

РОЛЬ ФОЗИНОПРИЛА

В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В России в структуре летальности 57% составляют сердечно-сосудистые заболевания. Артериальная гипертония (АГ) является одним из основных факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (наряду с дислипидемией, курением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, злоупотреблением алкоголя и пр.). АГ вносит наибольший вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, поскольку является весьма распространенным заболеванием (в России страдает АГ около 40% взрослого населения).

Ключевые слова:

сердечно-сосудистые заболевания
артериальная гипертония
ингибиторы АПФ
фозиноприл

Наличие у пациента плохо леченной АГ означает повышение риска развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушений ритма, внезапной сердечной смерти. Основная цель лечения АГ – уменьшение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений и продление жизни пациента. Путь к этому лежит через достижение целевого уровня АД, устранение других, помимо АГ, имеющихся факторов риска, например дислипидемии, ожирения и пр., а также уменьшение выраженности поражения органов-мишеней (рис. 1).

В настоящее время не вызывает сомнений прямая взаимосвязь патогенетических механизмов развития и прогрессирования АГ и ХСН. Декомпенсация сердечной деятельности является одним из наиболее опасных осложнений АГ. При АГ гемодинамическая перегрузка приводит к ремоделированию как сердца, так и периферических сосудов. В итоге развивается диастолическая, а затем и систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) со снижением сердечного выброса. Ремоделирование

периферических сосудов приводит к повышению пред- и постнагрузки, развитию и прогрессированию ХСН. Важную роль в прогрессировании как АГ, так и ХСН играет хроническая гиперактивация нейрогормональных систем (ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой), поэтому в лечении и АГ, и ХСН стали широко применяться ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и бета-адреноблокаторы. Ингибиторы АПФ в настоящее время считаются базовыми препаратами в лечении ХСН, а E. Braunwald назвал их «краеугольным камнем в лечении ХСН».

При выборе оптимального для конкретного пациента ингибитора АПФ следует учитывать доказанную в клинических исследованиях эффективность, безопасность, хорошую переносимость. В полной мере этими качествами обладает ингибитор АПФ фозиноприл.

Фозиноприл является пролекарством, т. е. действует после всасывания и образования активного метаболита фозиноприлата, который циркулирует в связанном с белками плазмы крови (>95%) состоянии с периодом полувыведения около 12–15 ч. Фозиноприл обладает высоким сродством к липидам (индекс липофильности фозиноприлата превышает 2,0 ЕД) [1]. Благодаря своей высокой липофильности фозиноприлат хорошо проникает через клеточные мембраны и подавляет активность не только циркулирующей, но и тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в сердце, легких, почках, сосудистой

Рисунок 1. Основная цель лечения АГ



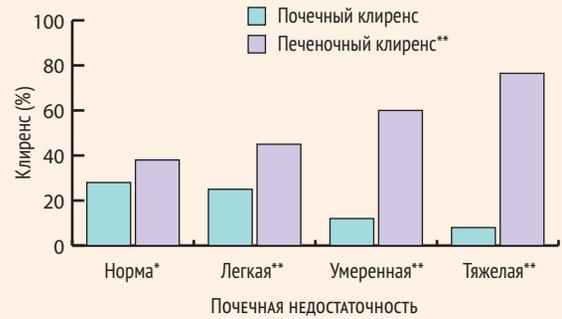
стенке. Еще одним важным свойством фозиноприла является двойной путь элиминации. В отличие от каптоприла, эналаприла, лизиноприла и периндоприла, которые выводятся из организма преимущественно почками, фозиноприл имеет два основных пути элиминации – с мочой и с желчью в соотношении 1:1. Причем при снижении функции почек увеличивается выведение активного метаболита с желчью и, наоборот, при печеночной недостаточности возрастает его экскреция с мочой (рис. 2). У пациентов с циррозом печени экскреция фозиноприлата с мочой возрастает в 1,5–2 раза по сравнению со здоровыми лицами, а у больных с почечной недостаточностью в 2–3 раза увеличивается экскреция с желчью. Данная особенность фармакокинетики фозиноприла означает его безопасное использование у больных и с почечной, и печеночной недостаточностью. Даже при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин концентрация фозиноприла не увеличивается, что делает его препаратом выбора при клинических состояниях, часто сопровождающихся ухудшением функции почек (тяжелой АГ, сопутствующем СД, метаболическом синдроме). Кроме того, не требуется снижения дозы фозиноприла у пожилых пациентов: у больных 65–74 лет с клинически нормальной функцией печени и почек не отмечено изменений фармакокинетики фозиноприлата по сравнению с пациентами 20–35 лет (рис. 3) [2].

Важную роль в прогрессировании как АГ, так и ХСН играет хроническая гиперактивация нейрогормональных систем (ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой), поэтому в лечении и АГ, и ХСН стали широко применяться ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОЗИНОПРИЛА

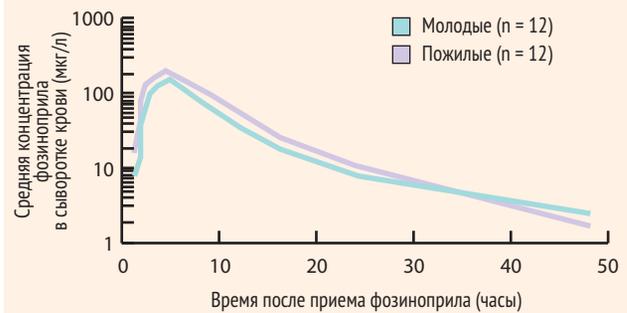
Высокая эффективность фозиноприла при АГ подтверждена во многих исследованиях. В исследовании FOPS (Fosinopril in Old Patients Study) фозиноприл в дозе 20 мг/сут назначали больным (n = 757) с диастолической (ДАД 95–110 мм рт. ст.) или изолированной систолической (САД 160–219 мм рт. ст.) АГ. При недостаточной эффективности через 6 нед. можно было добавить хлорталидон (12,5 мг/сут). Через 12 нед. у 70% больных АД нормализовалось при монотерапии, у 30% потребовалось добавление диуретика [3]. В исследовании FLIGHT эффективность фозиноприла была изучена у 19 432 больных АГ (989 из них старше 75 лет). Через 12 нед. от начала лечения целевое АД было достигнуто у 80% пациентов [4]. Проведенный метаанализ показал, что антигипертензивная активность фозиноприла прогрессивно увеличивается на протяжении первых нескольких недель лечения вплоть до достижения целевых уровней АД без развития тахикардии. Фозиноприл, как правило, эффективен при АГ независимо от возраста, пола и массы тела пациентов.

Рисунок 2. Сниженное выведение через почки при ХПН компенсируется повышенным выведением через печень



* Singhvi SM et al. Br J Clin Pharmacol 1988; 25: 9-16.
** Hui KK et al. Clin Pharmacol Ther 1991; 49: 457-467.

Рисунок 3. Динамика сывороточной концентрации фозиноприла после однократного приема 10 мг препарата [2]



По антигипертензивной активности фозиноприл не уступает диуретикам, бета-адреноблокаторам, антагонистам кальция и другим ИАПФ, но отличается лучшей переносимостью и меньшим числом клинических и биохимических побочных эффектов, в т. ч. у пожилых лиц или больных СД. Leonetti G. с соавт. сравнил эффективность фозиноприла и хлорталидона у 312 больных с изолированной систолической АГ. Оба препарата приводили к сопоставимому снижению САД и в меньшей степени – ДАД. Однако хлорталидон вызывал повышение уровня общего холестерина (ХС) и глюкозы в крови, в то время как применение фозиноприла не сопровождалось неблагоприятными метаболическими сдвигами [5].

В исследовании FACET изучали эффективность и безопасность фозиноприла и антагониста кальция амлодипина у больных АГ с сопутствующим СД 2-го типа. Через 3 года в группах больных, получавших фозиноприл и амлодипин, было отмечено достоверное снижение уровня АД, однако риск инсульта, инфаркта миокарда и необходимость сосудистых вмешательств оказались ниже в группе фозиноприла [6]. Противогипертензивная эффективность фозиноприла возрастает при сочетании с тиазидными диуретиками. При сравнении эффективности фозиноприла в дозе 20 мг/сут, гидрохлортиазида (ГХТ) в дозе 12,5 мг/сут, их комбинации и плацебо у больных

умеренной АГ (ДАД 95–110 мм рт. ст.) оказалось, что комбинированная терапия превосходит по эффективности оба препарата, назначаемые в виде монотерапии [7].

ФОЗИНОПРИЛ И ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Высокая липофильность фозиноприла, позволяющая ему хорошо проникать в ткани, способность влиять на уровень таких вазоконстрикторных агентов, как эндотелин, обеспечивают максимальную органопротекторную активность фозиноприла. Как следствие этого – проявляются дополнительные эффекты, отличающие этот препарат от других ИАПФ. Например, в исследовании PHYLLIS доказана способность фозиноприла достоверно замедлять развитие атеросклероза сонных артерий и предотвращать увеличение соотношения интима-медиа стенки сонных артерий у больных АГ с бессимптомным атеросклеротическим поражением каротидного бассейна [8].

В ряде исследований изучалось влияние фозиноприла на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) [9, 10]. Через 6 мес. терапии фозиноприл достоверно уменьшал индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), причем по способности уменьшать ИММЛЖ фозиноприл был сопоставим с амлодипином, но превосходил нифедипин SR [9]. Отдельно изучалось влияние фозиноприла на ГЛЖ у 55 больных АГ 2-й степени с сопутствующим сахарным диабетом в сравнении с плацебо. Через 6 мес. терапии в группе фозиноприла ГЛЖ уменьшилась на 4,7%, в группе плацебо – увеличилась на 8% [10].

Благодаря высокой липофильности фозиноприлат хорошо проникает через клеточные мембраны и подавляет активность не только циркулирующей, но и тканевой ренин-ангиотензиновой системы в сердце, легких, почках, сосудистой стенке

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОЗИНОПРИЛА ПРИ КАРДИОРЕНАЛЬНОМ СИНДРОМЕ

Протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [11].

Даже небольшое снижение функции почек значительно усугубляет течение основной кардиальной патологии, увеличивая частоту осложнений и риск смерти. В свою очередь снижение сократительной способности миокарда приводит к ухудшению функционального состояния почек [12, 13].

Для обозначения подобного взаимовлияния сердечно-сосудистой системы и почек на Всемирном конгрессе нефрологов в 2007 г. и было введено понятие «кардиоренальный синдром» [14] – патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого.

Многочисленными исследователями выделяются следующие основные патогенетические факторы, ведущие к поражению почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [15–17]:

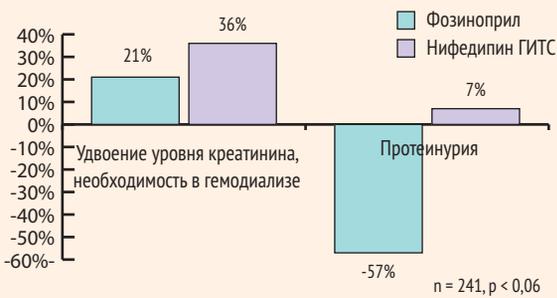
1. Активация ренин-ангиотензиновой системы.
2. Дисбаланс между системой NO и активными формами кислорода.
3. Воспаление.
4. Гиперактивация симпатической нервной системы.

В исследовании PHYLLIS доказана способность фозиноприла достоверно замедлять развитие атеросклероза сонных артерий и предотвращать увеличение соотношения интима-медиа стенки сонных артерий у больных АГ с бессимптомным атеросклеротическим поражением каротидного бассейна

Очевидно, что важную роль в лечении кардиоренального синдрома призваны играть ингибиторы АПФ, среди которых одним из препаратов выбора следует назвать фозиноприл, который благодаря высокой липофильности эффективно ингибирует не только циркулирующую, но и тканевую РААС. Кроме того, при кардиоренальном синдроме и уже имеющейся дисфункции почек чрезвычайно важно наличие у фозиноприла двойного пути выведения (с мочой и желчью), означающего снижение риска кумуляции препарата [18]. В многочисленных работах убедительно показана высокая безопасность и хорошая переносимость фозиноприла у пациентов с различными ССЗ, ведущими к формированию кардиоренального синдрома. При этом у лиц старше 65 лет не выявляется различий в частоте побочных эффектов по сравнению с молодыми пациентами.

Еще в одном рандомизированном исследовании у больных АГ и СД 2-го типа (n = 453) с микроальбуминурией (МАУ) было проведено сравнение эффективности амлодипина (5–15 мг/сут), фозиноприла (10–30 мг/сут) и их комбинации. При одинаковом снижении уровня АД фозиноприл оказался эффективнее амлодипина в отношении снижения МАУ, хотя наиболее эффективной оказалась комбинация фозиноприла и амлодипина [19]. В открытом многоцентровом исследовании ESPERAL (Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency) сравнивали влияние фозиноприла (10–30 мг/сут) и нифедипина GITS (30–60 мг/сут) на уровень АД, функцию почек и риск неблагоприятных исходов у больных с прогрессирующей почечной недостаточностью. Через 3 года от начала терапии степень протеинурии уменьшилась на 57% в группе фозиноприла и, напротив, возросла на 7% в группе нифедипина GITS; удвоение уровня креатинина и потребность в проведении диализа в группе фозиноприла оказались достоверно ниже [20]. Таким образом, было доказано наличие у фозиноприла нефропротективного действия (рис. 4).

Рисунок 4. Влияние фозиноприла и нифедипина ГИТС на функцию почек и протеинурию



Особый интерес представляет исследование PREVENT-IT, в котором не только было продемонстрировано нефропротективное действие фозиноприла у больных АГ с микроальбуминурией, но и его способность снижать риск сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов [21]. У пациентов с сердечной недостаточностью (СН) наличие почечной дисфункции является предиктором неблагоприятного клинического исхода [22].

У больных СД 1-го типа и в отсутствие АГ фозиноприл в малой дозе (10 мг/сут) задерживал прогрессирование и вызывал обратное развитие нефропатии. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании применение фозиноприла через 8 нед. лечения приводило к уменьшению степени протеинурии в 2 раза [23].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОЗИНОПРИЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Эффективность фозиноприла доказана и при ХСН. Показано, что фозиноприл не только повышает толерантность к нагрузкам и снижает функциональный класс (ФК) ХСН, но и существенно замедляет прогрессирование ХСН. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании FEST (Fosinopril Efficacy/Safety Trial) была изучена эффективность фозиноприла при ХСН. В исследование были включены 308 больных с ХСН II–III ФК, 155 из которых получали фозиноприл (10–40 мг/сут), 153 – плацебо. В конце исследования максимальную дозу фозиноприла получали 87% больных. Через 12 нед. в группе фозиноприла достоверно снизился ФК ХСН, уменьшилась одышка, снизилась потребность в дополнительном назначении диуретиков, сократилась частота госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [24]. Терапия фозиноприлом ассоциируется с высокой эффективностью, безопасностью и наилучшим соотношением стоимость/эффективность по сравнению с рядом других ингибиторов АПФ. Несомненным достоинством фозиноприла при лечении ХСН является его способность снижать уровень нейрпептида эндотелина, являющегося предиктором неблагоприятного прогноза больных с декомпенсацией ХСН [25]. В исследовании ФАСОН (Фармакоэкономическая оценка использования ингибитора АПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной

недостаточностью), которое включало 1 945 больных ХСН II–III ФК, в группе пациентов с сочетанием АГ и ХСН снижение систолического АД составило 12,5%, диастолического – 11%, целевой уровень АД был достигнут у 72% пациентов [26]. При этом затраты на лечение снижались на 54%.

ФОЗИНОПРИЛ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании FAMIS продемонстрирована эффективность фозиноприла при остром инфаркте миокарда (ИМ): было показано, что раннее (до 24 ч от развития ИМ) назначение фозиноприла в сочетании с тромболитической терапией у пациентов с передним острым ИМ приводит к достоверному снижению частоты смертельных исходов и случаев развития тяжелой ХСН (III–IV ФК) на 36,2% [27].

В таблице 1 приведены результаты основных зарубежных клинических исследований с использованием фозиноприла, характеризующие его как высокоэффективный и хорошо переносимый препарат.

Фозиноприл относится к числу ингибиторов АПФ, которые хорошо изучены в России [28]. В рамках российской программы ФЛАГ (Фозиноприл при Лечение Артериальной Гипертонии) оценивалась вероятность достижения целевых уровней АД у больных с мягкой и умеренной АГ в амбулаторных условиях при монотерапии фозиноприлом (10–20 мг/сут) или его сочетании с гидрохлоротиазидом. Всего в исследование были включены 2 557 пациентов, из которых 26,7% составили лица старше 60 лет. Целевое АД было достигнуто у 62,1% пациентов. Побочные эффекты отмечены у 8,3% больных, отмена препарата оказалась необходимой всего у 5,2% больных [29].

У пациентов с циррозом печени экскреция фозиноприлата с мочой возрастает в 1,5–2 раза по сравнению со здоровыми лицами, а у больных с почечной недостаточностью в 2–3 раза увеличивается экскреция с желчью. Данная особенность фармакокинетики фозиноприла позволяет безопасно использовать его у больных с почечной и печеночной недостаточностью

В исследовании ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибитора АПФ фозиноприла в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения) были включены 2 596 пациентов с мягкой или умеренной АГ и наличием двух факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Сравнивалась эффективность монотерапии фозиноприлом или его сочетания с гидрохлоротиазидом и общепринятой терапии (диуретиками, бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция) у пациентов разного воз-

Таблица 1. Результаты важнейших исследований с использованием фозиноприла [15, с измен.]

Исследование	Основная цель	Результат
FOPS	Безопасность у пожилых пациентов	Фозиноприл эффективен и безопасен у пациентов с АГ старше 60 лет
SHEP	Безопасность и эффективность у пожилых пациентов	Фозиноприл по сравнению с хлорталидоном не вызывает неблагоприятных метаболических изменений у пожилых пациентов. Частота побочных эффектов не зависит от функции почек
FLIGHT	Гипотензивная эффективность	Фозиноприл является высокоэффективным и безопасным гипотензивным препаратом вне зависимости от возраста пациентов
PHYLLIS	Влияние фозиноприла на атеросклероз	Фозиноприл тормозит развитие и прогрессирование атеросклероза сонных артерий
PREVEND-IT	Эффективность у пациентов с АГ и микроальбуминурией	Терапия фозиноприлом предотвращает прогрессирование микроальбуминурии и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений
ESPIRAL	Нефропротективный эффект фозиноприла	Снижение протеинурии выявлено у 57% пациентов. Частота повышения уровня креатинина в крови и необходимость гемодиализа уменьшились на 53%
Fosinopril Heart Failure Study	Эффективность при ХСН	Декомпенсация ХСН в группе фозиноприла развивается достоверно реже
FACET	Эффективность при сочетании СД и АГ	Фозиноприл эффективно уменьшает сердечно-сосудистый риск у пациентов данной группы

раста. Целевое АД при приеме фозиноприла и гидрохлоротиазида было достигнуто у 67,8% пациентов. Показано, что скорость достижения гипотензивного эффекта и его выраженность при применении фозиноприла не различаются у пациентов пожилого и молодого возраста, но выше, чем при использовании традиционной схемы лечения. По сравнению с другими препаратами фозиноприл отличала простота приема и экономичность [30].

По антигипертензивной активности фозиноприл не уступает диуретикам, бета-адреноблокаторам, антагонистам кальция и другим ИАПФ, но отличается лучшей переносимостью и меньшим числом клинических и биохимических побочных эффектов, в т. ч. у пожилых лиц или больных СД

ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФОЗИНОПРИЛА

Как известно, основными побочными эффектами, ограничивающими назначение ИАПФ и снижающими приверженность лечению, наряду с ухудшением функции почек, являются кашель и гипотония первой дозы, особенно у больных, перенесших острый ИМ и имеющих симптомы ХСН. Кашель при терапии ИАПФ связан с блокадой разрушения брадикинина и некоторых других нейромедиаторов в слизистой оболочке бронхов и нередко является причиной отказа больных от продолжения терапии или основанием для замены ингибитора АПФ препаратом из группы блокаторов рецепторов к ангиотензину II. Альтернативой этому может быть фози-

ноприл, частота побочных эффектов при применении которого сопоставима с плацебо (табл. 2). Имеются доказательства того, что сухой кашель, вызываемый другими ИАПФ, ослабевает или даже полностью исчезает при переходе на фозиноприл [31]. Например, в двойном слепом сравнительном исследовании с эналаприлом показано достоверно более редкое возникновение кашля при назначении фозиноприла. В это исследование были включены 179 больных, уже прекративших прием ингибиторов АПФ из-за развития кашля. У этих больных при назначении фозиноприла возобновление кашля наблюдалось в 2 раза реже, чем при терапии эналаприлом [32].

Фозиноприл отличает удобный режим дозирования – однократный прием обеспечивает 24-часовой контроль АД (соотношение остаточного к пиковому эффекту – 64%) и предотвращает его повышение в ранние утренние часы. Начальная суточная доза фозиноприла при АГ

Таблица 2. Частота побочных эффектов при назначении фозиноприла и плацебо свидетельствует о прекрасной переносимости фозиноприла

Побочный эффект	Фозиноприл (n = 184)	Плацебо (n = 184)
Головная боль	3,2 (0,9)	3,3 (0,0)
Кашель	2,2 (0,4)	0,0 (0,0)
Головокружение	1,6 (0,0)	0,0 (0,0)
Диарея	1,5 (0,4)	1,6 (0,0)
Слабость	1,5 (0,6)	1,6 (0,0)
Тошнота/рвота	1,2 (0,4)	0,5 (0,0)
Нарушение половой функции	1,0 (0,1)	1,1 (0,5)

Примечание. В скобках указана частота отмены препарата из-за побочного эффекта.

составляет 10 мг однократно с возможным последующим увеличением до 20–40 мг. При ХСН начальная суточная доза – 5–10 мг (у больных с гипотонией – 2,5–5 мг), средняя терапевтическая – 10–20 мг, максимальная – 20–40 мг.

Благодаря удачным клинико-фармакологическим характеристикам фозиноприл (Моноприл) является одним из наиболее эффективных и безопасных ингибиторов АПФ, обладающих доказанной антигипертензивной эффективностью и протективными свойствами в отношении поражений органов-мишеней, а также антиатеросклеротическим потенциалом. Продемонстрирована достаточно высокая клиническая эффективность препарата при ХСН, причем он может обеспечить про-

В многочисленных исследованиях убедительно показана высокая безопасность и хорошая переносимость фозиноприла (Моноприла) у пациентов с различными ССЗ, ведущими к формированию кардиоренального синдрома

филактику развития ХСН после перенесенного инфаркта миокарда. Доказана эффективность и безопасность фозиноприла при кардиоренальном синдроме благодаря наличию кардио- и нефропротективного эффектов и двойному пути элиминации.


ЛИТЕРАТУРА

- Guthrie R. Fosinopril: an overview. *Am J Cardiol*, 1993, 72: 22Н–24Н.
- Sugarman AA, Couchman T et al. Advanced age per se no influence on the pharmacokinetics of the active diacid of fosinopril. *J Clin Pharmacol*, 1986, 26:541–560.
- Vetter W. Treatment of senile hypertension: the Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *Am J Hypertens*, 1997,10(10 Pt 2): 255S–261S.
- Berdah J, Guest M, Salvador M. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study). *Ann Cardiol Angeiol*, 1998, 47(3): 169–75.
- Leonetti G, Trimarco B, Collatina S et al. An effective approach for treating elderly patients with isolated systolic hypertension: results of an Italian multicenter study with fosinopril. *Am J Hypertens*, 1997, 10(10 Pt 2): 230–235.
- Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the fosinopril vs amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, 1998, 21: 597–603.
- Fernandez M, Madero R, Gonzalez D et al. Combined versus single effect of fosinopril and hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *Hypertension*, 1994, 23(1): 1207–10.
- Bilge AK, Atilgan D, Tukek T et al. Effects of amlodipine and fosinopril on heart rate variability and left ventricular mass in mild-to-moderate essential hypertension. *Int J Clin Pract*, 2005, 59(3): 306–10.
- Kirpizidis HG, Papazachariou GS. Comparative effects of fosinopril and nifedipine on regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a double-blind study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1995, 9(1): 141–3.
- Holdaway IM, Gamble GD, Sanders GA et al. Effect of fosinopril on cardiac and metabolic parameters in patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 1994, 17(12): 1476–9.
- 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. *Circulation*, 2003, 108: 2154–69.
- Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер. Архив*, 2004, 6: 39–46.
- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний). *Клин. Фармак. тер.*, 2002, 11(3): 16–18.
- Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *C. Ronco, Intensive Care Med*, 2008, 34: 957–962.
- Терещенко С.Н., Жиров И.В. Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении кардиоренального синдрома. *Эффективная фармакотерапия*. 2011, 2.
- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47: 987–96.
- Zou AP, Li N, Cowley AW. Jr. Production and actions of superoxide in the renal medulla. *Hypertension*, 2001, 37: 547–53.
- Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 49(1): 23–31.
- Fogari R, Preti P, Zoppi A. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens*, 2002, 15(12): 1042–9.
- 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.
- Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*, 2004, 110(18): 2809–16.
- Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2000, 102: 203–10.
- Carella MJ, Gossain VV, Jones J. The effects of a low-dose regimen of fosinopril on elevated urinary albumin excretion in normotensive type 1 diabetic patients. *J Med*, 1999, 30(5–6): 305–20.
- Erhardt L, MacLean A, Ilgenfritz 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.
- Galatius-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.
- Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования ингибитора АПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН). *Сердечная Недостаточность*, 2002, 3(1): 38–39.
- Borghi C et al. Post acute myocardial infarction. The fosinopril in acute myocardial infarction study (FAMIS). *Am J Hypertens*, 1997, 10: 247–54.
- 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): 261–264.
- Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *РМЖ*, 2001, 9(10): 406–10.
- Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ. *Consilium medicum*, 2002, 4(11): 596–98.
- Sharif MN, Evans BL, Pylpynchuk GB. Cough induced by quinapril with resolution after changing to fosinopril. *Ann Pharmacotherapy*, 1994, 28: 720–2.
- David D, Jallad N, Germino FW et al. A comparison of the cough profile of fosinopril and enalapril in hypertensive patients with a history of ACE-inhibitor-associated cough. *Am J Ther*, 1995, 2 (10): 806–1317.