

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

# БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Применение ИАПФ в лечении  
сердечно-сосудистых заболеваний в XXI веке.  
Почему выгодно предпочесть фозиноприл?



**Всероссийское научное общество кардиологов  
Библиотека кардиолога России**

# **БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

**РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

**Под редакцией академика РАМН Р.Г. Оганова, профессора И.Г. Фоминой**



Москва

Издательство «Литтерра»

2006

УДК 616.1  
ББК 54.101  
Б79

Серия «Библиотека кардиолога России» основана в 2006 году

**Авторы**

Оганов Р.Г., Фомина И.Г., Алесян Б.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Бокерия Л.А., Ветлужский А.В., Демин А.А., Замарян Н.В., Игнашов А.М., Лупанов В.П., Люсов В.А., Марцевич С.Ю., Махнач Г.К., Моисеев С.В., Мухин Н.А., Новикова Н.А., Перова Н.В., Поздняков Ю.М., Ревитшвили А.Ш., Ройтберг Г.Е., Соколова Л.А., Стаферов А.В., Струтынский А.В., Сулимов В.А., Сырцова М.В., Тарзиманова А.И., Тюрина Т.В., Фомин В.В., Хирманов В.Н., Шабалин А.В., Шабров А.В., Шальнова С.А.

**Болезни сердца: руководство для врачей** / Под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. — Б79 М.: Литтерра, 2006. — 1328 с.: ил. — (Серия «Библиотека кардиолога России»).

ISBN 5-98216-058-4

В руководстве представлены современные данные, касающиеся эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Книга открывает серию «Библиотека кардиолога России», содержащую свыше 15 изданий, готовящихся к выходу в свет в издательстве «Литтерра» в 2006–2008 гг.

*Издание предназначено для кардиологов и врачей других специальностей.*

УДК 616.1  
ББК 54.101

ISBN 5-98216-058-4

© Коллектив авторов, 2006  
© Оганов Р.Г., Фомина И.Г., научное редактирование, 2006  
© Оформление, оригинал-макет.  
ЗАО «Издательство «Литтерра», 2006

# Применение ИАПФ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в XXI веке. Почему выгодно предпочесть фозиноприл?

В.Ю. Мареев, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГУ РКНПК Росздрава, г. Москва

Впервые появившиеся в клинической практике в середине 70-х годов XX в. ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (первым был препарат каптоприл) остаются самым большим достижением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в последнюю четверть XX в. За прошедшие 30 лет они были названы и «краеугольным камнем лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Е. Braunwald, 1991), и «золотым стандартом терапии» (J. Cohn, 1998), и даже последний период в лечении ХСН определен как «эра ингибиторов АПФ» (M. Packer, 1995). **В настоящее время наиболее изученные ингибиторы АПФ имеют четыре основных показания к применению: ХСН, артериальная гипертония, острый инфаркт миокарда и диабетическая нефропатия.**

В чем же физиологический смысл применения ингибиторов АПФ (рис. 1)? Как видно, препараты этого класса блокируют активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), или кинина-

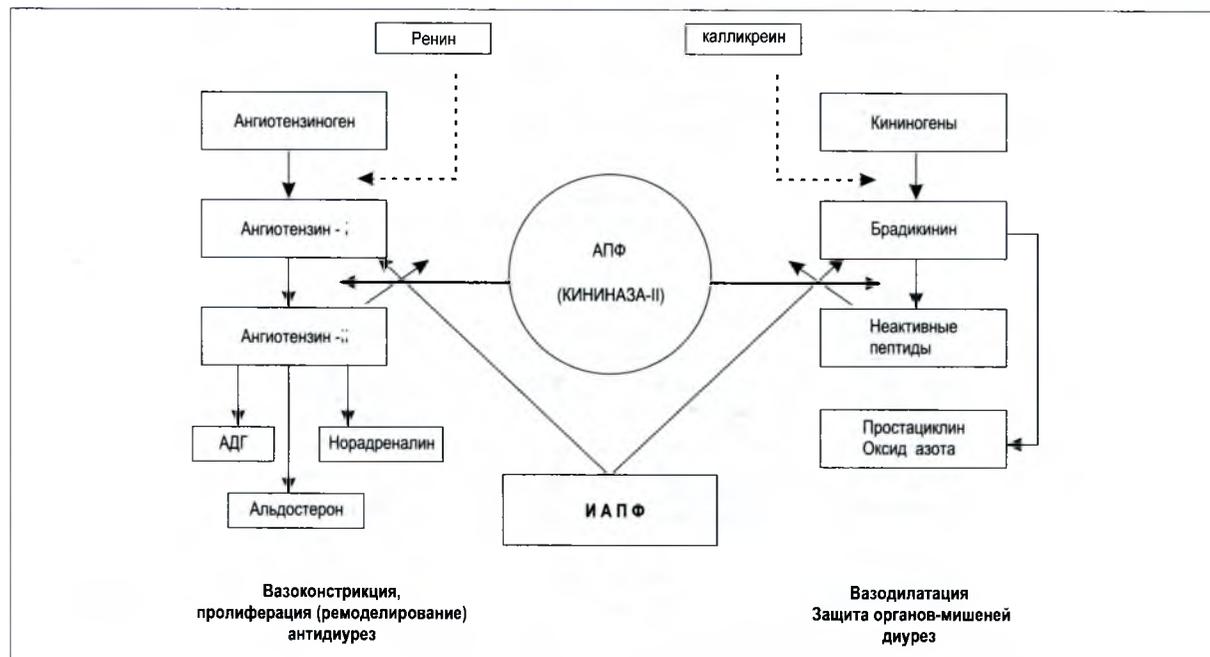


Рис. 1. Роль АПФ (кининазы II) в нейрогормональной регуляции при АГ и ХСН и механизм действия ИАПФ

зы II. В итоге нарушается образование ангиотензина II и одновременно до неактивных пептидов брадикинин разрушается.

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, стимулятором пролиферации клеток и, кроме того, способствует активации других нейрогормональных систем, таких как альдостерон и катехоламины, а также вазопрессин (или антидиуретический гормон – АДГ). Поэтому ингибиторы АПФ обладают вазодилатирующим, диуретическим, антиахикардитическим эффектами и позволяют уменьшать пролиферацию клеток в органах-мишенях.

Еще больше их вазодилатирующий и диуретический эффекты увеличиваются в связи с блокадой разрушения брадикинина, который стимулирует синтез вазодилатирующих и почечных простаноидов. Повышение содержания брадикинина как в плазме, так и локально, в органах и тканях организма, блокирует процессы ремоделирования, необратимых изменений, происходящих при ХСН в миокарде, почках, гладкой мускулатуре сосудов.

Уникальность ингибиторов АПФ состоит в том, что они имеют два уровня эффекта:

- немедленный, связанный с блокадой циркулирующих нейрогормонов;
- отсроченный, связанный с постепенной блокадой локальных (тканевых) нейрогормонов.

Первые эффекты ИАПФ, связанные с блокадой циркулирующих нейрогормонов, наблюдаются сразу после приема первой дозы и заключаются в системной вазодилатации, диуретическом действии и слабом отрицательном хронотропном и антиаритмическом действии. Как правило, больные с ХСН отмечают быстрое уменьшение одышки и застойных явлений, но нередко при этом регистрируется избыточное снижение АД. Влияние на циркулирующую РААС преобладает в действии ИАПФ в первые две недели терапии, после чего начинают проявляться долгосрочные эффекты ИАПФ, связанные с блокадой локальных нейрогормональных систем.

Второй (из перечисленных, но отнюдь не по значению) механизмов действия – влияние на локальные (тканевые) нейрогормоны. Именно это действие определяет особую эффективность ингибиторов АПФ: не только улучшает клиническое состояние пациентов, но и защищает органы-мишени (сердце, почки, мозг, периферические сосуды, скелетную мускулатуру) от необратимых изменений, происходящих при прогрессировании заболеваний (рис. 2). Хочется еще раз подчеркнуть двойной механизм действия этого класса лекарств – не только блокаду образование вазоконстрикторных, антидиуретических и вызывающих пролиферацию нейрогормонов (в основном ангиотензина II), но и одновременную активацию защитных, вазодилатирующих, диуретических и антипролиферативных нейрогормонов (прежде всего брадикинина). В отличие от

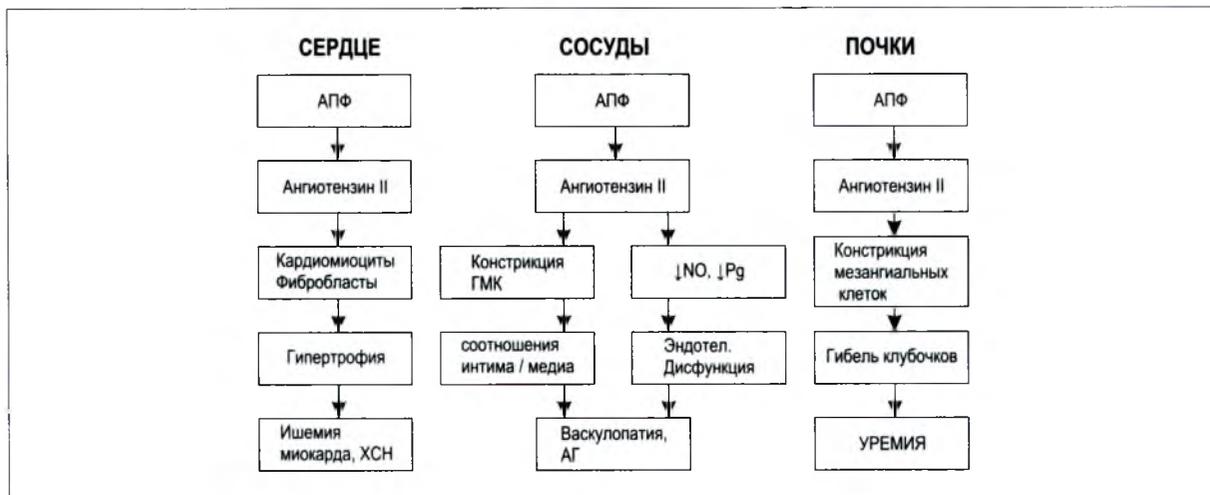
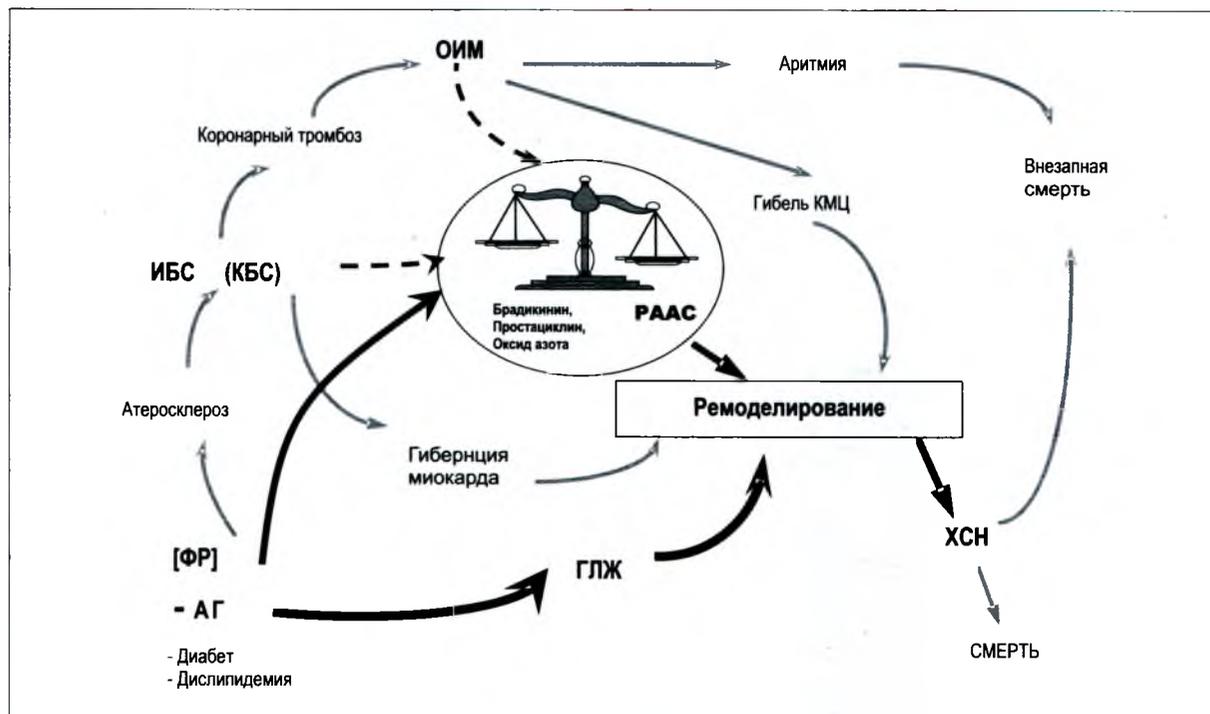


Рис. 2. Системность поражения органов-мишеней при активации РААС

раннего периода в 90-е годы брадикининовому механизму придается крайне важное значение в органопротекторном действии ИАПФ. Этим ИАПФ отличаются и нередко превосходят другие блокаторы активности РААС, а именно антагонисты рецепторов к ангиотензину II и антагонисты альдостерона.

Как видно из *рис. 3*, дисбаланс нейrogормонов с преобладанием активности РААС и ослаблением защитных функций калликреин-кининовой системы и эндотелиальных факторов (оксида азота) наблюдается на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, начиная с самых ранних этапов, характеризующихся появлением факторов риска (ФР). Таким образом, **ИАПФ не только улучшают клиническое состояние больных с АГ, ИБС, перенесенным инфарктом миокарда, при сахарном диабете, но и замедляют (останавливают) прогрессирование болезни и обладают профилактическим действием.**



*Рис. 3.* Сердечно-сосудистый континуум: взгляд начала XXI в.

В связи с наличием в клинической практике разных ИАПФ (в России зарегистрировано 12 оригинальных молекул разных препаратов этого класса) возникает вопрос о выборе оптимального препарата. «Идеальный» ИАПФ должен сочетать в себе высокую, доказанную в клинических исследованиях эффективность и максимальную безопасность, минимум побочных эффектов, которых не лишены все активные лекарства, в том числе и ИАПФ.

Безусловно, на выбор оптимального ИАПФ влияют самые разные факторы, в частности, привычка и вера врача, степень тяжести больного, индивидуальная переносимость и т.п., однако можно ориентироваться и на реальные фармакокинетические, фармакодинамические и клинические преимущества отдельных представителей класса ИАПФ.

Фозиноприл обладает следующими достоинствами.

**Двойной взаимокомпенсирующий путь выведения из организма** почками и печенью в соотношении 50 : 50. Как видно из *рис. 4*, при внутривенном введении фозиноприлата, активного вещества фозиноприла, его выведение почками и через желудочно-кишечный тракт у здоровых лиц одинаковое. По мере прогрессирования почечной недостаточности параллельно снижается выведение метаболитов фо-

зиноприла с мочой, но увеличивается экскреция с желчью (рис. 4 а). В итоге применение фозиноприла безопасно для больных с нарушенной функцией почек. Даже при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин концентрация фозиноприла достоверно не увеличивается, что делает этот препарат средством выбора при клинических состояниях, чреватых ухудшением функции почек:

- при тяжелой артериальной гипертонии;
- при сопутствующем сахарном диабете;
- при метаболическом синдроме;
- у пожилых больных, у которых дозу фозиноприла нет необходимости адаптировать и снижать.

Здесь же важное практическое преимущество фозиноприла перед другими препаратами этого класса — нет необходимости контролировать и оценивать функцию почек при его назначении. Это делает фозиноприл оптимальным препаратом для лечения амбулаторных пациентов как при его назначении, так и при увеличении дозировок.

На рис. 4 б показана динамика выделения фозиноприла в норме и при нарушении функции печени. При алкогольном и особенно билиарном циррозе печени способность к метаболизму фозиноприла снижается, однако одновременно увеличивается скорость его экскреции с мочой. Таким образом, и при печеночной недостаточности применение фозиноприла оказывается безопасным.

**Высокая безопасность.** Как известно, двумя основными побочными эффектами, которые «докучают» врачам и пациентам наряду с ухудшением функции почек, являются **кашель и гипотония первой дозы**, особенно у больных, перенесших острый инфаркт миокарда и имеющих симптомы ХСН.

В двойном слепом прямом сравнительном исследовании с эналаприлом было показано достоверное более редкое возникновение кашля при назначении фозиноприла (рис. 5). В это исследование было включено 179 больных, уже остановивших прием ИАПФ из-за развития кашля. Как видно, попытка возобновления лечения была гораздо более успешной при выборе фозиноприла. Повторное развитие кашля при назначении наблюдалось более чем вдвое реже по сравнению с группой, принимавшей эналаприл. Да и общее число побочных реакций было более редким при назначении фозиноприла.

В другом двойном слепом исследовании проводилось прямое сравнение одинаковых дозировок фозиноприла и эналаприла (5–20 мг однократно в сутки) при лечении больных с ХСН. Как видно из рис. 6, переносимость фозиноприла оказалась гораздо более высокой. Число пациентов с гипотонией первой дозы было в четыре раза меньше, чем на терапии эналаприлом. Кроме того, в этом

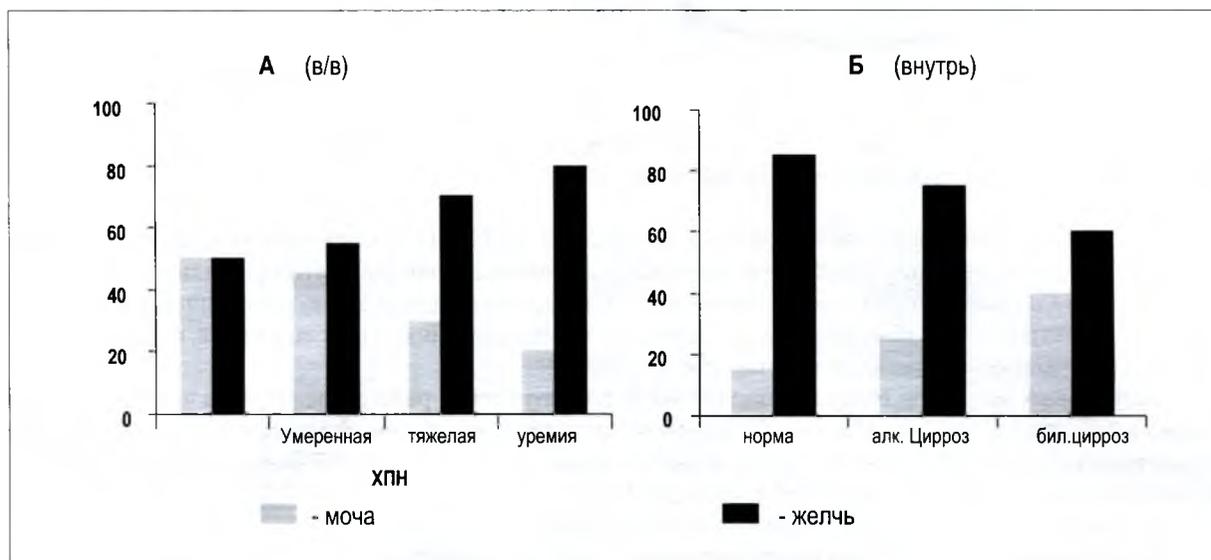


Рис. 4. Перераспределение выведения фозиноприлата в зависимости от выраженности почечной (а) или печеночной (б) недостаточности

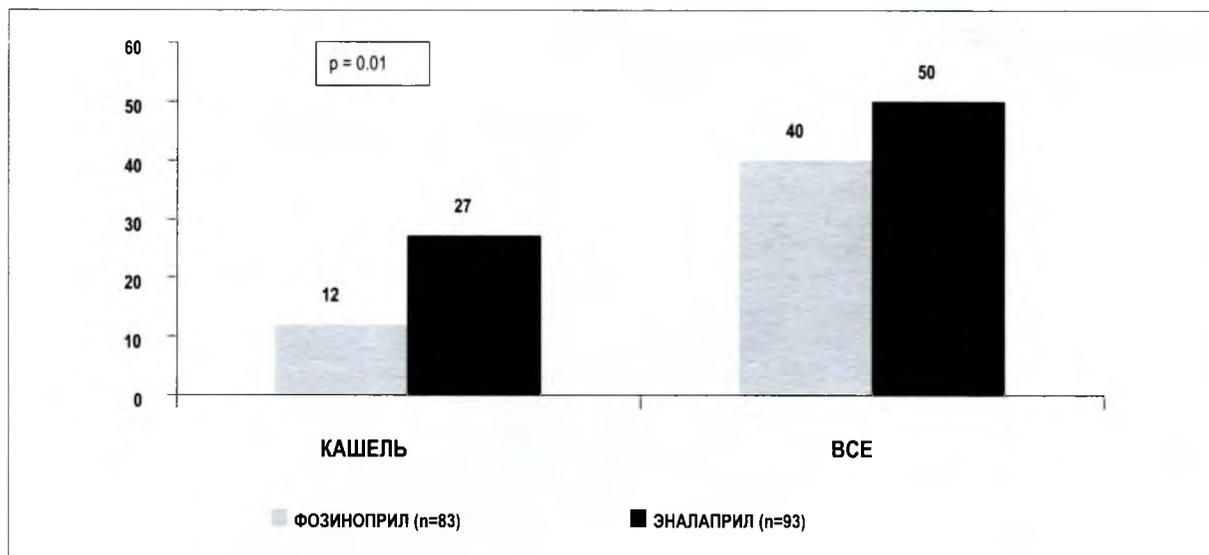


Рис. 5. Побочные эффекты терапии ИАПФ в сравнительном контролируемом исследовании по лечению больных АГ

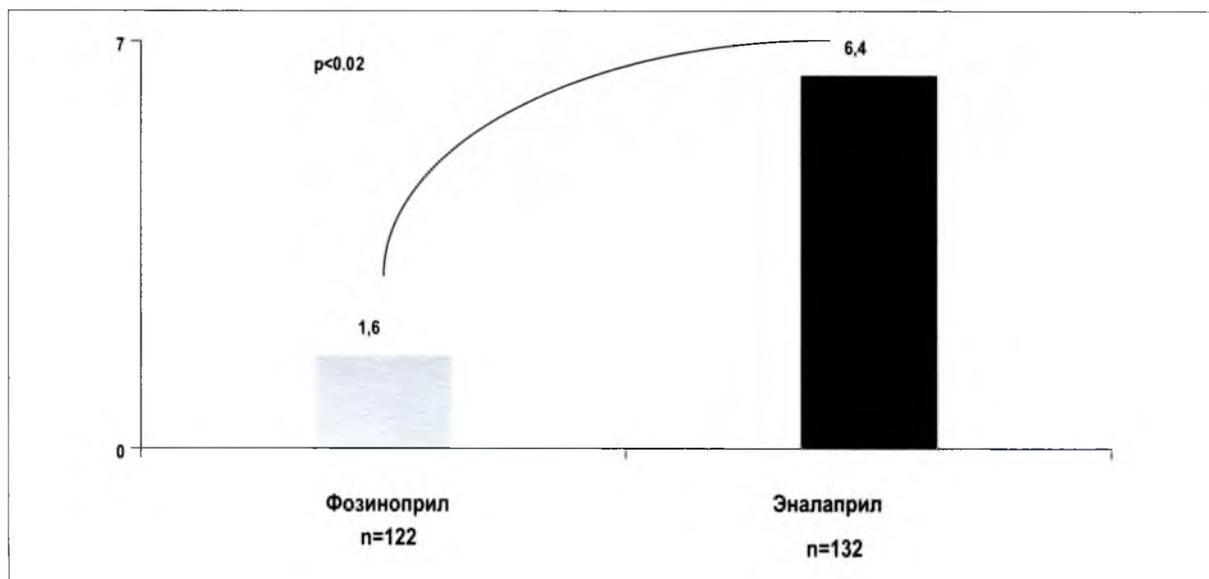


Рис. 6. Частота симптомных ортостатических гипотензий у больных с ХСН при лечении фозиноприлом и эналаприлом

исследовании было показано, что и степень снижения риска комбинированной конечной точки (смерть плюс обострение декомпенсации) была достоверно большим при применении фозиноприла.

**Высокая эффективность.** Высокая эффективность фозиноприла была подтверждена во многих исследованиях как при АГ (FISH, FLIGHT, ФЛАГ, ФАГОТ), после перенесенного инфаркта миокарда (FAMIS), при ХСН (FEST, исследование без применения гликозидов, сравнительное исследование с эналаприлом, ФАСОН), так и при сахарном диабете (FACET). Рекордная липофильность фозиноприла, позволяющая хорошо проникать в ткани, способность влиять на уровень вазоконстрикторных субстанций (эндотелина), позволяет достигать прекрасных органопротекторных эф-

фектов. В результате появляются дополнительные эффекты фозиноприла, в известной степени отличающие этот препарат от других ИАПФ. Например, в исследовании FYLLIS была доказана способность фозиноприла достоверно замедлять развитие атеросклероза сонных артерий и предотвращать увеличение соотношения интима/медиа стенки сонных артерий. Это открывает перспективы к применению этого ИАПФ в лечении больных с атеросклерозом и может помочь в предотвращении риска мозгового инсульта у лиц с АГ и поражением сонных артерий.

Особый интерес представляет исследование PREVENT-IT, в котором фозиноприл использовался в качестве средства первичной профилактики у лиц с микроальбуминурией (МАУ) и риском сердечно-сосудистых заболеваний. И в этом случае применение фозиноприла в течение 4 лет у пациентов с МАУ > 50 мг/24 ч приводило к достоверному снижению риска мозгового инсульта и комбинированной точки, включавшей сумму смертей и госпитализаций в связи с ухудшением состояния.

Таким образом, ИАПФ и в XXI в. остаются одними из наиболее эффективных средств лечения больных с сердечно-сосудистой патологией. Более того, количество показаний к применению этого класса лекарств растет. Обоснованный выбор в пользу одного из наиболее эффективных и самых безопасных препаратов этого класса — фозиноприла позволит успешно как лечить самых тяжелых пациентов (пожилых, с сахарным диабетом, нарушенной функцией почек), так и предотвращать развитие сердечно-сосудистой патологии у лиц с множественными факторами риска.

Всегда  
есть выход!



# Фозикард® (фозиноприл)

- Двойной компенсаторный путь выведения
- Высокая органопротекция
- Уникальный профиль безопасности
- Уменьшение риска смерти при артериальной гипертензии
- Замедление прогрессирования сердечной недостаточности



Москва, Трубная ул. 17/4, стр. 2  
Тел.: (495) 232-40-90, факс.: (495) 232-40-91  
E-mail: [marketing@actavis.ru](mailto:marketing@actavis.ru), [www.actavis.ru](http://www.actavis.ru)

**actavis**  
creating value in pharmaceuticals

## Библиотека кардиолога России:

- Болезни сердца
- Доказательная медицина в кардиологии
- Артериальные гипертензии
- Хроническая сердечная недостаточность
- Острая сердечная недостаточность
- Фибрилляция предсердий
- Ишемическая болезнь сердца
- Острый инфаркт миокарда
- Инфекционный эндокардит
- Антифосфолипидный синдром
- Метаболический синдром
- Хроническое легочное сердце
- Протрузия митрального клапана
- Ишемическая болезнь почек
- Кардиомиопатии
- ДВС-синдром
- Пороки сердца
- Сифилитическое поражение сердца и сосудов

