10.21518/2079-701X-2018-5-15-19

**Г.Н. ГОРОХОВСКАЯ**[1], д.м.н., профессор, **А.С. СКОТНИКОВ**[2,3], к.м.н., доцент, **В.Л. ЮН**[1]
[1] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)
[3] Научно-исследовательский центр коморбидной патологии «Рациональная медицина»



# КОМОРБИДНЫЙ БОЛЬНОЙ

## АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: РОЛЬ ФОЗИНОПРИЛА

**Настоящая статья посвящена обсуждению клинико-фармакологических ниш фозиноприла – одного из наиболее востребованных в повседневной амбулаторной практике ингибиторов АПФ. С точки зрения терапии, кардиологии и клинической фармакологии коллектив авторов освещает аспекты, в которых фозиноприл имеет преимущества перед другими ингибиторами АПФ, а также перед блокаторами рецепторов ангиотензина II (сартанами). Тезисы, лежащие в основе статьи, подтверждаются перечислением и разбором авторами ведущих клинических исследований фозиноприла и его потенциально возможных комбинаций с диуретиками и блокаторами кальциевых каналов.**
**Статья также освещает вопросы и сателлитные феномены «сосудистой» коморбидности у больных артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек; затрагивает механизмы их развития и взаимоотягощения; рассматривает точки приложения и доказательства эффективности и безопасности фозиноприла именно у этой когорты больных. Одним из основных тезисов настоящей статьи является важность органопротекции (-кардио, -нефро, -ангио), основные направления и постулаты реализации которой сформулированы на примере ингибиторов АПФ.**

***Ключевые слова:*** *коморбидность, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, кардиопротекция, нефропротекция, фозиноприл.*

**G.N. GOROKHOVSKAYA [1], MD, Prof., A.S. SKOTNIKOV[2,3], PhD in medicine, V.L. YUN[1]**
**[1] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry**
**[2] Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia**
**[3] Rational Medicine Research Center for Comorbid Pathology**

**THE COMORBID PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: THE ROLE OF FOSINOPRILE**

**This article discusses clinicopharmacological niches of fosinopril, one of the most popular ACE inhibitors in daily outpatient practice. The authors cover aspects, where fosinopril has advantages over other ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers (sartans) from the point of view of therapy, cardiology and clinical pharmacology. The theses taken as a basis of the article are confirmed by the authors, who named and reviewed the leading clinical trials of fosinopril and its potentially possible combinations with diuretics and calcium channel blockers.**
**The article also covers issues and satellite phenomena of "vascular" comorbidity in patients with arterial hypertension, chronic heart failure and chronic kidney disease; describes the mechanisms of their development and mutual aggravation; examines the points of administration and the evidence for the efficacy and safety of fosinopril in this cohort of patients. One of the main theses of this article is the importance of organ-protection (-cardio, -nefro, -angio). The main directions and postulates of its implementation are provided using the example of ACE inhibitors.**

***Keywords:*** *comorbidity, arterial hypertension, chronic heart failure, chronic kidney disease, cardioprotection, nephroprotection, fosinopril.*

Влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение многих заболеваний многогранно и индивидуально. Взаимодействие заболеваний, возраста и лекарственного патоморфоза значительно изменяет клиническую картину и течение основной нозологии, характер и тяжесть осложнений, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс [1].

Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность летального исхода. Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению койко-дней, инвалидизации, препятствует проведению реабилитации, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств, способствует увеличению вероятности падений у пожилых больных [2]. Одним из часто встречающихся видов коморбидной патологии является осложненная коморбидность, которая является результатом основного заболевания и обычно последовательно через некоторое время после его дестабилизации проявляется в виде поражения органов-мишеней. Примером данного вида коморбидности является хроническая болезнь почек (ХБП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у больных гипертонической болезнью.

В США, согласно статистическим отчетам Американской ассоциации сердца, диагноз ХСН выставлен более чем у 6 млн человек, а заболеваемость ХСН составляет 10 случаев на 1 тыс. человек. При этом ведущей причиной формирования данного симптомокомплекса является артериальная гипертония (АГ) (почти 75% больных), в то же время заметно возрастает роль сахарного диабета как этиологического фактора в патогенезе ХСН. В России получение полных статистических отчетов по поводу ХСН является чрезвычайно сложной задачей, т. к. при выписке пациента из стационара или в случае летального исхода кодируется основное заболевание, а не ХСН. Тем не менее диагноз ХСН выставлен в РФ 9,5 млн человек (7,28% населения РФ). При этом ХСН наиболее тяжелой степени, т. е. III–IV функционального класса, страдает 2,1% населения (2,7 млн человек) [3].

Таким образом, проблема ХСН является чрезвычайно актуальной задачей кардиологии во всем мире. Следует отметить, что наиболее часто встречающийся тип пациентов с ХСН в России (около 80%) – это больные с неэффективно леченной АГ, т. к. у 53% больных с ХСН причиной развития декомпенсации является повышение АД.

Нужно ли много говорить о биологической важности почек и значимости выполняемых ими функций? Вероятно, нет. Разнообразие причин ХБП у коморбидных больных способствует многокомпонентному снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), с которой тесно ассоциированы гиперинсулинизм, инсулинорезистентность тканей и нарушение толерантности к глюкозе, дальнейшее повышение артериального давления (АД), устойчивое к проводимой гипотензивной терапии, а также прогрессирование атеросклероза, подавление функции тромбоцитов и уменьшение выработки эритропоэтинов [4]. Все это, несомненно, ухудшает прогноз данной категории пациентов посредством увеличения рисков как тромбозов, так и кровотечений.

Неспособность почек обеспечивать водно-электролитный баланс ведет к накоплению в организме избытка воды и натрия, к тотальной гипергидратации и усугублению артериальной гипертензии, на которой замыкается порочный круг. Уже с началом снижения клубочковой фильтрации возникает отчетливая тенденция к повышению АД, формированию гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка. Рано возникающие гиперинсулинизм, вторичный гиперпаратиреоз и изменения липидного профиля крови предрасполагают к формированию метаболических нарушений с высоким индексом атерогенности у подобных больных [5]. Как правило, ХБП прогрессирует, при этом факторами риска ее прогрессирования, независимо от исходного заболевания, являются все те же артериальная гипертония, сахарный диабет, выраженная протеинурия, курение, дислипидемия и гипергомоцистеинемия. Кроме того, на ухудшение почечного кровотока влияет гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), кинин-калликреиновой (ККС) и симпатической нервной (СНС) систем, участвующих в регуляции артериального давления, которая в совокупности с усилением выраженности атеросклеротических изменений в сосудах почек приводит к ухудшению почечной перфузии [6].

В результате на каждом этапе сердечно-сосудистого континуума, сформулированного в 1993 г. E. Braunwald и V. Dzou, почечный кровоток неуклонно падает. Кроме того, гиперальдостеронизм, развивающийся на фоне повышенной активности перечисленных нейрогуморальных систем и влекущий за собой водно-электролитный дисбаланс, также способствует нарастанию ХБП на фоне усугубления симптомов АГ и ХСН.

Сегодня не вызывает сомнений, что вероятность развития ХБП увеличивается прямо пропорционально величинам систолического и диастолического АД, поэтому лечение АГ в целом и тем более терапия впервые возникшей АГ должны включать в себя обязательный нефропротективный компонент, позволяющий максимально длительно поддерживать почечный кровоток на должном исходном уровне [7].

Механизмы нефропротекции ряда лекарственных препаратов, используемых в терапии АГ, сводятся к дилатации афферентных и эфферентных артериол почечных клубочков, снижению гидравлического давления в клубочковых капиллярах, торможению пролиферации и гипертрофии фибробластов, а также уменьшению синтеза компонентов мезангиального матрикса. Динамика показателей функционального состояния почек (микроальбуминурия (МАУ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ)) на фоне приема основных классов антигипертензивных препаратов неоднократно изучалась в различных клинических исследованиях, результаты которых представлены в *таблице*.

Анализируя вышеуказанные данные, обращает на себя внимание наибольшая защита почек ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов II типа (сартаны), за которыми по мере уменьшения нефропротекции следуют высокоселективные β-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция. Примечательно, что нефропротективная способность дигидропиридиновых антагонистов кальция сопоставима с плацебо. Именно поэтому среди всех классов гипотензивных лекарственных средств иАПФ и сартаны являются препаратами выбора в терапии неосложненной АГ у пациентов молодого и среднего возраста, нуждающихся в максимальной превентивной органо-, и в том числе кардио- и

**Таблица. Нефропротективные свойства гипотензивных препаратов**

| Класс препаратов | Динамика МАУ | Динамика СКФ |
|---|---|---|
| Плацебо | +39% | -8% |
| Кардиоселективные β-блокаторы | -30% | -4% |
| Дигидропиридиновые антагонисты кальция | +5% | -8% |
| Недигидропиридиновые антагонисты кальция | -20% | -1% |
| Ингибиторы АПФ | -38% | -1% |
| Сартаны | -48% | +1% |

нефропротекции, которые могут быть достигнуты при их применении в малых дозах, практически не влияющих на уровень АД и другие гемодинамические параметры [8].

Однако в рутинной практике терапевты крайне редко аргументируют свой выбор гипотензивного препарата в целом или средства, блокирующего РААС, в частности с точки зрения органопротективных свойств лекарств, стараясь в первую очередь достичь целевых значений АД. В процессе подбора наиболее приемлемого медикамента и режима его дозирования в каждом отдельно взятом случае врачи беспрестанно отменяют одни лекарства, которые, вероятно, «не подходят» данному больному, т. к. не оправдывают обоюдных ожиданий в отношении желанного снижения АД, и назначают другие. При этом подавляющее большинство терапевтов и кардиологов, чьей непосредственной задачей является пожизненное лечение АГ и ежедневный контроль над ним и рисками, ассоциированными с повышенным АД, практически не мониторируют в динамике показатели нормального функционирования почек, которые одни из первых реагируют на изменение схем и режимов гипотензивной терапии.

Доказано в многочисленных исследованиях, что средства, блокирующие РААС, в частности ингибиторы АПФ, не только замедляют прогрессирование нефропатии, но и индуцируют регресс поражения почек. Этот эффект обусловлен как собственно антигипертензивным действием ингибиторов РААС, так и блокированием органоповреждающего действия ангиотензина II, то есть дополнительным, независимым от артериального давления, их органопротективным влиянием. Блокаторы РААС успешно устраняют спазм выносящих сосудов в почечных клубочках и тем самым уменьшают или прекращают гиперфильтрацию и протеинурию. В клинике это проявляется постепенным уменьшением скорости прогрессирования МАУ, предупреждением развития МАУ, а нередко и нормализацией экскреции белка почками. Применение ингибиторов АПФ приводит к существенному улучшению функции почек, в том числе на фоне АГ и/или СД.

Таким образом, нефропротективный эффект иАПФ имеет особое значение на ранних стадиях АГ и СД, когда у пациентов уже имеется МАУ, но еще возможно не только приостановить прогрессирование нефропатии, но и обеспечить ее обратное развитие. При правильном контроле основных показателей функции почек, к которым относятся СКФ и МАУ, выбор начальной дозы и последующего режима дозирования ингибиторов АПФ у пациентов с ХБП не должен вызывать у клиницистов трудности, однако на деле «сосудистым» больным, страдающим ХБП, определение СКФ и МАУ врачи проводят крайне редко, а ингибиторы АПФ почти не назначают, аргументируя это почечной элиминацией большинства представителей данного класса лекарственных средств.

Таким образом, большая часть пациентов, страдающих ХБП, лишается ренопротективного эффекта медикаментозной терапии, необходимого для успешного лечения основной «сосудистой» патологии, а большинство клиницистов сталкивается с трудностями в подборе адекватной гипотензивной терапии пациентам с ХБП.

Проблема лечения ХСН и ХБП тесно связана с АГ. Для этих пациентов ингибиторы АПФ являются высокоэффективными препаратами, предотвращающими развитие декомпенсации.

Данный класс препаратов характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью, обладает доказанным кардио- (восстановление баланса между потребностью и обеспечением миокарда $O_2$; снижение пред- и постнагрузки на ЛЖ; уменьшение объема и массы ЛЖ; замедление (реверсия) ремоделирования ЛЖ; уменьшение симпатической стимуляции; антиаритмический эффект); васкуло- (потенциально прямой антиатерогенный эффект; антипролиферативный и антимиграционный эффект на гладкомышечные клетки, нейтрофилы и моноциты; улучшение и/или восстановление функции эндотелия; потенциальная профилактика повреждения атеросклеротической бляшки; антитромбоцитарный эффект; потенциальное усиление эндогенного фибринолиза; антигипертензивный эффект; улучшение податливости артерий и их тонуса) и ренопротективным (снижение внутриклубочковой гипертензии; увеличение скорости клубочковой фильтрации; увеличение Na+-уреза и уменьшение K+-уреза; уменьшение протеинурии; рост диуреза) действием в сочетании с хорошей переносимостью и метаболическими эффектами (усиление распада ЛПНП; снижение синтеза ТГ; увеличение синтеза ЛПВП; повышение чувствительности рецепторов к инсулину; усиление потребления глюкозы), что обеспечивает высокое качество жизни больных [9].

На сегодняшний день иАПФ являются одной из наиболее перспективных групп препаратов, которую отличает как многопрофильность действия, так и разноплановость оказываемых ею эффектов. Именно этот уникальный профиль действия и позволил назвать иАПФ «краеугольным камнем в лечении сердечно-сосудистых заболеваний».

Фозиноприл (Моноприл, Valeant) – первый препарат из нового класса иАПФ с двойным механизмом выведения. Действие препарата реализуется через активный метаболит фозиноприла – фозиноприлат, который демонстрирует все классические свойства ингибиторов АПФ; обладает высокой липофильностью, что обеспечивает высокую степень подавления активности тканевых компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Особенностью препарата является наличие в молекуле фосфинильной группы, которая обусловливает ряд уникальных фармакокинетических свойств. В частности, к преимуществам фозиноприла относится сбалансированный двойной путь выведения – чуть больше половины всего объема препарата (54%) удаляется из организма путем почечной экскреции с мочой, оставшаяся часть (46%) – путем печеночной деградации активных метаболитов с последующим их удалением через желудочно-кишечный тракт. Важно отметить, что при снижении почечной фильтрации пропорционально увеличивается выведение препарата через печеночный путь, и наоборот: при заболевании печени увеличивается вклад почечной экскреции.

Собственно, эта фармакокинетическая особенность фозиноприла лежит в основе важной клинической реко-

мендации: как при почечной, так и при печеночной недостаточности дополнительная коррекция дозы фозиноприла обычно не требуется [8].

Преимуществом данного препарата является также низкая частота побочных эффектов: в плацебо-контролируемых исследованиях частота побочных эффектов у больных ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA при применении фозиноприла и плацебо была практически одинаковой. Отмечена крайне низкая частота возникновения сухого кашля на фоне приема фозиноприла. Более того, есть доказательства, что сухой кашель, вызываемый другими иАПФ, ослабевает или даже полностью исчезает при переходе на фозиноприл.

При применении фозиноприла количество клинических и биохимических побочных эффектов, особенно в группах риска – у пожилых гипертоников и больных сахарным диабетом, минимально.

Наиболее показательными являются результаты исследования FACET, в котором сравнивали клиническую эффективность, влияние на биохимические показатели и конечные точки фозиноприла и антагониста кальция – амлодипина – у больных с инсулин-независимым сахарным диабетом и артериальной гипертонией. За 3 года терапии при примерно равном контроле за артериальным давлением (АД) в группе фозиноприла наблюдалось достоверно меньшее число смертельных исходов, инфарктов миокарда и инсультов, чем на фоне терапии амлодипином (14 против 27% соответственно, p = 0,027). Фозиноприл удобен в применении, хорошо сочетается с диуретиками (потенцирование эффекта). Однократный прием обеспечивает 24-часовой контроль АД [10].

Фозиноприл – единственный среди иАПФ препарат, не требующий коррекции дозы у пожилых больных. В группе пожилых пациентов (65–74 года) с клинически нормальной функцией печени и почек не отмечено разницы в фармакокинетике фозиноприлата по сравнению с молодыми пациентами (20–35 лет), поэтому начальная доза фозиноприла у всех пациентов составляет 10 мг/сут в один прием.

В исследовании FOPS (Fosinopril in Old Patients Study) принимали участие 757 больных старше 60 лет с АГ, длительность наблюдения составила 12 нед. Целевой уровень АД достигнут у 80% пациентов. Эффективность препарата не зависела от степени нарушения функции почек. Частота побочных эффектов составила 6,4% [11].

В исследовании FISH сравнивали влияние фозиноприла, который назначали 312 пациентам пожилого возраста с изолированной систолической АГ, и хлорталидона. Результаты показали идентичное и статистически значимое снижение АД, но было отмечено, что хлорталидон вызывал статистически значимое повышение уровня мочевой кислоты, холестерина, мочевины и калия, чего не отмечалось при приеме фозиноприла. Наблюдаемые побочные эффекты фозиноприла минимальны и не зависят от функции почек и уровня креатинина [12].

Исследование FLIGHT с участием 19 432 больных с АГ (989 из них старше 75 лет), в котором изучалась безопасность и эффективность фозиноприла, показало, что через 12 нед. лечения контроль АД был достигнут у 79,8% пациентов, при этом наблюдалось улучшение всех анализируемых показателей качества жизни [13].

Особый интерес представляет исследование FAMIS, в котором фозиноприл применяли у больных, перенесших ОИМ, без признаков левожелудочковой дисфункции (ФВ > 45%). Даже в этой группе пациентов наименьшего риска фозиноприл оказался весьма эффективным и достоверно снижал риск смерти и развитие выраженной ХСН (III–IV ФК) на 36,2%. В последующие годы во многих исследованиях было подтверждено положительное влияние иАПФ на клинические картину, качество жизни и прогноз пациентов с ХСН [14].

Одноцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое испытание с 4-факториальным планом PREVEND-IT проведено с целью оценки способности фозиноприла и правастатина снижать частоту случаев смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных с микроальбуминурией (от 15 до 300 мг/ч) [15].

Фозиноприл обладает не только антигипертензивной активностью: препарат предупреждает развитие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) при АГ и способствует регрессу структурного ремоделирования камер сердца. Отмечено, что в течение 9 мес. терапии фозиноприлом масса миокарда ЛЖ у лиц с выраженной гипертрофией снижается (до 5 г редукции), а в группе сравнения – нарастает. Подобное наблюдение очень важно, поскольку гипертрофия стенки ЛЖ – один из ключевых предикторов сердечно-сосудистых катастроф. Препарат благоприятно воздействует на течение атеросклероза сонных артерий. Показано, что толщина комплекса интима-медиа в этом участке сосудистого русла через 36 нед. регулярного приема препарата снижается на 0,0278 ± 0,03 мм, в то время как вне приема фозиноприла данный показатель только увеличивается.

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PHYLLIS (The Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) продемонстрировали, что терапия фозиноприлом замедляет прогрессирование атеросклероза сонных артерий. В исследовании участвовало 508 больных АГ с бессимптомным атеросклеротическим поражением каротидного бассейна. Пациенты были разделены на группы в зависимости от проводимой терапии: 127 больных получали гидрохлоротиазид в дозе 25 мг/сут, 127 – фозиноприл в дозе 20 мг/сут, 126 – 25 мг гидрохлоротиазида и дополнительно 40 мг правастатина, 128 – 20 мг фозиноприла и 40 мг правастатина. Средний срок наблюдения составил 2,6 года. Толщина комплекса интима-медиа (преимущественно в области бифуркации общей сонной артерии) достоверно увеличивалась в группе пациентов, получавших только гидрохлоротиазид. У больных, принимавших фозиноприл, правастатин или оба препарата, наблюдали достоверное уменьшение толщины зоны атеросклеротического поражения [16].

В рамках российской программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с АГ и ХСН было проведено исследование ФЛАГ (фозиноприл при лечении артериальной гипертонии). Целью программы было исследование возможности контроля АД у больных АГ 1-й

и 2-й степени (мягкая и умеренная формы АГ) путем применения фозиноприла. Анализ данных проводился по 2 557 (64,7% женщин) больным. Средний возраст составлял 53,1 года (от 18 до 93 лет); средний возраст женщин, участвовавших в исследовании, был выше, чем у мужчин (54,7 против 50,4 года). У 472 (18%) больных была выявлена 1-я степень повышения АД, у 1 741 (68%) больного – 2-я степень повышения АД и у 78 (3%) больных – изолированная систолическая артериальная гипертония. Побочные реакции были отмечены всего у 8,3% больных, причем практически с одинаковой частотой у больных, принимавших разные дозы фозиноприла: 10 мг (6,2%) и 20 мг (8,9%). В среднем систолическое АД снижалось со 162,8 до 134,3 мм рт. ст. (на 28,7 мм рт. ст., или 17,4%), а диастолическое – с 98,7 до 82,5 мм рт. ст. (на 16,2 мм рт. ст., или 16,1%). Наибольшее снижение АД наблюдалось у больных с 3-й степенью повышения АД (тяжелая АГ). У пациентов старше 65 лет не выявлено различий в частоте возникновения побочных реакций при приеме фозиноприла по сравнению с молодыми пациентами.

В ходе программы ФАГОТ (фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных артериальной гипертонией осложненного течения) было доказано, что фозиноприл не только является эффективным антигипертензивным препаратом при лечении больных АГ осложненного течения, но и обладает фармакоэкономическими преимуществами (более низкая стоимость терапии фозиноприлом в сравнении с другими режимами антигипертензивной терапии) [17].

Результаты программы ФАСОН (фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью) продемонстрировали достоверное улучшение состояния пациентов на фоне лечения фозиноприлом. Так, средний ФК ХСН снизился с 2,6 до 2,0; дистанция 6-минутной ходьбы возросла на 80,2 м; ФВ левого желудочка возросла на 4,9%; баллы по ШОКС снизились с 6,8 (34% тяжести ХСН) до 3,2 (16% тяжести ХСН); качество жизни достоверно улучшилось на 16,2 балла. Положительные эффекты фозиноприла были отмечены во всех подгруппах больных независимо от пола, возраста, характера основного заболевания, приведшего к ХСН, уровня исходного АД, величины ФВ левого желудочка. Применение фозиноприла было эффективно при любой тяжести ХСН, при этом эффективность лечения возрастала пропорционально функциональному классу ХСН. Наряду с улучшением самочувствия, устранением симптомов декомпенсации, увеличением физической активности и улучшением насосной функции сердца важное значение имеют фармакоэкономические преимущества терапии фозиноприлом. Следует также отметить высокую безопасность терапии фозиноприлом. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что фозиноприл является высокоэффективным, безопасным и экономически выгодным препаратом из класса ингибиторов АПФ, идеально подходящим для амбулаторного лечения больных с ХСН [18].

Исходя из результатов вышеперечисленных исследований, фозиноприл является высокоэффективным и безопасным препаратом, демонстрирующим гипотензивные, антиишемические, антиатеросклеротические, органопротективные и прочие эффекты, а потому удобен и востребован в терапии АГ у пациентов с ХСН и ХБП в амбулаторных условиях.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

**ЛИТЕРАТУРА**


1. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal Chronic Disease*, 1970, 23(7): 455-468.
2. Charlson ME, Sax FL. The therapeutic efficacy of critical care units from two perspectives: a traditional cohort approach vs a new case-control methodology. *J Chronic Dis*, 1987, 40(1): 31-9.
3. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(8): 768-777.
4. Bakris GL, Weir MR. ACE inhibitor-assocoated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch. Intern. Med*., 2000, 160: 685-693.
5. Maschio D, Alberti D, Janin G. The Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study. *N Engl J Med*, 1996, 334(15): 939-45.
6. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non–diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int*, 1998, 53: 1209–1216.
7. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal,* 2013, 34: 2159-2219. doi: 10.1093/eurheartj/eht151.
8. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta–analysis on 11000 Participants from 42 Trials. *The American Journal of Medicine*, 2009, 122: 290-300.
9. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting–enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*, 2003, 348: 583-92.
10. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabet Care*, 1998, 21: 597-603.
11. Veller W. Treatment of Senile hypertension. The fosinopril in old patients study. *AJH*, 1997, 10: 255-261.
12. Olivier PB, Germain ML, Carette BD et al. Elevation of serum creatinine following fosinopril therapy. *Ann. Pharmacother*, 1999, 33: 382-383.
13. 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): 169-175.
14. Borghi C et al. Post acute myocardial infarction. The fosinopril in acute myocardial infarction study (FAMIS). *Am J Hypertens*, 1997, 10: 247–54.
15. 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.
16. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized doubleblind trial. *Stroke*, 2004, 35(12): 2807-2812.
17. Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с артериальной гипертонией осложненного течения). *Consillium Medicum*, 2002, 11: 596-598./ Chazova IE. The first results of the PHAGOT study (Pharmacoeconomic assessment of the ACE inhibitors use in the outpatient treatment of patients with complicated course of arterial hypertension). *Consillium Medicum*, 2002, 11: 596-598.
18. Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования ингибитора АПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН). *Сердечная недостаточность*, 2002, 3(1): 38–39. Mareev VYu. Pharmacoeconomic assessment of the ACE inhibitor use in the outpatient treatment of patients with heart failure (FASON). *Serdechnaya nedostatochnost*, 2002, 3 (1): 38-39.