

Терапевтические эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла

Д.М.Аронов[✉]

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

В обзорной статье дается характеристика терапевтических особенностей фозиноприла, по-видимому, связанных с тем, что он содержит фосфор. У препарата многочисленный ярко выраженный спектр органотропных эффектов и очень хорошая переносимость и безопасность, позволяющие переводить больных (леченных разными ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента), у которых развился сухой кашель, на лечение фозиноприлом. Обсуждаются возможные перспективы применения препарата при нетрадиционной для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента патологии.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл, моноприл, хроническая сердечная недостаточность.

[✉]aronovdm@mail.ru

Для цитирования: Аронов Д.М. Терапевтические эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла. Кардиосоматика. 2015; 2: 56–63.

Therapeutic effects of fosinopril – ACE inhibitor

D.M.Aronov[✉]

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

The review article deals with the characteristics of fosinopril therapeutic features, apparently associated with the fact that it contains phosphorus. It has special spectra possessing the numerous of organotropic effects and good tolerability and safety, allowing to change the drug to fosinopril in patients, who has dry cough, and have been treated using different ACE inhibitors. We discuss the possible prospects of drugs appointment in case of unconventional diseases for ACE inhibitors application.

Key words: ACE inhibitors, fosinopril, monopril, chronic cardiac failure.

[✉]aronovdm@mail.ru

For citation: Aronov D.M. Therapeutic effects of fosinopril – ACE inhibitor. Cardiosomatics. 2015; 6 (2): 56–63.

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) фозиноприл является пока единственным представителем III поколения ИАПФ. Фозиноприл – международное непатентованное название оригинального препарата, в России приобрел торговое название Моноприл.

Особенности фармакокинетики фозиноприла (Моноприла)

В отличие от предшественников по лекарственной группе фозиноприл (Моноприл) является фосфорсодержащим препаратом, который, по-видимому, придавал ему некоторые фармакокинетические свойства, способствующие его большей эффективности и лучшей переносимости больными (табл. 1). Отличительными свойствами препарата являются высочайшая тропность к белкам (95%), в результате чего он преимущественно пребывает в тканях органов (сердце, почки, стенки сосудов), тесно и продолжительно конкурируя с АПФ. Предотвращение образования ангиотензина (АТ) II с институтских пор врачи связывают в основном с гипотензивным эффектом препарата. Конечно, это справедливо. Но в последние десятилетия показано, что кроме нормализации артериального давления (АД) угнетение синтеза АТ II позволяет воздействовать на многочисленные отрицатель-

ные эффекты последнего, связанные с его воздействием на факторы воспаления, окислительного стресса, эндотелиальную дисфункцию, ремоделирование тканей и инсулинорезистентность. Это видно из рис. 1, показывающего стимуляцию АТ II-факторов, повреждающих органы-мишени.

Как видно, гиперангиотензинемия может стимулировать асептическое воспаление через повышение продукции адгезивных молекул, хемокинов, интерлейкинов, цитокинов и факторов роста. Избыточная концентрация АТ II, нарушая функцию эндотелия, может подавить синтез окиси азота, вызвать вазоконстрикцию, активацию ингибитора плазминогена, что может способствовать тромбообразованию. Она может усилить атерогенез за счет стимуляции окислительного стресса. Очень важно воздействие АТ II на процесс ремоделирования тканей сосудов, сердца, почек. Подавление образования АТ II – ведущий механизм предотвращения указанных эффектов этого очень активного субстрата.

Вторая важная особенность фозиноприла – продолжительный период полувыведения из организма (11,5 ч), что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Одноразовое назначение любого препарата является крайне важным обстоятельством для спонтанно высокой приверженности лечению и, соответственно,

Рис. 1. Роль АТ II в стимуляции факторов, повреждающих органы-мишени.



Рис. 2. Фозиноприл у больных ОИМ снижает летальные исходы при длительном приеме препарата [1].

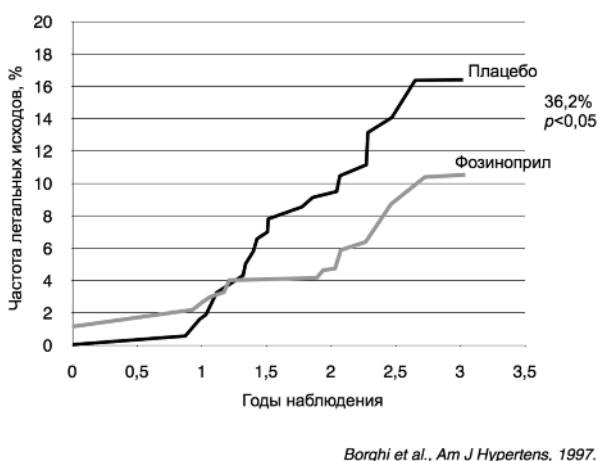


Таблица 1. Сравнительная характеристика фармакокинетических свойств ИАПФ

ИАПФ	Максимальная разовая доза	Максимальная концентрация	Связь с белками плазмы, %	Кратность приема (в сутки) и зависимость от приема пищи	Пути выведения, %
Каптоприл	150	1 ч/3 ч	25–30	3, за 1 ч до еды	Печень – 10, почки – 90
Эналаприл	40	4 ч/11 ч	50	2, не зависит	Печень – 10, почки – 90
Лизиноприл	80	6 ч/12 ч	5	1, не зависит	Почки – 100
Фозиноприл	40	3ч/11,5 ч	95	1–2, не зависит	Печень – 50, почки – 50
Периндоприл	8	3 ч/5 ч	20	2, не зависит	Печень – 10, почки – 90
Спираприл	6	2 ч/20 ч	90	1, не зависит	Печень – 55, почки – 45

высокой его эффективности (при условии истинной эффективности используемого лекарственного средства).

Третья особенность препарата заключается в его уникальной способности выводиться из организма в одинаковой пропорции как печенью, так и почками (50 и 50%). Это свойство позволяет назначать препарат при монопоражении одного из этих органов без изменения подобранной дозировки. Здоровый экскретирующий орган свободно справляется с дополнительной нагрузкой без уменьшения дозы препарата.

Мы уже говорили о трансформации наших представлений о группе ИАПФ. Первоначально предназначенная в качестве гипотензивной лекарственной терапии, она превратилась в настоящее время в поливалентную лекарственную группу, обладающую многочисленными органопротективными свойствами, и стала средством для первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений. Она предотвращает первичное поражение органов сердечно-сосудистой системы, почек и головного мозга. У больных, у которых уже произошло ремоделирование этих органов, ИАПФ выполняют задачи по вторичной профилактике. Многие препараты данной группы в той или иной степени вызывают торможение прогрессирования заболевания и частичное обратное развитие патологических изменений в системах и органах. При этом ИАПФ вступают в противостояние с механизмами, приводящими органы-мишени к ремоделированию. Предупреждение дальнейшего прогрессирования ремоделирования органов-мишеней и довольно частое обратное развитие процесса уже перестали удивлять нас.

Под влиянием ИАПФ в том числе тормозится и прогрессирует каротидный атеросклероз, уменьшается

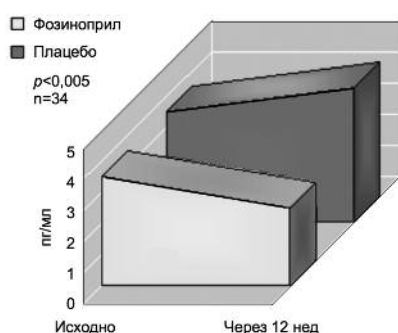
масса гипертрофированного левого желудочка (ЛЖ) сердца, жесткость артериальной стенки, улучшается функция почек, преодолевается резистентность к инсулину и т.д.

В настоящей статье мы хотели бы подчеркнуть уже известные нам плеiotропные свойства ИАПФ и отчасти остановиться на результатах новейших разработок, которые, надеемся, вскоре обогатят наш арсенал лечебной помощи больным.

Фозиноприл, острый инфаркт миокарда и сердечная недостаточность

В исследовании FAMIS [1] ставилась цель изучить влияние фозиноприла у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), получавших тромболитическую терапию в первые 6 ч от его начала. Препарат назначался в течение 9 ч от начала ОИМ. Исследование было рандомизированным, плацебо-контролируемым, многоцентровым. Больные (n=285) находились под наблюдением в течение 2 лет. Были исследованы летальность, частота развития сердечной недостаточности (СН). Выявлено, что двухгодичная летальность под влиянием фозиноприла сократилась на 36,2% ($p=0,04$). У подгруппы больных без проявлений СН летальность уменьшилась на 29,1% ($p<0,04$), а число случаев развития СН сократилось на 34,1% ($p<0,05$). Таким образом, было установлено, что фозиноприл существенно сокращает позднюю летальность у больных, перенесших ИМ, и предотвращает ремоделирование сердца, способствующее серьезным расстройствам кровообращения. Именно поэтому национальные и международные рекомендации рекомендуют больным ОИМ раннее и многолетнее назначение ИАПФ, в том числе фозиноприла (Моноприла); рис. 2.

Рис. 3. Достоверное ($p=0,02$) снижение уровня эндотелина крови у больных с ХСН при 12-недельном лечении фозиноприлом [10].



Примечание. Фозиноприл у пациентов с ХСН в течение 12 нед достоверно снижал уровень эндотелина – вазоконстриктора, являющегося чувствительным предиктором неблагоприятного прогноза декомпенсированных больных.

ИАПФ обладают кардиопротективными эффектами. Однако мало известно о том, как это свойство влияет на сократимость миокарда при поражении разных регионов миокарда. M.Konermann и соавт. (Германия) [2] выполнили интересное исследование у больных ОИМ с преимущественным поражением передней или задней стенки миокарда ЛЖ: 52 больных ОИМ в возрасте 38–73 года в рандомизированном исследовании получали плацебо или ИАПФ (фозиноприл – 5–20 мг в день или каптоприл – 25–75 мг в день) спустя 7 дней от начала болезни. Наблюдение продолжалось 26 нед. Больные проходили кино-магнитно-резонансную томографию в начале исследования и повторно – через 26 нед наблюдения. Были изучены динамика показателей сократимости миокарда, функционального класса по классификации NYHA, размер некроза миокарда и другие показатели в процентах в сравнении с такими же показателями у больных, получавших плацебо.

Особое внимание уделялось исследованию динамики изучаемых показателей при переднем и заднем ИМ.

По сравнению с контрольными пациентами у больных, получавших фозиноприл или каптоприл, отмечалось меньшее повреждение показателей сократимости миокарда. Энддиастолический и эндсистолический объемы сердца, фракция выброса, масса миокарда и другие показатели имели более благоприятные характеристики у больных, получавших ИАПФ. При переднем ИМ степень ухудшения различных показателей сердца была достоверно выше, чем при поражении задней стенки. Выявлено, что ИАПФ влияют положительно, но с разной степенью эффективности при поражении передней или задней стенки миокарда. Более выраженный положительный эффект наблюдался при поражении передней стенки миокарда, чем при поражении задней стенки ЛЖ сердца.

На материале наблюдения 139 994 больных с СН, лечившихся с применением лизиноприла (69,50% от общего числа наблюдаемых), фозиноприла (21,89%),

каптоприла (8,41%) и эналаприла (0,30%), изучили сравнительную возможность снижения госпитализаций по кардиоваскулярной причине. Исследование носило ретроспективный характер с использованием медицинской базы данных Департамента по делам ветеранов войн штата Техас, США. Использовался регрессионный анализ с включением 47 параметров, характеризующих пациента и его лечение. Установлено, что в повседневной медицинской практике фозиноприл и другие ИАПФ в равной степени снижали риск развития декомпенсации хронической СН (ХСН), требующей госпитализации пациента [3].

В экспериментальных условиях [4] уточнены механизмы положительных электрофизиологических эффектов фозиноприла у 10-недельных гипертонических крыс породы Wistar-Kyoto. В течение 8 нед одна группа ($n=12$) животных получала фозиноприл, другая ($n=12$) служила контролем. Изучали в динамике L-тип токи кальция, натрия и калия в миокарде ЛЖ сердца и порог воспроизведения фибрилляции миокарда. Установлено, что 8-недельный прием фозиноприла достоверно увеличил порог воспроизведения фибрилляции желудочка сердца с $15,6 \pm 1,1$ до $17,5$ mA ($p < 0,01$). Повышение порога фибрилляции миокарда имеет значение в предотвращении тяжелых нарушений ритма сердца и внезапной смерти.

M.Wei и соавт. (2005 г.) в эксперименте на крысах получили ценные сведения о механизмах предупреждения постинфарктного ремоделирования миокарда при применении фозиноприла, правастатина и их комбинации. После перевязки передней нисходящей венечной артерии крыс через 2 сут трем группам животных давали фозиноприл, правастатин и комбинацию из двух лекарств. Четвертая группа крыс была контрольной. Через 6 нед у всех животных изучали функциональное состояние сердца. Результаты эксперимента были воодушевляющими для врачей. Каждое в отдельности лекарство и особенно их комбинация оказали мощный плеiotропный эффект. Под влиянием лечения снижался уровень тканевого фактора некроза опухоли α на 29, 26 и 33% соответственно для фозиноприла, правастатина и их комбинации, матричной металлопротеиназы 2 на 25, 30, 35% соответственно ($p < 0,01$) и матричной металлопротеиназы 9 – на 20, 18 и 24% соответственно [5].

Следует пояснить, каково значение снижения активности металлопротеиназ. Атероматозная бляшка с высоким содержанием эфиров холестерина (полужидких) при истончении покрышки атероматозной бляшки под влиянием металлопротеиназ постепенно истончается и в конце концов разрывается. Высокоатерогенное и тромбогенное содержимое бляшки, поступив в кровоток, тут же провоцирует тромбообразование. В последующие 20–30 мин развивается клиническая картина острого коронарного синдрома со всеми ее проявлениями и осложнениями.

Подавление активности матричных металлопротеиназ (статины, ИАПФ, в частности фозиноприлом) – чрезвычайно важное явление в драматичной судьбе нестабильных атероматозных бляшек. Фози-

Таблица 2. Показатели эффективности и безопасности фозиноприла и эналаприла при годичном наблюдении за больными с ХСН [7]		
Показатели	Фозиноприл, %	Эналаприл, %
Смерть	1,6	4,6
Выбывание из исследования вследствие усиления ХСН	4,9	7,6
Смерть + госпитализация	19,7	25,0
Ортостатическая гипотензия	1,6	7,6

ноприл снижает возможность разрушения покрышки атероматозной бляшки, а снижение уровня тканевого фактора некроза опухоли α предупреждает развитие тромбогенности, воспаления и ремоделирования миокарда ЛЖ.

Кроме этого, параллельно наблюдается почти одинаковое у фозиноприла и правастатина и несколько более выраженное при комбинированном применении этих препаратов достоверное снижение энддиастолического давления ЛЖ, отношения масса ЛЖ/масса тела при достоверном возрастании dp/dt_{max} , dp/dt_{min} у всех групп животных. Последние данные свидетельствуют об усилении функциональной способности сердца и повышении фракции выброса ЛЖ [5].

Таким образом, мы сталкиваемся с уникальным явлением – с помощью примененных авторами лекарств при экспериментальном ОИМ удастся значительно повысить возможность быстрого и тотального развития защитных свойств миокарда, противостоящих нежелательным явлениям ремоделирования.

Была произведена попытка [6] изучить возможность ИАПФ у больных со скелетно-мышечными проблемами в связи с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Известно, что при терминальных стадиях ХОБЛ в патологический процесс включаются разные мышечные группы человека. D.Shrikrishna и соавт. исследовали влияние фозиноприла на латеральный пучок квадрицепса бедра у больных ХОБЛ. Изучали силу сокращения отдельных пучков квадрицепса и в целом под влиянием электростимуляции. В исследование были включены 80 больных ХОБЛ, рандомизированных в группу лечения фозиноприлом (20 мг в день) и группу плацебо. Производилась биопсия латерального пучка квадрицепса исходно и через 3 мес наблюдения в обеих группах больных. Различий в воздействии препарата на мускулатуру не выявили.

Известно, что при ХСН вообще и особенно в процессе назначения больным разных ИАПФ наблюдаются нежелательные побочные явления в виде ортостатического снижения АД вплоть до коллапса. У 122 больных с ХСН с фракцией выброса менее 40%, лечившихся в течение 1 года фозиноприлом в дозе 5–20 мг в день, в сравнении с такими же больными ($n=132$), лечившимися эналаприлом в той же дозе, изучали частоту госпитализаций, летальных исходов. Эффективность фозиноприла оказалась выше, чем эналаприла (25,0% против 19,7%; $p=0,028$). Особенно впечатляет лучшая антиортостатическая устойчивость при применении фозиноприла. Ортостатические побочные инциденты встречались в соотношении 1,6% против 7,6% ($p<0,05$) [7]. Безусловно, следует иметь в виду это преимущество фозиноприла при выборе ИАПФ для лечения больных с ХСН, склонных к ортостатическому снижению АД (табл. 2).

Кстати, переносимость фозиноприла в сочетании с гипотиазидом или амилоридом значительно лучше, чем переносимость комбинации двух указанных выше мочегонных средств. Комбинация мочегонных с фозиноприлом не приводит к гипотензивным состояниям, повышению уровня атерогенных липидов и электролитным расстройствам крови, столь частым при применении мочегонных средств в чистом виде или в сочетании с другими препаратами [8].

При ХСН под влиянием различных факторов риска, конкретно реализуемых АТ II, развивается ремоделирование сердца, сосудов, почек и некоторых других органов. В частности, в ремоделировании

миокарда особую роль играет эндотелин-1, наиболее активный субстрат, стимулирующий гипертрофию миокарда и другие патологические процессы (вазоспазм, активацию тромбоцитов). Известно, что эндотелин является предиктором смерти при ХСН. Это было установлено еще в 1996 г. [9]. Авторы изучали летальность при наблюдении за больными с ХСН в течение 17 мес в зависимости от исходного уровня эндотелина-1. У 44 больных с ХСН уровень эндотелина-1 равнялся $3,7 \pm 1,7$ пг/мл. У здоровых добровольцев этот показатель был равен $2,0 \pm 0,4$ пг/мл ($p < 0,0003$). Было обнаружено, что уровень эндотелина тем выше, чем тяжелее класс ХСН по классификации NYHA. При уровне эндотелина выше 3 пг/мл годовая летальность составила 27% (погибли 8 больных из 30), а при уровне ниже 3 пг/мл не погиб ни один больной из 14 наблюдаемых ($p < 0,05$). Авторы вполне справедливо заключают, что высокий уровень эндотелина в плазме крови может служить предиктором летальных исходов, а снижение уровня эндотелина в крови свидетельствует о восстановлении или улучшении по крайней мере эндотелиальной системы.

Этими же авторами [10] представлены данные о летальности среди 34 больных с ХСН, рандомизированно получавших фозиноприл или плацебо. Уровень эндотелина в обеих группах исходно равнялся $3,5 \pm 1,2$ пг/мл. В группе фозиноприла произошло значительное и достоверное снижение уровня эндотелина – с 3,5 до $2,5 \pm 0,7$ пг/мл ($p < 0,005$); рис. 3. В группе плацебо уровень эндотелина практически не изменился ($p > 0,05$). Множественный регрессионный анализ показал, что имеется высокая корреляция между уровнем эндотелина и показателями уровня переносимости физических нагрузок при нагрузочной пробе, а также классом ХСН по классификации NYHA [10].

Другое крупное исследование фозиноприла при ХСН – Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) [11]. В крупном международном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали влияние фозиноприла (Моноприла) у больных с ХСН и фракцией выброса ЛЖ сердца, равной 26,5%. Фозиноприл назначали в дозе 10 мг и титровали до дозы 40 мг 1 раз в день в течение 3 мес. За период наблюдения утяжеление СН в группе плацебо произошло у 89%, в основной группе – у 75% ($p < 0,001$). Потребность в дополнительном назначении диуретиков у больных контрольной группы равнялась 20%, в основной группе – 8% ($p < 0,002$). Госпитализация произошла у 3 и 12% пациентов основной и контрольной групп соответственно. Уменьшение одышки ($p = 0,017$), слабости ($p = 0,019$), улучшение функционального класса наблюдались чаще у больных основной группы по классификации NYHA ($p = 0,008$) по сравнению с группой плацебо [11].

Особую эффективность фозиноприл проявляет при лечении ХСН у пожилых больных. При анализе эффективности лечения ХСН у таких пациентов трех провинций Канады (всего 43 165 больных) с помощью разных ИАПФ установлено: если за референсные значения взять летальность при лечении рамиприлом, то окажется, что летальность при фозиноприле, лизиноприле и периндоприле в сравнении с рамиприлом на 10% ниже, а при применении эналаприла и каптоприла – на 10% выше [12]. Следовательно, при лечении ХСН у пожилых нужно использовать фозиноприл или лизиноприл и периндоприл.

Фозиноприл против хронической почечной недостаточности

Фозиноприл является нефропротективным лекарством. Он применяется при тяжелой почечной недостаточности с выраженной альбуминурией, низкой клубочковой фильтрацией и даже у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), нуждающихся в гемодиализе. В исследовании Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) наблюдались больные с выраженной ХПН в течение 9,5 года. Пациенты все годы получали фозиноприл. У больных с высокой степенью альбуминурии фозиноприл снизил риск серьезных кардиоваскулярных осложнений на 45% ($p < 0,01$) [13]. Это серьезное доказательство нефропротективной функции фозиноприла.

В другом исследовании изучали сравнительную эффективность фозиноприла и антагониста кальция нифедипина у 241 больного с ХПН на почве гломерулонефрита (31%), нефросклероза (26%) и поликистоза почек (19%). Больные получали фозиноприл или нифедипин GITS. Результаты лечения фозиноприлом оказались существенно лучше, чем лечение нифедипином, по функциональному состоянию почек ($p = 0,002$). Протеинурия снизилась у 57% получавших фозиноприл и у 7% больных, получавших нифедипин. Диастолическое АД снизилось в одинаковой степени у обеих групп больных [14].

EZannad и соавт. [15] представили результаты лечения фозиноприлом против плацебо у 196 и 201 больного с конечной стадией почечной патологии соответственно. Не обнаружено достоверных различий в частоте первичных конечных точек. Что же касается уровней АД, систолического и диастолического, разница в их снижении была в пользу группы больных, получавших фозиноприл, отмечалась также тенденция к снижению у них риска сердечных осложнений. Этими же авторами организовано более крупное исследование с подобными больными. Продолжается наблюдение.

Одним из механизмов, способствующих усилению проявлений ХСН, является подавление почечной экспрессии аквапорина-2. Аквапорины-1 и 2 являются белковыми порами собирательных трубочек в мембранах клеток почек. Они могут располагаться на апикальной части мембран клеток и во внутриклеточных везикулах. Аквапорины снабжены соответствующими рецепторами, регулирующими поступление воды в клубочки.

С.Уи и соавт. [16] в эксперименте на крысах воспроизвели модель СН путем лигирования передней нисходящей венечной артерии сердца крыс. Далее животных лечились фозиноприлом, валсартаном и их комбинацией. Другая группа аналогичных крыс служила контрольной группой.

В результате 4-недельного лечения наблюдали возрастание экспрессии белков аквапорина-2 в 1,8 раза в корковом слое почек. В медулле почек крыс была обнаружена нормализация транскрипции генов рецепторов аквапорина-2, а именно произошло возрастание белков аквапорина-2 в 2,1 раза. Испытуемые препараты не оказали никакого воздействия на аквапорин-1. Лечение предотвратило нарастание массы тела крыс за счет предотвращения отеков. Таким образом, выявлены новый фактор в развитии СН и методы воздействия на него через улучшение функции аквапоринов почек. Является ли этот эффект присущим только фозиноприлу и валсартану или групповым свойством всех ИАПФ, предстоит выяснить [16].

Таблица 3. ИАПФ и прогрессирование атеросклероза

Исследование	Число пациентов	ИАПФ, мг/сут	Годы терапии	Метод оценки	Результат
QUIET, 1999	ИБС (477)	Квинаприл – 20	3	КАГ	В целом нейтральный; ↓ прогрессирования при холестерине ЛПНП > 3,2 ммоль/л
SCAT, 2000	ИБС (460)	Эналаприл – 20	4	КАГ	Нейтральный
PART-2, 2000	ИБС, ЦВБ, ПСЗ (617)	Рамиприл 2,5–10	4	ТИМ, СА	Нейтральный
SECURE, 2001	Высокий риск (732)	Рамиприл – 2,5–10	4	ТИМ, ОСА, ВСА, Биф	37% снижение ТИМ; дозозависимый эффект
N.Hosomi и соавт., 2001	Сахарный диабет типа 2 (98)	Эналаприл – 10	2	ТИМ	49% снижение ТИМ
PHYLIS, 2004	Артериальная гипертензия + атеросклероз (508)	Фозиноприл – 20	3	ТИМ, ОСА, Биф	ТИМ при использовании фозиноприла по сравнению с ГХТЗ: -0,012 мм в год

Примечание. КАГ – коронарная ангиография, ЦВБ – цереброваскулярные болезни, ПСЗ – психосоматические заболевания, ТИМ – толщина комплекса интима-медиа, СА – сонная артерия, ОСА – общая сонная артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, Биф – бифуркации, ГХТЗ – гидрохлортиазид.

Фозиноприл (Моноприл) и атеросклероз

Возможность влияния ИАПФ на атерогенез является неожиданностью. Тем не менее это жизненный факт, подтвержденный строгими доказательствами. Если конечный результат эффекта известен (подавление атерогенеза), следует искать механизмы и субстраты, принимающие активное участие в данном процессе. В этом смысле интересна работа S.Yang и соавт. [17]. Авторы установили, что одним из участников антиатерогенного действия фозиноприла является рецептор TLR-4 (Toll-like ресептор 4). Он является одним из рецепторов, связывающих белковые компоненты, участвующие в атерогенезе. Авторы на модели холестерина атеросклероза показали, что добавление к холестерину фозиноприла приводит к угнетению атеросклеротических холестериновых бляшек за счет подавления экспрессии TLR-4. Авторы считают, что высокий уровень TLR-4 служит биомаркером атеросклероза, а его подавление с помощью фозиноприла является антиатерогенным действием [17].

Блокирование коронарного атеросклероза у больных артериальной гипертензией и гипертрофией ЛЖ сердца при лечении фозиноприлом в сравнении с плацебо в течение 9 мес наблюдали I.Tasic и соавт. [18]. При этом толщина интимы-медии за время наблюдения уменьшилась на $0,028 \pm 0,03$ мм в основной группе при увеличении толщины интимы-медии в контрольной группе на $0,078 \pm 0,3$ мм. Обращаем внимание на этот удивительный факт, свидетельствующий о быстрой прогрессии атероматоза и трудности достижения его регрессирования. В контрольной группе больных нарастание толщины интимы-медии (иначе говоря, атеросклероза) за 9 мес было больше в 3,3 раза, если за единицу сравнения взять величину подавления атерогенеза в сонной артерии больных, леченных фозиноприлом ($+0,078$ мм против $-0,028$ мм). В группе принимавших фозиноприл произошло снижение массы гипертрофированного ЛЖ, а в контрольной группе – противоположное этому увеличение гипертрофии сердца. Все различия между группами оказались достоверными. Кстати, ИАПФ применялись при атеросклерозе венечных и сонных артерий неоднократно (см. табл. 2). Как видно из табл. 3, использовали квинаприл, эналаприл при ИБС под контролем повторной коронарной ангиографии (исследования QUIET, SCAT). Длительность наблюдения – 3–4 года. Результаты оказались нейтральными. В начале 2000-х годов закончились два исследования с наблюдением за артериями го-

ловного мозга под влиянием рамиприла (исследования PART-2, SECURE). Длительность наблюдения – 4 года. В исследовании SECURE (2001 г; n=732) удалось выявить 37% снижение толщины интимы-медии общей сонной артерии [18].

В 2001 г. N.Hosomi и соавт. [19] у больных сахарным диабетом типа 2 при 2-летнем применении эналаприла обнаружили уменьшение толщины интимы-медии на 49%. Завершает табл. 3 исследование PHYLIS с благоприятными результатами по блокированию толщины интимы-медии сонных артерий в области бифуркаций на фоне приема фозиноприла.

Новые лечебные перспективы фозиноприла

Некоторые средства из группы ИАПФ могут потенцировать психотропные эффекты противосудорожных препаратов. Реальность этого предположения может быть обоснована результатами специальных экспериментальных исследований с лабораторными животными.

В частности, G.Sarro и соавт. (2011 г.) решили изучить вопрос о потенцировании действия антиэпилептических средств с помощью ИАПФ. Работа выполнена на мышах линии DBA/2, страдающих эпилепсией. В исследовании использовали три ИАПФ (фозиноприл, зофеноприл, каптоприл). Препараты назначались мышам, находившимся на лечении антиэпилептическими средствами. Среди изученных ИАПФ наиболее эффективным антиконвульсивным действием обладал фозиноприл, затем – зофеноприл и замыкал цепочку каптоприл. Фозиноприл усиливал терапевтический эффект антиконвульсивных препаратов ламотригина и валпроата, но не диазепама или фенобарбитала.

Можно полагать, что вскоре появятся новые терапевтические цели для применения фозиноприла в клинической практике. В настоящее время достигнуты значительные успехи в химиотерапии рака. Тем не менее токсические свойства ряда онкопрепаратов представляют определенные сложности. В частности, доксорубин, применяемый при раке молочных желез, чреват развитием специфической кардиомиопатии, в основе которой лежит ремоделирование соркоплазматического ретикула кардиомиоцитов. Экспериментальные исследования показали, что фозиноприл предупреждает кардиомиопатию, вызванную доксорубином (Y.Zhang и соавт., 2012). При экспериментальной доксорубиновой патологии миокарда фозиноприл действует, как и при гиперангигенезной кардиомиопатии. Он

Рис. 4. Фозиноприл уменьшает частоту и тяжесть кашля, вызванного другими ИАПФ.

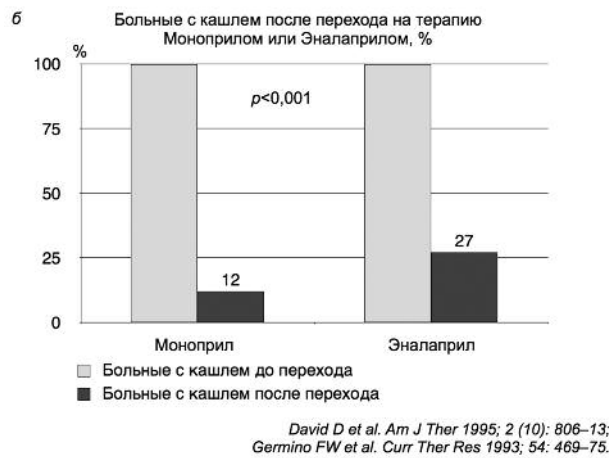
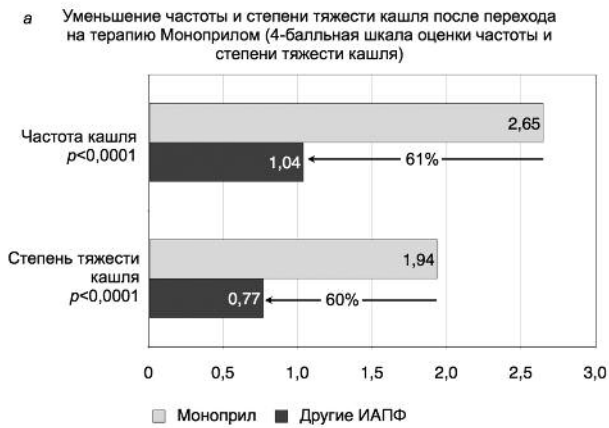
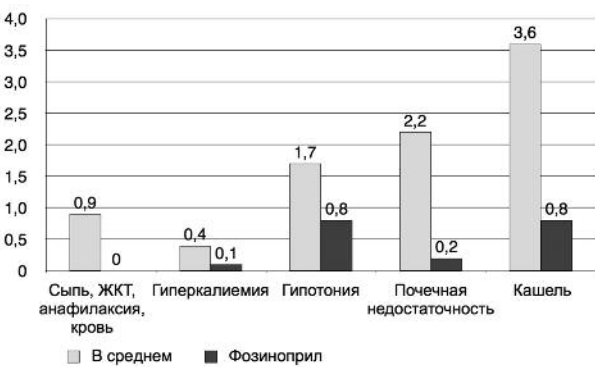


Рис. 5. Главные причины отмены ИАПФ у больных с ХСН (по данным SPICE Registry).



предупреждает избыточное накопление ионов кальция, стимулирует эффективность аденозинтрифосфатазы в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, что приводит к нормализации массы гипертрофированного ЛЖ сердца, снижает уровни маркеров токсичности – аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, тропонина I. По свидетельству автора, все приводит к исчезновению асциты и восстановлению сократительной функции миокарда. С 2012 г. в России функционирует новая система медицинской реабилитации, в том числе в онкологии. Фозиноприл, возможно, займет достойное место при реабилитации онкобольных.

Фозиноприл – наиболее безопасный ИАПФ

И, наконец, еще одна довольно важная особенность фозиноприла – его удивительно хорошая переносимость. Установлено, что наиболее серьезное частое побочное действие ИАПФ – сухой кашель – встречается при применении фозиноприла в 9–10 раз реже, чем при использовании других препаратов этой группы. Значительная часть больных с кашлем при приеме разных ИАПФ могут быть спокойно переведены на фозиноприл, не испытывая кашля (рис. 4).

На рис. 5 представлены другие побочные эффекты ИАПФ, в общем и отдельно – фозиноприла. Число случаев, связанных с фозиноприлом, как видно из рис. 5, меньше, чем в среднем среди всех ИАПФ.

Таким образом, фозиноприл (Моноприл) обладает не только разносторонней эффективностью, но и высокой безопасностью и лучшей переносимостью.

Литература/References

- Borgbi 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.
- Konermann M, Qdentbal HJ, Altmann C et al. Effect of ACE-inhibitors on left ventricular remodeling after acute anterior or posterior myocardial infarct. Cine-magnetic resonance tomography study. *Wien Med Wochenschr* 2000; 150 (12): 249–55.
- Chitnis AS, Aparasu RR, Chen H, Johnson ML. Comparative effectiveness of different angiotensin-converting enzyme inhibitors on the risk of hospitalization in patients with heart failure. *J Comp Eff Res* 2012; 1 (2): 195–206; doi: 10.2217/ce.12.5.
- Huang ZB, Deng CY, Lin MH et al. Fosinopril improves the electrophysiological characteristics of left ventricular hypertrophic myocardium in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2014; 387 (11): 1037–44; doi: 10.1007/s00210-014-1024-y. Epub 2014.
- Wei M, Gu SM, Zhang YY et al. Effects of pravastatin, fosinopril and their combination on myocardium TNF- α expression and ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005; 33 (5): 444–7.
- Sbrikerisbna D, Tanner RJ, Lee JY et al. A randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibition for skeletal muscle dysfunction in COPD. *Chest* 2014; 146 (4): 932–40; doi: 10.1378/chest.13-2483.
- Zannad F, Chati Z, Guest M, Plat F. Differential effects of fosinopril and enalapril in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Fosinopril in Heart Failure Study Investigators. Am Heart J* 1998; 136 (4 Pt. 1): 672–80.
- Saini R, Romanini M, Veglio F. A comparison of fosinopril and hydrochlorothiazide with hydrochlorothiazide in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with mild to moderate hypertension. *Clin Drug Investiq* 1998; 15 (1): 21–8.
- Galatijs-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C et al. Plasma endothelin in congestive heart failure: a predictor of cardiac death. *J Card Fail* 1996; 2 (2): 71–6.
- Galatijs-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C et al. Plasma endothelin in congestive heart failure: effect of the ACE inhibitor, fosinopril. *Cardiovasc Res* 1996; 32 (6): 1148–54.
- Erbardt L, MacLean A, Igenfritz 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.
- Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M et al. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178 (10): 1303–11.
- Brouwers FP, Asselbergs FW, Hillege HL et al. Long-term effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria: Ten years of follow-up of Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial

- (PREVEND IT). *Am Heart J* 2011; 161 (6): 1171–8; doi: 10.1016/j.ahj.2011.03.028. Epub 2011.
14. 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.
 15. Zannad F, Kessler M, Lebert P et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006; 70 (7): 1318–24. Epub 2006.
 16. Yu CM, Wing-Hon Lai K, Li PS et al. Normalization of renal aquaporin-2 water channel expression by fosinopril, valsartan, and combination therapy in congestive heart failure: a new mechanism of action. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36 (3): 445–53.
 17. Yang S, Li R, Tang L et al. TLR4-mediated anti-atherosclerosis mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitor – fosinopril. *Cell Immunol* 2013; 285 (1–2): 38–41; doi 10.1016/j.celimm.2013.08.003. Epub 2013.
 18. Tasi IS, Vijalkovi D, Djordjevi D et al. Effect of fosinopril on progression of the asymptomatic carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Srp Arb Celok Lek* 2006; 134 (3–4): 106–13.
 19. Hosomi N, Mizushige K, Obeama H et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 2001; 32 (7): 1539–45.
 20. Sarro GD, Paola ED, Gratteri S et al. Fosinopril and zofenopril, two angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, potentiate the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against audiogenic seizures in DBA/2 mice. *Pharmacol Res* 2012; 65 (3): 285–96.
 21. Zhang YC, Tang Y, Zhang M et al. Fosinopril attenuates the doxorubicin-induced cardiomyopathy by restoring the function of sarcoplasmic reticulum. *Cell Biochem Biophys* 2012; 64 (3): 205–11.

Сведения об авторе

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., засл. деятель науки РФ, рук. лаб. кардиореабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ.
E-mail: aronovdm@mail.ru

— * —