчинами – 72 и 28% соответственно [3–5]. Прогрессирование ХСН, декомпенсация и смертность напрямую зависят от адекватности назначаемой терапии со стороны врача и приверженности этой терапии со стороны

пациента. Так, например, отсутствие в терапии больных с ХСН блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) увеличивает риск общей смертности в течение года в 4,5 раза ($p < 0,0001$), а отсутствие β -АБ – в 2,2 раза ($p < 0,0001$) [6]. При этом продолжительность жизни больных с ХСН I–II функционального класса в среднем составляет 7,8 года, а максимальное количество прожитых лет – 15,1, среди больных с ХСН III–IV функционального класса средняя продолжительность жизни уменьшается более чем в 1,5 раза и составляет 4,8 года, а максимальное количество прожитых лет – 10,1 [7].

К увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов при заболеваниях сердца приводят сопутствующая патология почек и сочетание общих факторов риска [8–11]. Сочетание патофизиологических расстройств сердца и почек описывается термином «кардиоренальный синдром», когда острое или хроническое нарушение работы одного органа приводит к острой или хронической дисфункции другого. По данным различных исследований, распространенность нарушения функции почек при СН колеблется в интервале от 25 до 60% [12, 13]. Многочисленными исследованиями установлено, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является независимым предиктором неблагоприятного прогноза при ХСН [14]. Также функция почек снижена у пожилых пациентов [15]. Поэтому при выборе терапии у данной категории больных необходим особый подход к фармакотерапии, в частности, преимущества имеют препараты, которые имеют два пути выведения (почки и печень).

СН – мультифакторное заболевание, при котором происходит дисбаланс целого ряда гемодинамических, нервных, гормональных адаптивных реакций, направленных на поддержку кровообращения в соответствии с потребностями организма, и оно является «финишной прямой» всех ССЗ. Ведущую роль в прогрессировании СН играет расстройство нейрогуморальных систем, таких как РААС, эндотелина, симпатoadrenalовой, вазопрессина. Лечение СН включает как немедикаментозную (коррекция образа жизни и факторов риска ССЗ), так и медикаментозную терапию, основные задачи которой – эффективность, безопасность, органопротекция и увеличение продолжительности жизни.

Правильно подобранная индивидуальная терапия с учетом тяжести заболевания, сопутствующей патологии и индивидуальной переносимости лекарственных препаратов повышает приверженность пациента лечению и, соответственно, его эффективность. К группам препаратов, рекомендуемых при СН с АГ и хронической болезнью почек (ХБП), относятся: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -АБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), диуретики, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы If-токов синусового узла, ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина. Наибольшая доказательная база по улучшению прогноза и продолжительности жизни при СН по Российским клиническим рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов (2018) [16] – у ИАПФ в комбинации с β -АБ и АМКР.

Согласно клиническим рекомендациям по ХСН 2018 г. [16] для пациентов с СН и нарушенной функцией почек безопасными и эффективными считаются ИАПФ, такие как каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл и фозиноприл. Все эти препараты назначаются комбинированным пациентам с минимальными дозировками и в последующем титруются до целевых доз. В зависимости от СКФ дозировки практически всех ИАПФ корректируются с учетом эффективности и безопасности в сторону уменьшения уже в диапазоне 10–50 мл/мин/1,73 м², за исключением фо-

зиноприла. Даже при СКФ < 10 мл/мин/1,73 м² фозиноприл считается безопасным, поскольку он имеет двойной сбалансированный путь выведения через почки с мочой и печень с желчью в соотношении 1:1 [17]. Поэтому фозиноприл представляется ИАПФ первого выбора в лечении пациентов с сочетанием ХСН и ХБП.

Рассмотрим влияние назначения комбинации ИАПФ, β -АБ, АМКР и диуретика на динамику состояния у больного АГ с СН и ХБП в конкретном клиническом примере.

Больной П. 55 лет обратился с жалобами на слабость, быструю утомляемость после физической нагрузки, одышку при ходьбе, отеки нижних конечностей.

Анамнез заболевания. Около 7 лет назад на приеме у врача выявлено повышение артериального давления (АД) до 150/90 мм рт. ст. После обследования диагностирована гипертоническая болезнь, назначена антигипертензивная терапия ИАПФ (эналаприл в дозе 5 мг 2 раза в день). В течение года контролировал АД и принимал лекарственный препарат. На фоне улучшения самочувствия самостоятельно отменил лечение. За последние 3 года прибавил 5 кг. Ухудшение самочувствия отметил около года назад, однако обращаться к врачу не стал. Последние 2 мес стали беспокоить одышка при незначительной физической нагрузке и повышенная утомляемость, 3 нед назад появились небольшие отеки голеней и стоп, усиливающиеся в вечернее время.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания: поверхностный гастрит с 20 лет, хронический необструктивный пиелонефрит выявлен в 50 лет. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредные привычки и профессиональные вредности отрицает. Инфарктов миокарда, инсультов в анамнезе не было, сахарный диабет и туберкулез отрицает. Наследственность отягощена по линии обоих родителей фактом наличия у них АГ, отец пациента в возрасте 60 лет перенес острый инфаркт миокарда.

При объективном осмотре: состояние удовлетворительное. Рост 178 см, масса тела 84 кг. Индекс массы тела 26,5 кг/см², окружность талии 102 см. Кожные покровы и слизистые обычной окраски, чистые. Определяется пастозность голеней и стоп. При аускультации легких – над всей поверхностью легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 18 в минуту. При перкуссии области сердца границы относительной тупости сердца смещены влево на 1 см. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 85 уд/мин. АД 150/95 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9×9×7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Неврологический статус: сознание ясное, контактен, ориентирован в месте и времени. Грубой неврологической симптоматики нет. Тазовые органы контролирует. Костно-мышечной патологии не выявлено.

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования:

- Клинический анализ крови: гемоглобин 122 г/л, остальные показатели в норме.
- Общий анализ мочи: без патологических изменений.
- Анализ мочи на микроальбуминурию мочи: 72 мг/л.
- Биохимический анализ крови: креатинин 140 мкмоль/л, СКФ ЕРІ 48 мл/мин/1,73 м², глюкоза натощак 5,0 ммоль/л, общий холестерин 5,4 ммоль/л, триглицериды 1,5 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,4 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 1,0 ммоль/л, натрий 150 ммоль/л, калий 4,2 ммоль/л.
- Электрокардиограмма: ритм синусовый, 82 уд/мин, гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), отклонение электрической оси сердца влево.
- Суточное мониторирование АД: среднесуточное систолическое АД (САД) 145 мм рт. ст. (норма – менее 130 мм рт. ст.), среднесуточное диастолическое АД (ДАД)

82 мм рт. ст. (норма – менее 80 мм рт. ст.), среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 уд/мин, среднее дневное САД 155 мм рт. ст. (норма – менее 135 мм рт. ст.), среднее дневное ДАД 88 мм рт. ст. (норма – менее 85 мм рт. ст.), среднее дневная ЧСС 92 уд/мин, среднее дневное САД 126 мм рт. ст. (норма – менее 120 мм рт. ст.), среднее дневное ДАД 75 мм рт. ст. (норма – менее 70 мм рт. ст.), среднее дневная ЧСС 66 уд/мин, тип суточного профиля – диппер (САД и ДАД).

Следовательно, у пациента имеется систоло-диастолическая АГ в дневные и в ночные часы.

• Эхокардиографическое исследование сердца (см. рисунок): Морфологические и гемодинамические параметры. Аорта: корень 3,6 см, стенки уплотнены. Аортальный клапан (АК): трехстворчатый, створки уплотнены. Сепарация АК 2,1 см, Pg_{max} на АК 6,1 мм рт. ст., скорость выносящего тракта ЛЖ 1 м/с. Аортальная регургитация: не выявлена. Левое предсердие (ЛП): 4,2 см, объем 69 мл (mod. Simpson); индекс объема ЛП 34,2 мл/м². Правое предсердие: 5,4×3,4 см, объем 58 мл. ЛЖ: конечный диастолический размер 5 см, конечный диастолический объем 127 мл, конечный систолический объем 56 мл, ударный объем 71 мл, фракция выброса 56% (mod. Simpson). Толщина миокарда ЛЖ: толщина межжелудочковой перегородки 1,5 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,2 см; индекс массы миокарда ЛЖ (ASE) 138,7 г/м², ИОТ 0,48. Зоны нарушения локальной сократимости: не выявлены. Правый желудочек: переднезадний размер 3 см, стенка правого желудочка 0,5 см; клапан: створки уплотнены, движение в противофазе Pg_{max} на митральном клапане 3,4 мм рт. ст. Митральная регургитация 1–2-й степени. Трикуспидальный клапан: створки уплотнены, движение в противофазе Pg_{max} на трикуспидальном клапане 2,2 мм рт. ст. Трикуспидальная регургитация 1–2-й степени, систолическое давление в легочной артерии (ЛА) 27 мм рт. ст. ЛА не расширена, Pg_{max} на ЛА 5,4 мм рт. ст. Легочная регургитация 0-й степени. Диастолическая функция ЛЖ: дисфункция II стадии. Диаметр нижней полой вены 2 см, индекс коллапсирования более 50%. Перикард: без особенностей.

Заключение: уплотнение стенок аорты, створок АК, митрального клапана. Умеренная дилатация полости ЛП. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена (фракция выброса 56%). Зон нарушения локальной сократимости миокарда не выявлено. Митральная регургитация 1–2-й степени. Трикуспидальная регургитация 1–2-й степени. Диастолическая дисфункция ЛЖ II стадии. Признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в ЛА 27 мм рт. ст.).

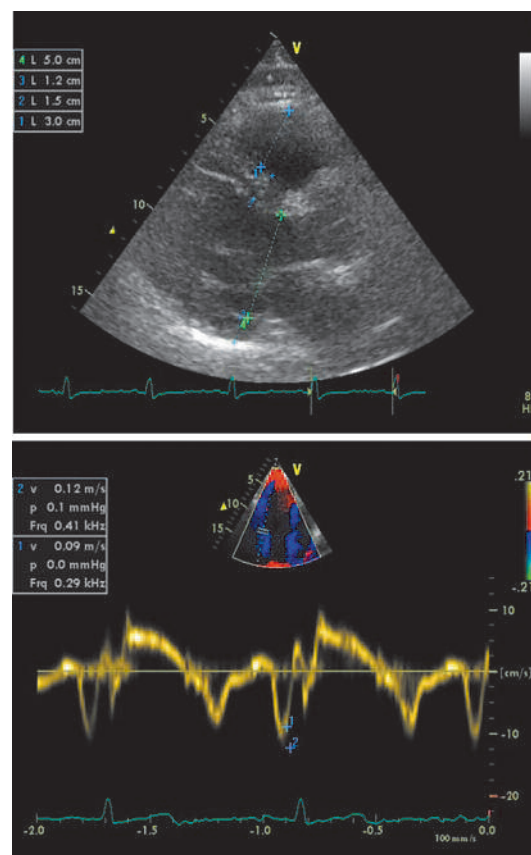
• Триплексное ультразвуковое исследование сонных артерий: комплекс интима–медиа сонных артерий не утолщен. Кровоток по каротидным артериям на экстракраниальном уровне сохранен. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку по сонным артериям не обнаружено.

• Ультразвуковое исследование почек (аппарат Kontron Sigma 210, ирис.Эл. линейный датчик 7,5 МГц и конвексный – 3,5 МГц): правая почка – 101×52 мм, форма и положение типичные, контуры неровные, паренхима однородная, толщиной 14–15 мм, повышенной эхогенности, кортико-медуллярная дифференцировка нарушена, чашечно-лоханочная система не расширена, уплотнена; левая почка – 102×48 мм, форма и положение типичные, контуры неровные, паренхима однородная, толщина 13–15 мм, эхогенность повышена, кортико-медуллярная дифференцировка нарушена, чашечно-лоханочная система не расширена, уплотнена. Регионарные лимфоузлы не визуализируются.

Заключение: эхографические признаки двустороннего хронического пиелонефрита.

Таким образом, у пациента имеется сочетание АГ III стадии, 1-й степени, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, ХСН IIa (по NYHA II) и ХБП стадии 3a. Учи-

Эхокардиографическое исследование.



тывая наличие ХБП стадии 3a, представляется предпочтительным назначение ИАПФ фозиноприла, имеющего двойной сбалансированный путь выведения, в отличие от других представителей класса ИАПФ, которые выводятся преимущественно почечным путем, что затрудняет их назначение при тяжелой патологии почек или нуждается в коррекции в сторону уменьшения дозировок. Выведение фозиноприла из организма в неизмененном виде происходит двумя путями: через почки с мочой (примерно 50%) и печень с желчью (примерно 50%). При этом при поражении органов выведения, т.е. почек или печени, соотношение выведения может значительно меняться в сторону более здорового органа. Так, экскреция с желчью может увеличиться до 95% в случае тяжелого поражения почек и, наоборот, увеличиваться с мочой при прогрессировании печеночной недостаточности [17]. Даже при снижении СКФ < 10 мл/мин/1,73 м² фозиноприл практически не нуждается в коррекции, что свидетельствует о его безопасности [16]. Это качество делает его препаратом выбора у коморбидных пациентов с полиорганной недостаточностью той или иной степени выраженности. Высокая липофильность фозиноприлата (активного метаболита фозиноприла) способствует лучшему проникновению через клеточные мембраны и подавлению активности РААС, не только циркулирующей в сосудистом русле, но и тканевой (в сердце, легких, почках, надпочечниках, головном мозге), поэтому препарат обладает выраженной органопротекцией (кардио-, вазо-, нефропротекцией) [18, 19]. Также не отмечается изменений фармакокинетики фозиноприла и у пожилых пациентов с сохраненной функцией почек и печени, что говорит о безопасности его назначения в любом возрасте [17, 18].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению АГ и ХСН ИАПФ являются 1-й линией терапии, в том числе с поражением органов мишеней: ГЛЖ, ХБП (уровень доказательности Ia) [16, 20], что явилось абсолютным показанием к назначению фозиноприла у данного пациента, имеющего

АГ, микроальбуминурию, ГЛЖ и небольшую дилатацию ЛП. Эффективность, безопасность и органопротекция фозиноприла были продемонстрированы многочисленными исследованиями, например, такими как: The Fosinopril in the Old Patients Study (FOPS) [21], Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT) [22], Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) [23], Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency (ESPIRAL) [24], Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease – Intervention Trial (PREVENDIT) [25], Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study (PHYLLIS) [26], Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) [27], Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS) [28], Фозиноприл при Лечении Артериальной Гипертонии (ФЛАГ) [29], Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ фозиноприла в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения (ФАГОТ) [30], Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН) [31].

В открытом многоцентровом испанском исследовании Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency (ESPIRAL) [24], в которое был включен 241 человек с АГ и заболеваниями почек, сопровождающимися повышенным уровнем креатинина крови на 25%, изучалось влияние фозиноприла и нифедипина GITS на показатели АД и креатинина, а также риск неблагоприятных событий и исходов у больных с ХБП. Средний возраст группы составил 54 ± 14 года. Через 3 года наблюдения среди пациентов, получавших фозиноприл, только 21% достигли первичной конечной точки исследования (удвоение значений креатинина в сыворотке и/или необходимость перехода на диализ), в то время как в группе нифедипина GITS – 36% (отношение шансов 0,47, 95% доверительный интервал 0,26–0,84, $p=0,01$). Что касается нефропротективного эффекта, то в группе фозиноприла протеинурия снизилась к концу исследования примерно на 57%, в то время как в группе нифедипина GITS протеинурия, наоборот, увеличилась на 7%. Также в группе фозиноприла выявлено более выраженное снижение САД [24]. В исследовании T. Tang и соавт. по влиянию фозиноприла и лозартана на экспрессию Toll-подобного рецептора-4 в клетках почечного канальцевого эпителия при нарушенной функции почек у больных АГ выявлено, что фозиноприл в большей степени обладал нефропротективным действием, так как уменьшал экспрессию Toll-подобного рецептора-4, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α , т.е. факторов воспаления. Полученные данные могут свидетельствовать о противовоспалительном действии препарата, что, в свою очередь, вносит определенный вклад в уменьшение эндотелиальной дисфункции и органопротекцию [32].

В сербском сравнительном исследовании «Влияние фозиноприла на прогрессирование бессимптомного атеросклероза сонных артерий и ГЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью» I. Tasic и соавт. [33] у пациентов с гипертонической болезнью определяли влияние ИАПФ фозиноприла и β -АБ атенолола на толщину комплекса интима–медиа общей сонной артерии и на массу миокарда ЛЖ через 9 мес лечения. В исследование были включены 40 пациентов с АГ и ГЛЖ. В конце периода наблюдения было выявлено, что толщина комплекса интима–медиа у пациентов, принимавших фозиноприл, составила $0,0278 \pm 0,03$ мм, в то время как в группе пациентов, использовавших атенолол, – $0,078 \pm 0,13$ мм. Масса ЛЖ у пациентов, принимавших фозиноприл, уменьшилась в среднем на 5 г (312 ± 72 г против 307 ± 77 г), в то время как у пациентов группы атенолола она увеличилась в среднем на 15 г (323 ± 79 г против 328 ± 58 г). Диастолическая функция несколько улучшилась в группе фозиноприла, в то время как в группе атенолола она, напротив, ухудшилась [33].

В исследовании С. Martiniuc и соавт. было обнаружено, что применение фозиноприла ведет к снижению давления

в ЛА. В исследование были включены больные с хронической обструктивной болезнью легких, АГ и легкой и умеренной СН (класс NYHA I–II). Пациенты обследовались в начале исследования и через 60 дней лечения. Параметры центральной гемодинамики, среднее и систолическое давление в ЛА были изучены с помощью доплер-эхокардиографии. Так, на фоне 2-месячного приема таких препаратов, как эналаприл, фозиноприл и моэксиприл, наблюдалось снижение среднего и систолического давления в ЛА, причем в группе фозиноприла эти изменения были наиболее выраженными [34].

Учитывая сказанное, в данной клинической ситуации фозиноприл представляется препаратом первого выбора.

Пациенту была назначена комбинированная антигипертензивная терапия: фозиноприл (Моноприл) в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки утром с последующей титрацией дозы, бисопролол в начальной дозе 1,25 мг 1 раз в сутки утром, спиронолактон в стартовой дозе 25 мг утром и торасемид 2,5 мг утро. В дальнейшем доза фозиноприла была увеличена до 20 мг 1 раз в сутки утром, бисопролола – до 7,5 мг/сут.

Через 2 нед на приеме у пациента была выявлена положительная динамика состояния: сохранялась слабость, однако значительно уменьшилась утомляемость после физической нагрузки, одышка появлялась только после выраженной физической нагрузки, отеки не возникали не только в дневное, но и в вечернее время, АД на приеме 140/85 мм рт. ст. (целевые значения не достигнуты – 130–139/70–79 мм рт. ст.), ЧСС 75 уд/мин. При оценке дневника самоконтроля выявляется повышение АД в дневные часы от 135/80 мм рт. ст. до 145/90 мм рт. ст. (норма – менее 135/85 мм рт. ст.), ЧСС в среднем 76 уд/мин. При опросе не выявлена плохая переносимость препаратов. Побочные эффекты в виде кашля, гинекомастии, мышечной слабости отсутствуют. Учитывая положительную динамику в состоянии больного, приближение к целевым значениям АД и ЧСС, а также хорошую переносимость, пациенту было рекомендовано продолжить прием назначенной ранее комбинированной терапии, доза фозиноприла увеличена до 20 мг/сут, бисопролола – до 7,5 мг/сут. Контрольная явка была назначена через 2 нед.

На контрольном визите еще через 2 нед при осмотре пациента выявлено: состояние удовлетворительное, слабость и утомляемость после физической нагрузки не беспокоят, отеки отсутствуют, на фоне физической нагрузки (в том числе при подъеме на третий этаж) одышка не появляется. АД на приеме 130/70 мм рт. ст. (целевые значения достигнуты), ЧСС 68 уд/мин. При оценке дневника самоконтроля повышения АД в дневные часы выше целевых значений (норма – менее 135/85 мм рт. ст.) не выявлено. В среднем АД колеблется от 125/70 до 135/80 мм рт. ст. Среднее дневное ЧСС не превышает 75 уд/мин. Сохраняется хорошая переносимость препаратов. Побочные эффекты не выявлены. Учитывая выраженную положительную динамику в состоянии пациента, рекомендовано отменить прием торасемида, продолжить прием других препаратов в прежних дозах, продолжить соблюдение низосолевой диеты (не более 3 г соли в день), рекомендованы контроль массы тела, ведение дневника самоконтроля АД, ЧСС. Контрольный визит назначен через 3 мес.

На приеме через 3 мес: состояние удовлетворительное. Рост 178 см, масса тела 83 кг. Индекс массы тела $25,9 \text{ кг/см}^2$, окружность талии – 101 см. Кожные покровы и слизистые обычной окраски, чистые. Отеков нет. При аускультации легких – над всей поверхностью легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 16 в минуту. При перкуссии области сердца границы относительной тупости сердца смещены влево на 1 см. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 70 уд/мин. АД 120/75 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову $9 \times 8 \times 7$ см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих

сторон. Физиологические отправления в норме. Неврологический статус: сознание ясное, контактен, ориентирован в месте и времени. Грубой неврологической симптоматики нет. Тазовые органы контролирует. Костно-мышечной патологии не выявлено.

Клинический анализ крови, общий анализ мочи: без патологических изменений.

Анализ мочи на микроальбуминурию: 26 мг/л.

Биохимический анализ крови: креатинин 136 мкмоль/л, СКФ ЕРІ 50 мл/мин/1,73 м², глюкоза натощак 4,8 ммоль/л, общий холестерин 5,3 ммоль/л, триглицериды 1,5 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,2 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 1,0 ммоль/л, натрий 142 ммоль/л, калий 4,4 ммоль/л.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, 70 уд/мин, ГЛЖ, отклонение электрической оси сердца влево.

Суточное мониторирование АД: среднесуточное САД 120 мм рт. ст. (норма – менее 130 мм рт. ст.), среднесуточное ДАД 72 мм рт. ст. (норма – менее 80 мм рт. ст.), среднесуточное пульсовое АД (ПАД) 48 мм рт. ст., среднесуточная ЧСС 68 уд/мин, средненежное САД 124 мм рт. ст. (норма – менее 135 мм рт. ст.), средненежное ДАД 75 мм рт. ст. (норма – менее 85 мм рт. ст.), средненежное ПАД 49 мм рт. ст., средненежная ЧСС 74 уд/мин, средненочное САД 112 мм рт. ст. (норма – менее 120 мм рт. ст.), средненочное ДАД 64 мм рт. ст. (норма – менее 70 мм рт. ст.), средненочное ПАД 48 мм рт. ст., средненочная ЧСС 62 уд/мин, тип суточного профиля – диппер (САД и ДАД). Вариабельность по САД и ДАД в дневные и ночные часы в пределах нормы.

Целевые значения показателей АД в течение суток, достигнутые на комбинированной антигипертензивной терапии, свидетельствуют об ее эффективности.

Описанный клинический пример демонстрирует высокую эффективность и безопасность назначенной комбинированной терапии, включавшей ИАПФ фозиноприл, с положительной динамикой в течение 3 мес. Опираясь на результаты лабораторных и инструментальных исследований, можно сделать заключение о ее высокой эффективности и безопасности в лечении ХСН, а также органопротективном влиянии – нефропротективном (уменьшение микроальбуминурии с 72 мг/л (в начале) до 26 мг/л (через 3 мес). Продemonстрирована высокая антигипертензивная эффективность данной комбинированной терапии: у пациента достигнуты целевые уровни АД, в том числе по данным суточного мониторирования (в дневные и ночные часы уровень АД в норме, определяются оптимальные значения ЧСС и ПАД, уменьшение вариабельности АД в течение суток). Поэтому пациенту было рекомендовано продолжить проводимую терапию.

ИАПФ – группа препаратов, которую, согласно клиническим рекомендациям по АГ и ХСН 2018 г. [16, 20], относят к первой линии в терапии АГ и ХСН с поражением органов-мишеней, в том числе таких, как почки. Таким образом, назначение фозиноприла (Моноприла) было абсолютно показано пациенту с АГ и ГЛЖ, диастолической СН (незначительной дилатацией ЛП), а также со сниженной СКФ и микроальбуминурией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Официальный сайт Росстат. gks.ru; <http://www.gks.ru/> [Ofitsial'nyi sait Rosstat. gks.ru; <http://www.gks.ru/> (in Russian).]
- Беленков Ю.Н. 2019. Интервью. <https://medvestnik.ru/content/news/Rossiiskaya-smernost-ot-SSZ-sravnyalas-s-evropeiskimi-pokazatelyami.html> [Belenkov Yu.N. 2019. <https://medvestnik.ru/content/news/Rossiiskaya-smernost-ot-SSZ-sravnyalas-s-evropeiskimi-pokazatelyami.html> (in Russian).]

- Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН (Часть II). Журнал Сердечная Недостаточность. 2006; 7 (3): 112–5. [Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation – Data of AGE-CHF (Part II). Russian Heart Failure Journal. 2006; 7 (1): 112–5 (in Russian).]
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; 8: 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 [Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016; 8: 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 (in Russian).]
- Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С. и др. Предгипертензия: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002–2007 гг.). Современные технологии в медицине. 2013; 5 (2): 38–46. [Fomin I.V., Badin Yu.V., Polyakov D.S. et al. Prehypertension: how often this cardiovascular condition occurs in citizens of European Russia (EPOCH-AH, 2002–2007). Sovremennye tehnologii v medicine. 2013; 5 (2): 38–46 (in Russian).]
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА – ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА – Д – ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016; 17 (5): 299–305. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239 [Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2016; 17 (5): 299–305. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239 (in Russian).]
- Мареев Ю.В., Герасимова В.В., Горюнова Т.В. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012; 13 (5): 255–66. [Mareev Yu.V., Gerasimova V.V., Goriunova T.V. et al. Factors defining the prognosis in chronic heart failure: role of the QRS width and morphology. Russian Heart Failure Journal. 2012; 13 (5): 255–66 (in Russian).]
- Amann K. Cross-Talk between the Kidney and the Cardiovascular System. J Am Soc Nephrol 2006; 17 (8): 2112–9. DOI: 10.1681/ASN.2006030204
- Zoccali C, Goldsmith D, Agarwal R et al. The complexity of the cardio – renal link: taxonomy, syndromes, and diseases. Kidney Int Suppl 2011; 1 (1): 2–5. DOI: 10.1038/kisup.2011.4
- Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. BMC Public Health [Internet]. 2008; 8 (1). DOI: 10.1186/1471-2458-8-117
- Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario. Nephrology 2010; 25 (6): 1731–3. DOI: 10.1093/ndt/gfq250
- Campbell RC, Sui X, Filippatos G et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. Nephrol Dialysis Transplantation 2008; 24 (1): 186–93. DOI: 10.1093/ndt/gfn445
- Hillege HL. Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure. Circulation 2006; 113 (5): 671–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506
- Udani SM, Koyner JL. The effects of heart failure on renal function. Cardiol Clin 2010; 28 (3): 453–65.
- Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. Сердце. 2002; 1 (5): 251–6. [Tereshchenko S.N., Demidova I.V. Pochechnaia funktsiia pri khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti u bol'nykh pozhilogo i starchykogo vozrasta. Serdtse. 2002; 1 (5): 251–6 (in Russian).]
- Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика, лечение. Кардиология. 2018; 58 (s6). [Klinicheskie rekomendatsii OSSN-RKO-RNMOT. Serdchnaia nedostatochnost': khronicheskaya (KhSn) i ostraya dekompenirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika, lechenie. Kardiologiya. 2018; 58 (s6) (in Russian).]
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. М., 2013. [Federal guidelines for the use of drugs. Moscow, 2013 (in Russian).]
- Небиеридзе Д.В. Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике: фокус на фозиноприл. Consilium Medicum. 2014; 16 (1): 36–9. [Nebieridze D.V. Vozmozhnosti ingibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta v klinicheskoy praktike: fokus na fozinopril. Consilium Medicum. 2014; 16 (1): 36–9 (in Russian).]
- Аронов Д.М. Терапевтические эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла. CardioСоматика. 2015; 6 (2): 56–63. [Aronov D.M. Therapeutic effects of fosinopril – ACE inhibitor. Cardiosomatics. 2015; 6 (2): 56–63 (in Russian).]
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]

21. Vetter W. Treatment of Senile Hypertension The Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *AJH* 1997; 10: 255–61. DOI: 10.1016/s0895-7061(97)00332-4
22. Berdahl J, Guest M, Salvador M. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study). *Ann Cardiol Angeiol* 1998; 47 (3): 169–75.
23. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the fosinopril vs amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
24. Marin R, Ruilope LM, Aljama P et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001; 19 (10): 1871–6.
25. 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; 2: 2809–16.
26. 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 (12): 2807–12.
27. Erhardt L, MacLean A, Ilgenfritz J et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group. *Eur Heart J* 1995; 16 (12): 1892–9.
28. Borghi C, Marino P, Zardini P et al. Post acute myocardial infarction: the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). *Am J Hypertens* 1997; 10 (10 Pt 2): 247S–254S.
29. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): Российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *РМЖ*. 2001; 10: 396–401.
- [Karpov Yu.A. Fozinopril pri lechenii arterial'noi gipertonii (FLAG): Rossiiskaya programma otsenki prakticheskoi dostizhivosti tselevykh urovnei arterial'nogo davleniia. *RMZh*. 2001; 10: 396–401 (in Russian).]
30. Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с артериальной гипертензией осложненного течения). *Consilium Medicum*. 2002. 11: 596–8. [Chazova I.E. Pervye rezul'taty issledovaniia FAGOT (Farmakoeconomicheskaiia otsenka ispol'zovaniia ingibitorov APF v ambulatornom lechenii bol'nykh s arterial'noi gipertoniei oslozhnennogo techeniia). *Consilium Medicum*. 2002. 11: 596–8 (in Russian).]
31. Мареев В. Ю. Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ в амбулаторном лечении сердечной недостаточности («ФАСОН»). *Сердечная недостаточность*. 2002; 3 (1): 38–9. [Mareev V. Yu. Farmakoeconomicheskaiia otsenka ispol'zovaniia iAPF v ambulatornom lechenii serdechnoi nedostatochnosti ("FASON"). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2002; 3 (1): 38–9 (in Russian).]
32. Tang TF, Zhou QL, Zhu LL et al. Effects of fosinopril and losartan on the expression of Toll-like receptor 4 in renal tubular epithelia cells. *Zhong Nan Da, Xue Xue Bao, Yi Xue Ban* 2008; 33 (10): 958–65.
33. Tasić IS, Vijalković D, Djordjević D et al. Effect of fosinopril on progression of the asymptomatic carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134 (3–4): 106–13.
34. Martiniuc C, Braniste A, Braniste T. Angiotensin converting enzyme inhibitors and pulmonary hypertension. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2012; 116 (4): 1016–20.
35. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR et al. High Prevalence of Renal Dysfunction and Its Impact on Outcome in 118,465 Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure: A Report From the ADHERE Database. *J Cardiac Failure* 2007; 13 (6): 422–30. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии, зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Аляутдинова Ирина Анисимовна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: yulika2006@yandex.ru

Буторов Василий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: butorovVN@gmail.com

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Irina A. Alautdinova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: yulika2006@yandex.ru

Vasilii N. Butorov – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: butorovVN@gmail.com

Aleksei I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020