

О.Д. ОСТРОУМОВА¹, д.м.н., профессор, М.Л. МАКСИМОВ², д.м.н., профессор, О.В. ДРАЛОВА², к.м.н., А.С. ЕРМОЛАЕВА², аспирантка

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ВЫБОР ИНГИБИТОРА АПФ

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В настоящее время ингибиторы АПФ считаются золотым стандартом в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на большое количество так называемых класс-специфических эффектов, препараты внутри группы отличаются между собой по фармакокинетическим характеристикам, что обуславливает и их различия в клинических эффектах. Статья посвящена выбору оптимального препарата из группы иАПФ в клинической практике.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ингибиторы АПФ, фозиноприл

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), по данным российских фармакоэпидемиологических исследований, являются самым назначаемым классом препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний – артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и т. д., поскольку в патогенезе этих состояний важную роль играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1].

К группе ингибиторов АПФ относят каптоприл, эналаприл, периндоприл, рамиприл, беназеприл, цилазаприл, квинаприл, лизиноприл, фозиноприл, спираприл, трандолаприл и др.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ

Ренин взаимодействует с α_2 -глобулином (ангиотензиногеном) с образованием слабоактивного декапептида ангиотензина I. Последний под влиянием АПФ превращается в октапептид ангиотензин II. Ангиотензин II оказывает выраженное сосудосуживающее действие, а также стимулирует секрецию альдостерона и способствует задержке натрия в организме, увеличению объема циркулирующей крови и калийурезу. Кроме того, АПФ усиливает разрушение брадикинина (вазодилатирующее вещество), участвует в биохимических превращениях нейропептидов (мет-энкефалина, нейротензина). В норме активации прессорных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой), вызывающих вазоконстрикцию, противостоит действие депрессорной системы (калликреин-кининовой, центральное звено – брадикинин), вызывающей вазодилатацию. АПФ участвует в работе обеих систем: и вазодилатирующей, и вазоконстрикторной. При различных заболеваниях, в т. ч. АГ, ХСН, нормальная регуляция нарушается и преобладают эффекты прессорных систем [1].

В различных органах и тканях выявлена тканевая РААС. АПФ содержится в крови (плазменное звено РААС) и многих

клетках, в частности эндотелиальных, нервных (в т. ч. в головном мозге), сердце, эпителии почечных канальцев, семенных придатков и др. (тканевая РААС). Действие тканевой и плазменной РААС различается: плазменная РААС активируется быстро, но оказывает кратковременные эффекты. Активность тканевых РААС нарастает постепенно, однако сохраняется долговременно. Считается, что до 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани и всего 10% – на плазму [1]. Ангиотензин II, который может образовываться в результате деятельности как тканевой, так и плазменной РААС (см. ниже), свой вазоконстрикторный эффект осуществляет через несколько механизмов [1]:

- прямое воздействие на рецепторы к ангиотензину,
- усиление выделения норадреналина из симпатических нервных окончаний,
- усиление выделения эндотелиальными клетками еще одного мощного вазоконстриктора – эндотелина-1,
- увеличение входа в клетку свободного кальция.

■ Ингибиторы АПФ вызывают повышение содержания в плазме крови ренина и снижение концентрации ангиотензина II, а также препятствуют разрушению брадикинина и уменьшают выделение альдостерона. В результате ослабляются вазопрессорный, антидиуретический и антинатрийуретический эффекты ангиотензина II, усиливается сосудорасширяющее и натрийуретическое действие брадикинина

Тканевое звено РААС ответственно за развитие органных поражений. Так, ангиотензин II, синтезирующийся в миокарде, активирует протоонкогены и стимулирует гипертрофию и фиброз мышечных волокон. Кроме того, он активирует локальный синтез норадреналина. Аналогичные изменения наблюдаются в гладкой мускулатуре периферических сосудов и приводят к ее гипертрофии.

Степень сродства (аффинности) различных ингибиторов АПФ как к тканевому, так и к плазменному АПФ различна. Преимущества имеют иАПФ, обладающие высоким срод-

ством к обоим АПФ, особенно к тканевому (поскольку именно тканевой АПФ определяет развитие органных поражений), например периндоприл, рамиприл [1]. Кроме того, только иАПФ, обладающие высоким сродством к тканевому АПФ, в настоящее время имеют доказанное антиишемическое действие и назначаются больным с ИБС.

Ингибиторы АПФ препятствуют многогранному вазоконстрикторному эффекту ангиотензина II. Они вызывают повышение содержания в плазме крови ренина и снижение концентрации ангиотензина II, а также препятствуют разрушению брадикинина, уменьшают выделение альдостерона. В результате ослабляются вазопрессорный, антидиуретический и антинатрийуретический эффекты ангиотензина II, усиливается сосудорасширяющее и натрийуретическое действие брадикинина. Имеются данные о том, что ингибиторы АПФ активируют простагландины сосудистой стенки и самостоятельно оказывают вазодилатирующее действие. Препараты этой группы вызывают уменьшение тонуса сосудов, главным образом артериол, вследствие чего снижается артериальное давление (АД), общее периферическое сопротивление (ОПСС) и, соответственно, постнагрузка. Снижение содержания альдостерона приводит к уменьшению концентрации натрия и задержке калия (особенно при применении препаратов в больших дозах). В отличие от многих других вазодилаторов, ингибиторы АПФ, как правило, не вызывают рефлекторную тахикардию. Одновременно происходит увеличение концентрации брадикинина (активный вазодилатор). В результате сложного механизма сосудорасширяющего действия ингибиторы АПФ расширяют и венозные сосуды, в связи с чем уменьшают возврат крови к сердцу (преднагрузка) и давление в малом круге кровообращения. На фоне применения ингибиторов АПФ у пациентов с АГ и нормальной функцией почек практически не изменяется или иногда увеличивается почечный кровоток и клубочковая фильтрация [1].

В настоящее время известно около 20 иАПФ, которые подразделяются на четыре группы согласно их химической структуре:

- 1) содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зофеноприл и др.);
- 2) содержащие карбоксиалкильную группу – карбоксиалкилдипептиды (лизиноприл, эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл);
- 3) содержащие фосфильную группу – фозиноприл (Моноприл);
- 4) содержащие гидроксамоновую группу (идраприл) [1].

Также на основе растворимости и метаболизма иАПФ разделяют на следующие группы:

I. Липофильные – активные иАПФ, которые в печени подвергаются биотрансформации. Активные и неактивные метаболиты иАПФ выводятся из организма путем почечной экскреции (каптоприл, алацеприл, альтиоприл, фозиноприл – Моноприл). Основные отличия фозиноприла от других иАПФ – двойной путь выведения через почки и через печень и высокая липофильность, что дает возможность препарату проникать в клетки и действовать на тканевую РААС.

Рег. Удостоверение П N012700/01 от 18.08.2010

ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

МОНОПРИЛ®

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 МГ, ТАБ. №28

- **Двойной путь выведения¹**
подходит пациентам с почечной и печеночной патологией
- **Высокий органопротективный эффект²**
- **Низкая частота возникновения сухого кашля при применении фозиноприла^{2,3}**
приверженность пациентов к терапии



*Ключ к сердцу
пациента*



MON-0704-RU-284

1. Более подробная информация в инструкции по медицинскому применению
2. Место фозиноприла в лечении сердечно-сосудистой патологии, профессор О.А. Цветкова, ММА имени И.М. Сеченова, Русский медицинский журнал, Кардиология; ТОМ 16; № 3; 2008; стр. 1-4
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2010

Производитель:
Бристол-Майерс Сквибб, С.р.Л., Италия.
Владелец Рег. удостоверения:
ООО ВАЛЕАНТ,
г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

VALEANT

II. Гидрофильные – активные иАПФ не метаболизируются, циркулируют в организме вне связи с белками плазмы и выводятся почками в неизмененном виде (лизиноприл).

III. Пролекарства – неактивные иАПФ после метаболической трансформации (гидролиза) в печени и других тканях становятся активными в форме диацидных метаболитов, выводятся через почки, желчь и кал (фозиноприл, трандолаприл, спираприл). Кроме того, в группе иАПФ выделяют: А – активные лекарственные формы (каптоприл, лизиноприл); Б – пролекарства, которые после всасывания в желудочно-кишечном тракте, подвергаясь гидролизу в печени под действием цитохромной системы CYP450 до диацидных метаболитов, становятся активными (например, фозиноприл > фозиноприлат). Высокий индекс липофильности фозиноприлата позволяет в значительной степени подавлять эффекты тканевой формы АПФ, замедлять процессы патологического ремоделирования в органах-мишенях и снижать частоту побочных эффектов (кашель) [1]. По продолжительности антигипертензивного действия иАПФ принято классифицировать следующим образом:

- а) препараты короткого действия, которые необходимо назначать 2–3 раза в сутки (каптоприл);
- б) препараты пролонгированного действия, которые обеспечивают круглосуточный контроль уровня АД при приеме 1–2 раза в сутки (фозиноприл (Моноприл), лизиноприл, рамиприл, периндоприл и др.).

Все иАПФ обладают кардио-, вазо-, нефропротективными и положительными метаболическими эффектами [1, 2]:

1. Кардиопротективные эффекты – уменьшение объема и массы левого желудочка, объема левого предсердия, замедление ремоделирования левого желудочка и др.

2. Вазопротективные эффекты – прямое антиатерогенное влияние, антипролиферативное действие, восстановление и улучшение эндотелиальной функции, антитромботический эффект, усиление эндогенного фибринолиза и др.

3. Нефропротективные эффекты – снижение внутриклубочковой гипертензии, увеличение скорости клубочковой фильтрации, увеличение натрийуреза и уменьшение калийуреза, уменьшение протеинурии, увеличение диуреза (снижение ОЦК).

4. Метаболические эффекты – усиление распада липопротеидов очень низкой плотности и снижение синтеза триглицеридов (ТГ), усиление синтеза ХС ЛПВП, повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину и усиление потребления глюкозы.

Благодаря многопрофильности действия иАПФ являются золотым стандартом в терапии сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2].

Среди многих иАПФ перед практическим врачом встает вопрос выбора препарата внутри группы. Несмотря на большое количество т. н. класс-эффектов, препараты внутри группы все-таки отличаются между собой по фармакокинетическим характеристикам, что обуславливает и их различия в клинических эффектах.

Так, например, фозиноприл выводится из организма в равной степени почками и через печень. При АГ у пациен-

тов с нормальной функцией почек и печени T1/2 фозиноприлата составляет около 11,5 ч. При сердечной недостаточности T1/2 составляет 14 ч. У пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 80 мл/мин/1,73 м²) общий клиренс фозиноприлата из организма примерно вдвое ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. В то же время всасывание, биодоступность и связывание с белками заметно не изменены. Сниженное выведение почками компенсируется повышенным выведением печенью (вследствие двойного сбалансированного пути выведения). Умеренное увеличение значений AUC в плазме крови (менее чем вдвое по сравнению с нормой) наблюдалось у больных с почечной недостаточностью различной степени, включая почечную недостаточность в терминальной стадии (клиренс креатинина < 10 мл/мин/1,73 м²). Клиренс фозиноприлата при гемодиализе и перитонеальном диализе в среднем составляет 2 и 7% (по отношению к значениям клиренса мочевины) соответственно.

■ Степень сродства различных ингибиторов АПФ как к тканевому, так и к плазменному АПФ различна. Только иАПФ, обладающие высоким сродством к тканевому АПФ, в настоящее время имеют доказанное антиишемическое действие и назначаются больным с ИБС

С другой стороны, у пациентов с нарушениями функции печени (при алкогольном или билиарном циррозе) возможно уменьшение скорости гидролиза фозиноприла без существенных изменений его степени. Общий клиренс фозиноприлата из организма таких пациентов примерно вдвое ниже, чем у пациентов с нормальной функцией печени.

В этой связи, поскольку выведение фозиноприла из организма осуществляется двумя путями, обычно не требуется снижение дозы Моноприла при лечении артериальной гипертензии и сердечной недостаточности у пациентов с нарушениями функции почек или печени.

В отличие от других иАПФ (каптоприла, эналаприла, лизиноприла и др.), которые выводятся из организма преимущественно почками, для фозиноприла характерны два основных пути элиминации – почечный и печеночный (с желчью) в соотношении 1 : 1. Причем при снижении функции почек увеличивается выведение активного метаболита с желчью, и наоборот: при печеночной недостаточности возрастает его экскреция с мочой [33–36]. Это делает препарат наиболее эффективным у пожилых, а также у пациентов с патологией печени и почек.

Нарушения функции почек часто имеют место у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: АГ, особенно в сочетании с сахарным диабетом (СД), сердечной недостаточностью и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривают в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний, что вполне

соответствует утвердившейся концепции кардиоренальных взаимоотношений [3–5]. Нарушения функции почек являются важным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Сердечно-сосудистая смертность в 10–30 раз выше у пациентов, находящихся на гемодиализе, чем в общей популяции. Результаты эпидемиологических и популяционных исследований свидетельствуют о том, что даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых событий и смерти, а также повторных событий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. Поэтому имеющееся положительное нефропротективное влияние фозиноприла крайне важно в кардиологической и общетерапевтической практике.

Применение фозиноприла – длительно действующего иАПФ, характеризующегося взаимно компенсирующимися путями экскреции с мочой и желчью, – сопряжено с минимальным риском кумуляции при хронической почечной недостаточности, в т. ч. выраженной (клиренс эндогенного креатинина < 30 мл/мин). Аргументом в пользу выбора именно этого препарата у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, АГ, ХСН) с исходными гиперкреатинемией и/или снижением СКФ является установленный в клинических исследованиях минимальный по сравнению с другими иАПФ риск нарастания сывороточных концентраций креатинина и калия. Так, у пожилых больных с изолированной систолической АГ (исследование FOPS), у которых вероятность провокации ухудшения функции почек иАПФ максимальна, применение фозиноприла не было сопряжено с появлением признаков почечной недостаточности [7]. В этом исследовании фозиноприл в течение 12 нед. принимали 757 больных с систоло-диастолической (диастолическое артериальное давление (ДАД) 95–110 мм рт. ст.) или изолированной систолической (систолическое артериальное давление (САД) 160–219 мм рт. ст.) АГ в дозе 20 мг/сут. При недостаточной эффективности через 6 нед. добавляли 12,5 мг/сут хлорталидона. У 70% больных нормализации уровня АД удалось достичь при монотерапии, у 30% потребовалось дополнительное назначение диуретика. Как моно-, так и комбинированная терапия хорошо переносилась больными, в т. ч. пожилыми и пациентами со сниженной функцией почек [7].

Безопасность фозиноприла с точки зрения влияния на функцию почек установлена и в крупных отечественных контролируемых исследованиях (проект «Три Ф») Этот проект объединил результаты 3 российских программ оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с АГ и ХСН (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ), в которых в общей сложности приняли участие 8 720 амбулаторных больных с АГ и ХСН [8]. Побочные эффекты, обусловленные фозиноприлом, минимальны у любых больных и не зависят от состояния функции почек и уровня креатинина [9, 10].

Особое значение имеют результаты исследований ФЛАГ, ФАСОН и ФАГОТ, т. к. они были проведены в условиях реальной российской клинической практики.

В исследование включались больные АГ 1-й и 2-й степени. Критерии включения в программу: возраст старше 18

лет; систолическое АД 140–179 мм рт. ст. и/или диастолическое АД 90–109 мм рт. ст.; отсутствие гипотензивной терапии в течение не менее 2 нед.; информированное согласие больного [11]. Критериями исключения из исследования были: симптоматическая (вторичная) АГ, недавний (менее 3 мес.) инфаркт миокарда или инсульт; клинически выраженная ИБС, требующая назначения β-блокаторов или антагонистов кальция; наличие заболеваний соединительной ткани; выраженные нарушения функции печени или почек, азотемия; гиперкалиемия, состояние после пересадки почки; первичный гиперальдостеронизм; стеноз устья аорты; наследственный отек Квинке; беременность; лактация; детский возраст; гиперчувствительность к фозиноприлу или другим ингибиторам АПФ. Исследование было проспективное, не сравнительное, открытое. Работа проходила в 16 регионах России, набор и наблюдение за больными осуществляли 376 врачей. Фозиноприл в виде монотерапии, а также в сочетании с гидрохлоротиазидом позволяет эффективно контролировать АД у 88,8% таких больных (в среднем АД снизилось с 162,8/98,7 до 134,2/82,5 мм рт. ст.). Данный режим терапии отличался хорошей переносимостью и высокой безопасностью (побочные явления у 8,3% больных с отменой препаратов в 5,2% случаев) [11]. Результаты исследования ФЛАГ позволяют рекомендовать данную схему лечения многим больным с АГ, в т. ч. с нарушением функции печени.

В исследовании ФАГОТ основную группу составили 1 777 больных, которые получали фозиноприл в дозе 10–20 мг/сут с присоединением при необходимости гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг (802 больных) [12]. Группу сравнения составили 819 больных, из которых 81% больных получали β-адреноблокаторы, 56% – диуретики и 33% – антагонисты кальция. Согласно полученным данным, фозиноприл в качестве монотерапии был эффективен более чем у 50% больных. Целевое АД в основной группе было достигнуто у 67,8% пациентов. При этом отмечено, что эффективность лечения АГ под влиянием фозиноприла не отличается у пациентов в зависимости от возраста и превосходит терапию β-адреноблокаторами и диуретиками [12].

■ Благодаря многопрофильности действия ингибиторы АПФ являются золотым стандартом в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Программа ФАСОН была проведена в 2001 г., в ней приняло участие около 296 врачей, было включено 1 973 пациента [13]. Критерии включения в программу ФАСОН были следующие: наличие ХСН вследствие хронической ИБС, постинфарктного кардиосклероза, дилатационной кардиомиопатии, миокардита, гипертонического сердца; также исходный уровень систолического АД не ниже 100 мм рт. ст.; больной ранее не принимал ингибитор АПФ или после последнего приема прошло не менее двух недель. Всего в программу было включено 1 973 больных, однако в финаль-

ный анализ были включены данные 1 445 пациентов, полностью отвечавших протоколу исследования. Среди них было 803 (55,6%) мужчины, средний возраст 62,9 года и 642 (44,4%) женщины, средний возраст 61,4 года. Причиной ХСН была ИБС у 57,7% пациентов, причем 76,7% из них перенесли в прошлом ОИМ, у 35,1% гипертоническое сердце и у 7,2% кардиомиопатии и миокардиты. Только 52,3% пациентов регулярно наблюдались и лечились, 45,6% делали это нерегулярно и 1,9% не лечились вовсе. Всем больным был назначен фозиноприл (Моноприл), дозу фозиноприла титровали, начиная с 5 мг, при стремлении достичь целевой дозировки – 20 мг/сут. Средняя доза фозиноприла в исследовании составила 14,7 мг. В программе ФАСОН средняя дистанция 6-минутной ходьбы исходно составила около 296 м, а после 3 мес. лечения Моноприлом увеличилась до 376 м, т. е. толерантность к физической нагрузке увеличилась на 27% [13].

■ В отличие от других ингибиторов АПФ (каптоприла, эналаприла, лизиноприла и др.), которые выводятся из организма преимущественно почками, для фозиноприла характерны два основных пути элиминации – почечный и печеночный (с желчью) в соотношении 1 : 1. При снижении функции почек увеличивается выведение активного метаболита с желчью, и наоборот – при печеночной недостаточности возрастает его экскреция с мочой, что делает препарат наиболее эффективным у пожилых людей и у пациентов с патологией печени и почек

Эхокардиография была проведена у 940 больных. Исходно сниженная фракция выброса (ФВ, <45%) была зафиксирована лишь у 453 (48%) [13]. Средняя величина ФВ в обследованной группе больных составила 45,8% и была реально снижена лишь в подгруппе больных с ДКМП. Несмотря на то что исходно систолическая функция сердца была почти в норме, ФВЛЖ достоверно увеличилась на 4,9% (в абсолютном выражении), т. е. систолическая функция улучшилась на 11% ($4,9 / 45,8 = 11\%$) [13]. Этот факт подтверждает способность фозиноприла блокировать процессы ремоделирования сердца у больных с ХСН.

Тяжесть состояния в результате лечения уменьшилась – исходно функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца составил в среднем 2,6 [13]. Через 3 мес. терапии этот показатель снизился до 2,0, т. е. улучшился на 23%. В целом надо отметить, что положительные эффекты фозиноприла были отмечены во всех подгруппах больных, независимо от пола, возраста (моложе и старше 65 лет), характера основного заболевания, приведшего к ХСН, уровня исходного АД (выше и ниже 140/90 мм рт. ст.), величины ФВ левого желудочка (выше и ниже 45%). Применение фозиноприла было эффективным при любой

тяжести ХСН, но нарастало параллельно утяжелению ФК ХСН. Так, прирост дистанции 6-минутной ходьбы составил при I ФК (38 пациентов) 31 м, при II ФК (614 больных) – 71 м; при III ФК (663 больных) – 85 м и при IV ФК (74 больных) – 130 м. Это подтверждает тезис об эффективности ингибиторов АПФ, в частности фозиноприла, у пациентов с ХСН любой степени выраженности [13].

Кроме объективных показателей состояния больных ХСН, немаловажное значение имеет и самооценка пациентом своего состояния и качества жизни. Инструментом для определения качества жизни являются специальные опросники, заполняемые пациентом самостоятельно, без влияния врача. Существует много более или менее подробных опросников, чувствительность которых сильно варьирует. В программе ФАСОН использовался наиболее распространенный, несложный, адаптированный именно для ХСН Миннесотский опросник. Чем больше баллов набирает больной по Миннесотскому опроснику, тем хуже качество его жизни. Максимальное количество баллов – 105 соответствует худшему качеству жизни, 0 баллов соответствует качеству жизни здорового человека. Исходно средний балл качества жизни составил 50,9. Через три месяца терапии он уменьшился до 34,7. Такое уменьшение баллов соответствует улучшению восприятия больными своего состояния, т. е. качества жизни, на 32% [13].

На фоне улучшения самочувствия, устранения симптомов декомпенсации, увеличения физической активности и улучшения насосной функции сердца важное значение имела фармакоэкономическая оценка результатов терапии. В ходе программы затраты на лечение больных ХСН значительно изменились [13].

■ Потери, связанные с нетрудоспособностью, сократились в пять раз.

■ Затраты, связанные с визитами к врачу в поликлинике, сократились более чем в три с половиной раза.

■ Затраты, связанные с вызовом скорой, сократились более чем в пять с половиной раз.

■ Но самое главное и самое существенное снижение затрат было в категории, связанной с госпитализацией: с 28,4 до 3,7 руб/сут (цены 2001 г.) – сокращение почти в восемь раз.

■ Затраты на лекарства, конечно же, возросли, т. к. в ходе программы больные принимали Моноприл, цена которого выше, чем средняя стоимость по классу ингибиторов АПФ, в который входят дешевые дженерики. Тем не менее увеличение затрат на лекарства не было столь драматическим, как можно было бы ожидать. Это связано с тем, что во время программы больные стали принимать меньше лекарств, не рекомендуемых для лечения ХСН, таких как нитраты и кальциевые антагонисты.

■ За счет значительного снижения расходов на госпитализацию и сокращения других затрат по окончании программы стали преобладать расходы на лекарства. Однако суммарные затраты на лечение ХСН снизились с 45 руб. 40 коп. в день до 20 руб. 70 коп. в день (цены 2001 г.), т. е. на 54%.

Следовательно, при регулярном лечении Моноприлом удалось сократить общую стоимость лечения более чем в два раза за счет сокращения расходов на медицинские услуги, в большей степени на госпитализацию (сокращение затрат на 87%).

Представляется особо важным акцентировать внимание на том, что в последних рекомендациях по лечению ХСН [14] ингибиторы АПФ являются препаратами первого ряда в лечении таких пациентов. В рекомендациях сказано, что иАПФ рекомендован в дополнение к β -блокатору всем пациентам с ФВ $\leq 40\%$ для снижения риска госпитализации по поводу СН и риска ранней смерти. В то же время блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) остаются в рекомендациях только в качестве альтернативы у пациентов с

непереносимостью ингибиторов АПФ [14]. Подчеркивается, что БРА не являются препаратом первого выбора у пациентов с сердечной недостаточностью и ФВ $\leq 40\%$, у которых сохраняются симптомы, несмотря на оптимальное лечение ингибиторами АПФ и β -блокатором.

Таким образом, фозиноприл является высокоэффективным и безопасным ингибитором АПФ, особенно у больных с сочетанным нарушением функции почек или печени. Препарат имеет обширную доказательную базу и огромный опыт применения в условиях российской клинической практики. Более широкое использование его в терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т. ч. АГ и ХСН, позволит снизить риск осложнений, госпитализаций, а также затрат на лечение.



ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса, 4-е изд. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008: 392-395.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*, 2010, 3: 5–26.
3. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний). *Клин фармак. тер.*, 2002, 11(3): 16-18.
4. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. [и др.]. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер. архив*, 2004, 6: 39-46.
5. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Тер. архив*, 2007, 6: 5-10.
6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*, 2003, 42: 1050-1065.
7. Vetter W. Treatment of senile hypertension: the Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *Am J Hypertens*, 1997, 10 (10 Pt 2): 255-261.
8. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект Три Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). *Сердечная недостаточность*, 2003, 4 (5): 2-6.
9. 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.
10. Olivier PB, Germain ML, Carette BD et al. Elevation of serum creatinine following fosinopril therapy. *Ann. Pharmacother*, 1999, 33: 382-383.
11. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *РМЖ*, 2001, 9, (10): 406–410.
12. Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ. *Consilium Medicum*, 2002, 4 (11): 596–598.
13. Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью («ФАСОН»). *Сердечная недостаточность*, 2002, 3, 1: 38-39.
14. Рекомендации европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 года. *Российский кардиологический журнал*, 2012, 4 (102), 3: 20-22.