

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ И ВАЗОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТЫ ФОЗИНОПРИЛА

У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Цель: оценить антигипертензивный и вазопротективный эффекты фозиноприла у больных артериальной гипертензией с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. В открытое исследование включено 26 больных артериальной гипертензией 2-й степени повышения АД, имеющих высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск. Среди них женщин – 13 (50%), мужчин – 13 (50%), средний возраст которых составил $58,1 \pm 10,3$ года. Исходно все пациенты получали терапию диуретиком гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг/сут и различными ингибиторами АПФ, однако целевые уровни АД не были достигнуты. Всем пациентам вместо получаемых ранее ингибиторов АПФ для коррекции АД назначен ингибитор АПФ фозиноприл (Моноприл, ООО «ВАЛЕАНТ», Россия). Больным проведено полное клинико-инструментальное обследование. Акцент был сделан на изучении эндотелиальной функции инструментальными и лабораторными методами. Проведена проба с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) по методу D. Celermajer; определена суммарная концентрация нитрат- и нитрит-ионов (NO₂, NO₃) в сыворотке крови колориметрическим методом. Проведено сравнение результатов обследования до назначения препарата и через 4 нед. лечения. **Результаты.** Через 4 нед. лечения фозиноприлом у 22 больных (85%) удалось достичь целевого уровня АД (меньше 140/90 мм рт. ст.). Суточное мониторирование АД показало достоверное снижение вариабельности как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД). Исходно дилатационная реакция плечевой артерии была снижена у всех больных и составила в среднем $6,8 \pm 1,9\%$. Уровень NO₂ был $18,1 \pm 0,9$ мкмоль/л, NO₃ – $28,8 \pm 0,3$ мкмоль/л. Через 4 нед. лечения ЭЗВД увеличилась до $7,5 \pm 2,9\%$. Уровень NO₂ составил $19,3 \pm 0,4$ мкмоль/л, NO₃ – $38,75 \pm 0,54$ мкмоль/л. **Заключение.** Ингибитор АПФ фозиноприл у больных артериальной гипертензией с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений уже через 4 нед. лечения оказывает выраженный антигипертензивный эффект, а также улучшает функцию эндотелия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фозиноприл, эндотелиальная дисфункция.

N.Yu. GRIGORIEVA¹, MD, Prof., A.N. KUZNETSOV¹, MD, Prof., M.E. KOROLEVA¹, T.V. KOROLEVA², O.E. VILKOVA², PhD in medicine

¹ Nizhny Novgorod Medical University of the Ministry of Health of Russia

² City Clinical Hospital No 2, Nizhny Novgorod

ANTIHYPERTENSIVE AND VASOPROTECTIVE EFFECTS OF FOSINOPRILE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Objective: evaluate antihypertensive and vasoprotective effects of fosinopril in patients with arterial hypertension with a high and very high risk of cardiovascular complications.

Material and methods. The open study included 26 Grade 2 hypertensive patients with high and very high cardiovascular risk. Among them were 13 (50%) women, 13 (50%) men, the average age of which was 58.1 ± 10.3 years. Initially, all patients received hydrochlorothiazide diuretic therapy at a dose of 12.5 mg per day and various ACE inhibitors, but target blood pressure levels were not achieved. Fosinopril, an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor (Monopril, VALEANT LLC, Russia), was administered to correct blood pressure for all patients instead of ACE inhibitors which they received earlier. The patients underwent a complete clinical and instrumental examination. The emphasis was placed on the study of the endothelial function by instrumental and laboratory methods. A test with endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) was performed using method D. Celermajer; the total concentration of nitrate- and nitrite ions (NO₂, NO₃) in the blood serum was determined by the colorimetric method. The results of the examination were compared before administration of the drug and after 4 weeks of treatment. **Results.** 22 patients (85%) could achieve the target level of blood pressure (less than 140/90 mm Hg) after 8 weeks of fosinopril treatment. Daily monitoring of blood pressure showed a significant decrease in the variability of both systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). Initially, the dilatation reaction of the brachial artery was reduced in all patients and averaged to $6.8 \pm 1.9\%$. The level of NO₂ was 18.1 ± 0.9 μmol/L, NO₃ – 28.8 ± 0.3 μmol/L. After 4 weeks of treatment, the EDVD increased to $7.5 \pm 2.9\%$. The level of NO₂ was 19.3 ± 0.4 μmol/L, NO₃ – 38.75 ± 0.54 μmol/L.

Conclusion. Fosinopril, an ACE inhibitor, had a pronounced antihypertensive effect, and improved endothelial function in patients with hypertension with a high and very high risk of cardiovascular complications after 4 weeks of treatment.

Keywords: arterial hypertension, fosinopril, endothelial dysfunction.

Снижение повышенного артериального давления (АД) – важная задача лечения больных с артериальной гипертензией (АГ). В настоящее время наиболее привлекательными являются препараты, обладающие, помимо антигипертензивного эффекта, дополнительными, в первую очередь органопротективными,

свойствами, что должно обеспечить улучшение прогноза у больных с АГ при их длительном применении. По современным представлениям медикаментозная терапия АГ традиционно начинается с применения бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепто-

ров ангиотензина II или диуретиков [1]. Препараты любой группы способны оказывать влияние на прогноз жизни больных, т. к. их применение снижает риск развития нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда и внезапной смерти [1–4]. Предпочтение должно отдаваться препаратам 24-часовой продолжительности действия, т. к. их назначение позволяет контролировать давление в ночное время, в ранние утренние часы (когда особенно часто развиваются инфаркты и инсульты), плавно и мягко снижать АД, а также оказывать положительное влияние на суточный профиль АД [4]. Одной из основных групп антигипертензивных препаратов, рекомендуемых в руководствах Европейского общества по изучению АГ, Европейского общества кардиологов (ESH/ESC) по лечению АГ и Российского медицинского общества по изучению АГ, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [1, 2]. Хорошо известны их плейотропные эффекты, в т. ч. положительное влияние на функцию эндотелия у больных АГ [1–4]. Получение очевидных доказательств высоких органопротективных свойств иАПФ является очень актуальным, особенно таких малоизученных, как фозиноприл.

Цель исследования: оценить антигипертензивный и вазопротективный эффекты фозиноприла у больных артериальной гипертензией с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Диагноз АГ устанавливался на основании общепринятых критериев [1, 2]. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет, имеющие артериальную гипертензию 2-й степени с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Не включались больные резистентной, в т. ч. стойкой, АГ тяжелой степени (САД > 180 мм рт. ст. и/или ДАД > 110 мм рт. ст.), вторичной АГ, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, перенесенным в течение последних 5 мес., сердечной недостаточностью выше III ФК, серьезными нарушениями ритма и проводимости, ангионевротическим отеком или другими выраженными аллергическими реакциями в анамнезе, а также острыми воспалительными и онкологическими заболеваниями.

Больным исходно и через 4 нед. лечения проведено полное клинико-инструментальное обследование, в т. ч. офисное измерение АД и ЧСС, суточное АД-мониторирование (СМАД) («BPLab МнСДП-2», Россия). По результатам СМАД анализировали среднее систолическое и диастолическое АД в дневные часы (срСАДд, срДАДд), ночные часы (срСАДн, срДАДн); вариабельность (Var) САД и ДАД в дневное (VarСАДд, VarДАДд) и ночное (VarСАДн, VarДАДн) время; величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД (ВУП САД, ВУП ДАД; СУП САД, СУП ДАД); индекс времени САД и ДАД в дневное (ИВСАДд, ИВДАДд) и в ночное (ИВСАДн, ИВДАДн) время; степень ночного снижения САД и ДАД (СНСАД, СНДАД), отражающую ночной ритм изменения АД по типу «dippers», «non-dippers», «night-peakers», «over-dippers». О степени эндотелиаль-

ной дисфункции судили на основании инструментальных и лабораторных методов. Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали с помощью пробы с реактивной гиперемией, возникающей в плечевой артерии после ее кратковременного пережатия, по методике D.S. Celermajer et al. Также определена суммарная концентрация нитрат- и нитрит-ионов (NO₂, NO₃) в сыворотке крови колориметрическим методом.

Перед включением в исследование больные подписывали информированное согласие на участие в нем.

Исходно все пациенты получали терапию различными ингибиторами АПФ (эналаприлом, периндоприлом, каптоприлом, рамиприлом), однако целевые уровни АД, согласно рекомендациям по АГ [1, 2], не были достигнуты, поэтому эти иАПФ у всех пациентов были отменены. Больные по необходимости продолжали прием назначенных ранее антиагрегантов, статинов, бета-адреноблокаторов, диуретика гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг/сут. Дозы препаратов в течение 4-недельного периода наблюдения за больными не менялись.

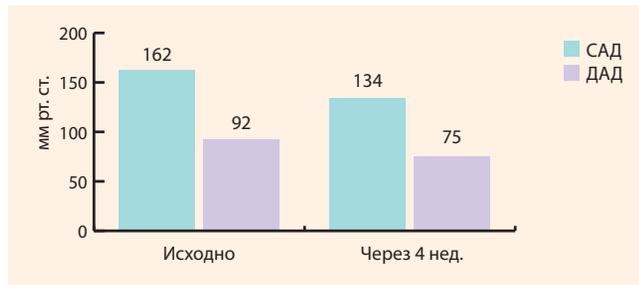
В качестве основного антигипертензивного препарата больным назначен ингибитор АПФ фозиноприл (Моноприл, ООО «ВАЛЕАНТ», Россия). Доза составила 20 мг/сут. В исследование включено 26 больных, из них женщин – 13 (50%), мужчин – 13 (50%), средний возраст которых составил $58,1 \pm 17,3$ года.

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы STATISTICA 7.0. Результаты представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее значение; sd – среднее квадратичное отклонение. Распределение вариант-изучаемых параметров было нормальным или близким к таковому, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Выборка пациентов была достаточной, чтобы иметь 80%-ный шанс обнаружения достоверной разности средних всех изучаемых параметров при 5%-ном уровне значимости ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент включения в исследование у пациентов систолическое АД (САД) составило $162,9 \pm 26,3$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $92,1 \pm 11,3$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – $71,8 \pm 5,9$ уд/мин. В результате лечения фозиноприлом произошло снижение САД до $134,2 \pm 18,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАД до $75,8 \pm 15,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) при его офисном измерении (рис. 1). Через 4 нед. лечения у 22 больных (85%) удалось достичь целевого уровня АД (меньше 140/90 мм рт. ст.). Суточное мониторирование АД показало достоверное снижение вариабельности САД и ДАД (табл.). В результате лечения количество больных с суточным типом АД «dipper» увеличилось на 10 человек. Из 25 больных, имевших утреннюю гипертонию, у 16 отмечено уменьшение величины утреннего подъема САД в среднем на 19,1% и ДАД на 15,3%. Уже через 4 нед. лечения фозиноприлом у 10 пациентов (38%) наблюдался суточный профиль САД «dippers», однако у 14 (54%) он сохранялся «non-dippers» и у 2 (8%) «night-peakers». Эти данные говорят о том, что только

Рисунок 1. Динамика САД и ДАД через 4 нед. лечения фозиноприлом (коэффициенты достоверности приведены в тексте)



длительная адекватная терапия артериальной гипертензии при условии высокой комплаентности больных к лечению позволит нормализовать суточный профиль АД и свести к минимуму все сердечно-сосудистые риски.

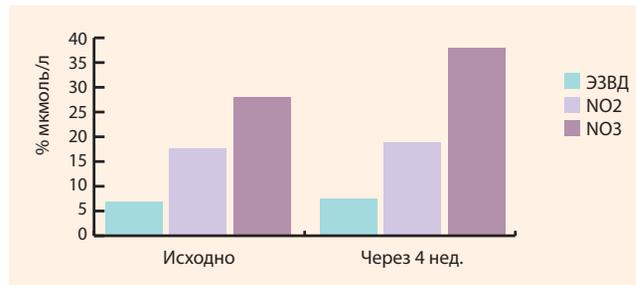
Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является одним из главных патогенетических механизмов возникновения и развития атеросклероза. В ее основе лежит нарушение физиологического соотношения эндогенных вазодилатирующих факторов (оксид азота, простаглицлин PGI₂, простагландин E₂, С-тип натрийуретического пептида и др.) и вазоконстрикторных (ангиотензин II, тромбоксан A₂, супероксид анион, эндотелин и др.) в сторону увеличения последних, что в конечном итоге обуславливает прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [1, 5]. Улучшение функции эндотелия является стратегически важным звеном патогенетического лечения больных АГ. Положительное влияние иАПФ оправдано не только с точки зрения профилактики таких кардиоваскулярных заболеваний, как атеросклероз, сердечная недостаточ-

Таблица. Динамика основных показателей СМАД через 4 нед. лечения фозиноприлом (n = 26)

Показатели СМАД (M ± sd)	Исходно	Через 4 нед.
срСАДд, мм рт. ст.	156,9 ± 7,9	135 ± 7,3*
срДАДд, мм рт. ст.	97,3 ± 7,1	85,7 ± 9,4*
срСАДн, мм рт. ст.	149,9 ± 6,5	130,3 ± 6,1*
срДАДн, мм рт. ст.	89,1 ± 6,5	79,2 ± 4,9*
ВарСАДд, мм рт. ст.	17,7 ± 0,7	14,2 ± 1,8
ВарСАДн, мм рт. ст.	16,8 ± 1,3	17,8 ± 1,1
ВарДАДд, мм рт. ст.	14,9 ± 1,2	12,1 ± 2,4*
ВарДАДн, мм рт. ст.	13,8 ± 1,7	13,7 ± 2,5
ИВ САДд, %	75,7 ± 7,7	65,1 ± 4,5*
ИВ ДАДд, %	67,3 ± 4,2	55,8 ± 4,8*
ИВ САДн, %	75,2 ± 3,9	41,1 ± 5,8*
ИВ ДАДн, %	65,7 ± 6,6	51,6 ± 5,9*

* p < 0,05 исходно и через 4 нед. лечения.

Рисунок 2. Динамика ЭЗВД, NO₂ и NO₃ через 4 нед. лечения фозиноприлом (коэффициенты достоверности приведены в тексте)



ность и сахарный диабет, в патогенезе которых участие ЭД абсолютно доказано, но и с точки зрения органопро- тективного влияния на сосудистый эндотелий как самостоятельную мишень при АГ. Известно, что в патогенезе АГ нарушение сосудодвигательной функции эндотелия связано с дисбалансом вазоактивных веществ, характеризующимся увеличением продукции вазоконстрикторов. Активация же ангиотензинпревращающего фермента, расположенного на поверхности эндотелиальной клетки, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза оксида азота и эндотелиального фактора гиперполяризации. Ангиотензин II способствует увеличению концентрации тканевого эндотелина-1 без увеличения его плазменного уровня, что происходит на этапе манифестации АГ. Крайне важно, что под влиянием ингибиторов АПФ происходит активация эндотелиальной NAD(P)H-оксидазы, которая продуцирует свободные радикалы супероксидных анионов, инактивирующие, в свою очередь, сосудисто-протективную эндотелиальную систему NO. Продукция окислительных радикалов и повышение окислительного стресса, разрушающего син- тетазу (NO), которая является ключевым ферментом, продуцирующим этот эндогенный фактор вазодилатации, является существенным механизмом, поддерживающим функционирование системы эндотелиальной синтетазы NO. Ингибиторы АПФ также способствуют повышению содержания брадикинина, который, в свою очередь, усиливает активность NO-синтетазы и поддерживает нормальное функционирование эндотелия. Таким образом, все ингибиторы АПФ, угнетая систему генерации свободных кислородных радикалов и повышая потенциал эндо- генного NO, обладают свойствами антиоксидантов [5]. Оксид азота играет важную роль в поддержании местного сосудистого гомеостаза, а восполнение его дефицита способствует восстановлению функции эндотелия. В итоге наблюдается увеличение просвета артериальных сосудов и повышение их эластических свойств [6].

В нашем исследовании исходно дилатационная реак- ция плечевой артерии была снижена у всех больных и составила в среднем 6,8 ± 1,9%. Уровень NO₂ был 18,1 ± 0,9 мкмоль/л, NO₃ – 28,8 ± 0,3 мкмоль/л. Через 4 нед. лече- ния ЭЗВД увеличилась до 7,5 ± 2,9% (p < 0,05). Уровень NO₂

составил $19,3 \pm 0,4$ мкмоль/л ($p = 0,07$), $NO_3 - 38,75 \pm 0,54$ мкмоль/л ($p < 0,05$) (рис. 2). Полученные нами данные об улучшении функции эндотелия уже через 4 нед. лечения иАПФ фозиноприлом у больных артериальной гипертензией, имеющих высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, крайне важны, т. к. в очередной раз подчеркивают выраженное органопротективное действие этого класса лекарственных препаратов. Однако о высокой органопротекции следует говорить только при условии четкого контроля АД и высокой приверженности больных к лечению [7, 8]. Для фозиноприла характерно меньшее количество побочных эффектов по сравнению с другими представителями этого класса лекарственных препаратов, в частности более редкое возникновение кашля, что позволяет рассчитывать на хорошую комплаентность пациентов к лечению. Двойной компенсаторный путь выведения позволит назначать этот препарат пациентам с нарушенной функцией почек [9–11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибитор АПФ фозиноприл у больных артериальной гипертензией с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений уже через 4 нед. лечения оказывает выраженный антигипертензивный эффект, а также улучшает функцию эндотелия.



ЛИТЕРАТУРА

- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/ehs151. *Journal of Hypertension*, 2013, 31(7): 1281–1357.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Разработаны экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник*, 2015, 1(10): 3–31.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Гипертоническая болезнь: от А.Л. Мясникова до наших дней. *Кардиологический вестник*, 2010, 5(1): 5–10.
- Ивлева А.Я., Сивкова Е.Б. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в превентивной терапии пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Справочник поликлинического врача*, 2009, 4: 15–18.
- Schachinger V, Britten MB, Zeithor AM. Prognostic impact of coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease. *Circulation*, 2000, 101: 1899–1906.
- Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.*, 2005 Jan, 23(1): 7–17.
- Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Моххамеди Л.Н. Изменение функции эндотелия у больных с артериальной гипертензией при различных формах фибрилляции предсердий. *Клиническая медицина*, 2014, 3: 43–46.
- Galatius-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C, Bie P, Haunso S, Kastrup J. Plasma endothelin in congestive heart failure: effect of the ACE inhibitor, fosinopril. *Cardiovasc Res*, 1996 Dec, 32(6): 1148–54.
- David D, Jallad N, Germino FW et al. A comparison of the cough profile of fosinopril and enalapril in hypertensive patients with history of ACE inhibitor-associated cough. *Am J Ther*, 1995, 2(10): 806–813.
- Germino FW, Lastra J, Pool P et al. Evaluation of the cough profile of fosinopril in hypertensive patients with ACE. *Curr. Ther. Res.*, 1993, 54(11): 469–475.
- Ford NF, Lasseter KC, van Harken DR et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of fosinopril and fosinoprilat in patients with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*, 1995 Feb, 35: 145–50.

Рег. уд.: П N012700/01 от 18.08.2010 г.

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

МОНОПРИЛ

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 мг, ТАБ. №28

- **Двойной путь выведения¹** – подходит пациентам с почечной и печеночной патологией
- **Высокий органопротективный эффект²**
- **иАПФ для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности¹**



Ключ к сердцу
пациента



RUS-CRD-MON-MON-02-2017-398

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

1. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2013

Производитель:

«Ай Си Эн Польша Жешув А.О.», Польша
Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ», Россия,
115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

VALEANT

реклама