

МЕСТО ФОЗИНОПРИЛА

В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются главной причиной смертности в мире [1]. При этом к одной из самых распространенных патологий в структуре всех ССЗ относится артериальная гипертензия (АГ), которая, по данным зарубежных исследователей, поражает около 30–45% среди общей популяции [2] и около 40–47% населения по данным российских исследований [3]. По прогнозам исследователей, к 2030 г. распространенность АГ увеличится примерно на 10% [4].

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нефропротективный эффект, иАПФ, фозиноприл.

S.A. BERNIS, MD, Prof., R.I. STRYUK, MD, Prof.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after Evdokimov, MoH RF

THE PLACE OF FOSINOPRIL IN EVIDENCE-BASED TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Cardiovascular diseases (CVD) remain the main cause of mortality in the world. [1] At the same time, arterial hypertension (AH) is one of the most common CV pathologies, which, according to foreign researchers, affects about 30–45% of the general population [2] and about 40–47% of the population according to Russian studies. [3] The experts forecast that by 2030 the prevalence of hypertension will increase by approximately 10%. [4]

Keywords: hypertension, renal protective effect, ACE inhibitors, fosinopril.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время лечение артериальной гипертензии (АГ) за рубежом проводится на основании Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [2], в России же – на основании Федеральных клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению АГ от 2013 г. [3]. Согласно вышеуказанным рекомендациям, в качестве основных антигипертензивных препаратов рассматриваются 5 классов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция (АК), β-адрено-блокаторы и диуретики [3]. Выбор антигипертензивного препарата должен исходить не только из выраженности его антигипертензивного эффекта, но и из наличия коморбидной патологии, текущей клинической ситуации и патогенетической обоснованности применения определенного антигипертензивного препарата. С позиции рекомендаций Европейского общества кардиологов [2] на сегодняшний день при ведении пациентов с АГ отмечается усиление акцента на учет уровня артериального давления (АД), сердечно-сосудистых факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней и клинических осложнений для оценки общего сердечно-сосудистого риска.

Прошло уже более четверти века со времени появления и внедрения в широкую клиническую практику такого класса лекарственных препаратов, как иАПФ, и на сегодняшний день в мире накоплен огромный опыт как клинических исследований, так и реальной практики применения этого класса препаратов в лечении АГ. В свете появления за последние годы большого количества антигипертензивных препаратов других классов, в том числе и генерических, представляется целесообразным в очередной раз обсудить с позиций доказательной медицины

особенности механизма действия иАПФ в целом и фозиноприла в частности.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ иАПФ В ЛЕЧЕНИИ АГ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Профилактика поражения органов-мишеней является одной из важнейших задач лечения АГ. Имеются неопровержимые доказательства роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при поражении сердечно-сосудистой системы, к тому же ангиотензин II задействован на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума. Несмотря на то что существует много разных классов гипотензивных средств, препараты, влияющие на РААС, оказались наиболее эффективными в защите органов-мишеней и профилактике связанной с АГ заболеваемости и смертности. Известно, что в случае использования иАПФ немаловажное значение придается их липофильности или гидрофильности, поскольку от уровня липофильности препарата зависит выраженность ингибирования тканевой РААС, что, в свою очередь, обеспечивает преимущества в защите органов-мишеней и пролонгации контроля АД. Липофильность препарата обеспечивает его проникновение через клеточные мембраны в сердце, почки, сосуды, легкие, надпочечники и позволяет эффективно подавлять активность не только циркулирующей, но и тканевой РААС. С этой позиции преимуществом обладают три иАПФ: фозиноприл, зофеноприл и квинаприл.

Еще одним базисным свойством фозиноприла, нашедшим отражение при применении препарата в клинике, является его двойной взаимозаменяемый путь элиминации [5]: почки и печень, при этом участие обоих путей приблизительно одинаково. Эти свойства фозиноприла с успехом используют при лечении пациентов пожилого

возраста, с коморбидной патологией, в частности с сахарным диабетом (СД), у которых возможно снижение функционального состояния почек и печени [6]. По данным специальных фармакокинетических исследований, у пациентов с циррозом печени экскреция фозиноприлата с мочой возрастает в 1,5–2 раза по сравнению со здоровыми лицами, у больных с почечной недостаточностью в 2–3 раза усиливается печеночный путь выведения [7].

Прямое сравнение фармакокинетики фозиноприла, эналаприла и лизиноприла при назначении однократно в сутки показало, что степень кумуляции фозиноприла через 10 дней от начала применения достоверно ниже, чем лизиноприла и эналаприла [8].

Дополнительным плюсом фозиноприла является и его фармакоэкономическое преимущество перед другими препаратами, используемыми в фармакотерапии АГ. Так, в исследовании Толордавы Г.А. и соавторов (2016) было показано, что наименьшими затратами обладает фозиноприл – 22 751 руб. в сравнении с такими лекарственными препаратами, как периндоприл – 37 795 руб., рамиприл – 69 543 руб., лизиноприл – 27 786 руб., лозартан – 68 458 руб., валсартан – 49 042 руб., кандесартан – 36 264 руб., телмисартан – 47 747 руб. Кроме того, проведенный анализ «затраты – эффективность» продемонстрировал, что наибольшим фармакоэкономическим преимуществом в фармакотерапии АГ также обладает фозиноприл по сравнению с таковым показателем у вышеперечисленных препаратов [9].

В открытом 12-недельном исследовании FOPS (1997), в котором оценивалась эффективность фозиноприла (20–40 мг/сут) у пациентов пожилого возраста при систолической АГ и изолированной систолической АГ, показана его эффективность в снижении АД у 80% исследуемых [10], в 1998 г. уже в рандомизированном слепом многоцентровом 12-недельном исследовании (FLIGHT Study) почти на 20 тыс. пациентов продемонстрировано, что через 12 недель от начала лечения целевое АД достигается у 79,8% пациентов [11].

В исследовании FISH сравнивали влияние фозиноприла, который назначали 312 пациентам пожилого возраста с изолированной систолической АГ, и хлорталидона. Результаты показали идентичное и значимое снижение АД, но было отмечено, что хлорталидон вызывал статистически значимое повышение уровня мочевой кислоты, холестерина, уровня мочевины и калия, чего не отмечали при приеме фозиноприла [12, 13].

По антигипертензивной активности фозиноприл достоверно не уступает другим иАПФ, диуретикам, β-адреноблокаторам и АК, но отличается лучшей переносимостью и меньшим числом клинических и биохимических побочных эффектов, особенно в «группах риска» – у пожилых лиц или больных СД, что было продемонстрировано и в исследовании FACET (1998), в котором эффективность и безопасность фозиноприла и АК амлодипина сопоставлялись у больных с инсулиннезависимым СД и АГ [14, 15].

Особый интерес представляет исследование PREVEND IT, в котором доказано, что благодаря нефропротективным свойствам фозиноприл может использоваться в качестве средства первичной профилактики у больных АГ с микро-

альбуминурией. В исследовании PREVEND IT на 864 пациентах с АГ и микроальбуминурией, принимающих фозиноприл и правастатин [16, 17], было показано, что терапия фозиноприлом предотвращает прогрессирование микроальбуминурии (нефропротекция), а также тормозит развитие сердечно-сосудистых осложнений. Лечение фозиноприлом в дозе 20 мг/сут в течение 46 месяцев привело к уменьшению уровня микроальбуминурии на 26% в сравнении с плацебо, а уровня сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций вследствие заболеваний органов кровообращения – на 40%. Применение правастатина в этом же исследовании никак не повлияло на функцию почек, а риск возникновения кардиоваскулярных событий снизился только на 13%. Поскольку АГ является основным фактором прогрессирования хронической почечной недостаточности любой этиологии, проведение адекватной антигипертензивной терапии у пациентов с протеинурией, безусловно, важно, как и нефропротективные свойства используемого препарата. Очевидна необходимость адекватной антигипертензивной терапии и при сочетании АГ с СД, комбинация которых способствует более высокому темпу развития поражений органов-мишеней и формирования ассоциированных клинических состояний.

Нефропротективный эффект фозиноприла был доказан также в сравнительном открытом многоцентровом исследовании ESPIRAL (Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency) по оценке эффективности фозиноприла и пролонгированного нифедипина-GITS у больных с первичным поражением почек и АГ. Снижение протеинурии при применении фозиноприла составило 57% от исходного уровня, а нифедипина-GITS – лишь 7%. Кроме того, было выявлено, что фозиноприл более отчетливо снижает АД (на 4–6 мм рт.ст.), чем нифедипин [18].

Поскольку достижение целевого АД у больных с патологией почек и СД более принципиально и в то же время затруднено, то для большинства пациентов требуется использование комбинированной терапии. Основу такого лечения должны составлять иАПФ. Среди наиболее рациональных комбинаций выделяется их сочетание с диуретиками и АК [19], что предпочтительнее при необходимости нефропротекции [20].

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PHYLLIS (The Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) продемонстрировали на 508 больных АГ с бессимптомным атеросклеротическим поражением каротидного бассейна замедляющий эффект терапии фозиноприлом при прогрессировании атеросклероза сонных артерий [21].

Помимо зарубежных исследований, хорошие результаты были продемонстрированы в двух российских исследованиях – ФЛАГ (Фозиноприл при лечении АГ) [22] и ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертензией Осложненного Течения) [23], показавших хорошую клиническую и фармакоэкономическую эффективность фозиноприла при лечении пациентов с АГ. У 62,1% больных в исследовании ФЛАГ было достигнуто целевое снижение АД, в исследовании ФАГОТ

фозиноприл в качестве монотерапии был эффективен более чем у 50% больных, целевое АД в основной группе было достигнуто у 67,8% пациентов.

Одним из важных свойств современных антигипертензивных препаратов, как уже было отмечено выше, является их способность обеспечивать профилактику и вызывать обратное развитие поражений органов-мишеней при АГ. Наиболее распространенным среди них является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), являющаяся независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Ингибиторы АПФ, включая фозиноприл, относятся к препаратам с доказанной эффективностью в отношении лечения и профилактики ГЛЖ. В рандомизированном исследовании у 76 больных АГ изучалось влияние фозиноприла (10–20 мг/сут) и ателнолола (50–100 мг/сут) на ГЛЖ и жесткость артерий. Через 8 недель от начала лечения оказалось, что оба препарата в равной степени снижали систолическое и диастолическое АД, но по влиянию на ГЛЖ и жесткость артерий фозиноприл превосходил ателнолол, что, по-видимому, было связано с блокадой РААС [24]. В опытах показано, что фозиноприлат подавляет активность АПФ в сердечной мышце в большей степени, чем рамиприлат и эналаприлат [25], что может лежать в основе более выраженно-го (по сравнению с другими препаратами группы) кардиопротективного потенциала [26].

Еще одним отличительным качеством фозиноприла является его хорошая переносимость. Отмечается крайне низкая частота возникновения сухого кашля [26]. Имеются доказательства, что сухой кашель, вызываемый другими иАПФ, ослабевает или даже полностью исчезает при переходе на прием фозиноприла [27, 28]. Важен факт, что основные параметры фармакокинетики не различаются у пожилых и молодых больных. По этой причине начальная доза фозиноприла у больных пожилого возраста не отличается от таковой у пациентов молодого и среднего возраста и составляет 10 мг/сут 1 раз в день.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фозиноприл является иАПФ длительного действия с доказанной антигипертензивной эффективностью, уникальной химической структурой, которая обуславливает двойной компенсаторный путь элиминации и, как следствие, хорошую переносимость препарата. Обладает протективными свойствами в отношении поражений органов-мишеней, в особенности нефропатии, что делает его препаратом выбора у больных с наличием почечной патологии и СД. В настоящее время имеются данные о высокой антигипертензивной эффективности фозиноприла как в качестве монотерапии, так и в комбинации с гидрохлортиазидом и амлодипином.



ЛИТЕРАТУРА

- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation*, 2014, 129(Suppl 2): 76-99.
- 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): 1281-1357.
- Федеральные клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». Клинические рекомендации. Москва, 2013: 64 с.
- Heidenreich PA, Trogdon 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): 933-944.
- Ding PY, Chu KM, Hu OY et al. Fosinopril: pharmacokinetics and pharmacodynamics in Chinese subjects. *J Clin Pharmacology*, 1999, 39: 155-160.
- Стрюк Р.И. Эффективность и безопасность фозиноприла в клинической практике. *Consilium Medicum*, 2015, 1: 18-21.
- Hui KK, Duchin KL, Kripalani KJ et al. Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, 49(4): 457-467.
- Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 49(1): 23-31.
- Толордава Г.А., Аринина Е.Е., Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства фозиноприл у больных с артериальной гипертензией. *Фармакоэкономика*, 2016, 1(4): 66-74.
- Vetter W. Treatment of Senile Hypertension The Treatment of Senile Hypertension The Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *AJH*, 1997, 10: 255-261.
- Berdah 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): 169-175.
- O'Grady P, Yee KF, Lins R, Mangold B. Fosinopril/hydrochlorothiazide: single dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Brit. J. Clin. Pharmacology*, 1999, 48: 375-381.
- Olivier PB, Germain ML, Carrette BD et al. Elevation of serum creatinine following fosinopril therapy. *Ann. Pharmacother*, 1999, 33: 382-383.
- Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabet Care*, 1998, 21: 597-603.
- Sowers JR. Comorbidity of hypertension and diabetes: the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events trial (FACET). *Am J Cardiol*, 1998, 82: 15-19.
- 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: 2809-2816.
- Geluk CA, Asselbergs FW, Hillege HL et al. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: a substudy of the PREVEND Intervention Trial. *Eur Heart J*, 2005, 26(13): 1314-1320.
- Marin R, Ruilope LM, Aljama P et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertension*, 2001, 19: 1871-1876.
- Недогода С.В., Чаляби Т.А., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Почепцов Д.А., Ледяева А.А. и др. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии. *Медицинский совет*, 2013, 9: 56-64.
- Арутюнов А.Г., Арутюнов Г.П. Роль антагонистов кальция в нефропротекции: сложные вопросы, доказанные аспекты и перспективные исследования. *Кардиология*, 2014, 6: 67-75.
- 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): 2807-2812.
- Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАП): Российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *PMЖ*, 2001, 10: 396-401.
- 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: 596-598.
- Chen CH, Ting CT, Lin SJ et al. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients. *Hypertension*, 1995, 25(5): 1034-1041.
- Huang K, Dai G. The effect and mechanism of fosinopril on ventricular hypertrophy of SHR and left ventricular pressure overloading rat. *J Huazhong Univ. Sci Technol. Med. Sci*, 2002, 22: 17-20.
- Преображенский Д.В., Патарая С.А., Вышинская И.Д., Некрасова Н.И. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента III поколения фозиноприл в лечении артериальной гипертензии. *Consilium medicum*, 2008, 5: 57-60.
- Ford NF et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of fosinopril and fosinoprilat in patients with hepatic impairment. *J. Clin. Pharmacol*, 1995, 35: 145-150.
- Deedwania PC. Clinical profile of fosinopril, a novel phosphinic acid ACE inhibitor, for the treatment of heart failure. *Ann Pharmacother*, 1994, 28: 720-722.