

Возможности применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла с недигидропиридиновым антагонистом кальция дилтиаземом как терапии первой линии в лечении артериальной гипертонии

(КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР)

О.Д. ОСТРОУМОВА^{1,2}, И.В. ГОЛОБОРОДОВА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; завлабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр»; тел.: +7(495) 303-93-07; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Голобородова Ирина Васильевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 303-93-07; e-mail: giv55555@ramler.ru

РЕЗЮМЕ

В статье на клиническом примере продемонстрирован успешный опыт использования комбинированной терапии в составе ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла и недигидропиридинового блокатора кальциевых каналов дилтиазема у пациентки с артериальной гипертонией, синусовой тахикардией и бронхиальной астмой в анамнезе. Показана ее высокая антигипертензивная эффективность и безопасность, благоприятное влияние на суточный профиль АД и сердечный ритм, а также выраженные органопротективные свойства: способность снижать степень гипертрофии миокарда левого желудочка и уровень микроальбуминурии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, синусовая тахикардия, бронхиальная астма, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл, дилтиазем

Для цитирования: Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Возможности применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла с недигидропиридиновым антагонистом кальция дилтиаземом как терапии первой линии в лечении артериальной гипертонии (клинический пример). *Медицинский совет*. 2019; 5: 36-45. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-36-45>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of using Fosinopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, combined with Diltiazem, a non-dihydropyridine calcium antagonist, as first-line therapy in the treatment of arterial hypertension

(CLINICAL CASE)

Olga D. OSTROUMOVA^{1,2}, Irina V. GOLOBORODOVA¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, Delegatskay St., 20, Bldg. 1

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova, 1

Author credentials:

Ostroumova Olga Dmitrievna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Intermediate Level Therapy and Occupational Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapy of

Pharmacotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation – Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center; tel.: +7 (495) 303-93-07; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Goloborodova Irina Vasilyevna – Cand. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Intermediate Level Therapy and Occupational Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 303-93-07; e-mail: giv55555@ramler.ru

ABSTRACT

The article exemplified the successful experience of using combination therapy consisting of fosinopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, and diltiazem, a non-dihydropyridine calcium antagonist, in a patient with a history of arterial hypertension, sinus tachycardia and bronchial asthma. The authors proved the high antihypertensive efficacy and safety of the therapy, its favourable effect on the daily profile of blood pressure and heart rate, and strong organ-protective properties, the ability to reduce the degree of left ventricular hypertrophy and microalbuminuria level.

Keywords: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, sinus tachycardia, bronchial asthma, angiotensin-converting enzyme inhibitors, fosinopril, diltiazem

For citing: Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Possibilities of using Fosinopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, combined with Diltiazem, a non-dihydropyridine calcium antagonist, as first-line therapy in the treatment of arterial hypertension (clinical case). *Meditinsky Sovet*. 2019; 5: 36-45. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-36-45>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

А ртериальная гипертония (АГ) является одним из ведущих факторов риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий (ишемической болезни сердца (ИБС), мозгового инсульта (МИ), хронической сердечной недостаточности (ХСН)), преждевременной инвалидизации и смертности во всем мире [1]. Так, в 2015 г. АГ была диагностирована у 1,13 млрд человек, стала причиной преждевременной инвалидизации 220 млн человек и преждевременной смерти 10 млн человек [2]. АГ также известна как независимый фактор риска снижения когнитивных функций и основной фактор риска развития деменции [3]. К настоящему времени все больше исследований свидетельствуют о существовании статистически значимой связи между высоким уровнем систолического АД (САД) в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств у пожилых. Одним из них является исследование Honolulu-Asia Aging study [4], в котором также было показано, что у гипертоников в возрасте 45–50 лет повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. сопровождалось 7%-ным увеличением риска умеренных и 9%-ным – тяжелых когнитивных нарушений (КН). В последнее время появляются данные о связи риска КН и деменции в среднем возрасте с ранним повышением АД (в возрасте 16–25 лет) [5].

Широкое распространение и «омоложение» АГ – устойчивая тенденция последнего времени, а дебют заболевания, характерный для старших возрастных групп, снизился и теперь регистрируется у более молодых лиц. Так, в настоящее время распространенность АГ среди лиц молодого возраста (до 30 лет) составляет от 3,4 до 40,7% [6–11]. А данные ЭССЕ-РФ – российского эпидемиологического исследования, изучавшего репрезентативные (представительные) выборки населения РФ в возрасте

25–64 лет, свидетельствуют о 44%-ной распространенности АГ у лиц данной возрастной группы [12].

АГ – мультифакторное заболевание, редко возникающее изолированно и часто сочетающееся с другими факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Именно это, а также широкое распространение ФР среди населения и является одной из основных причин, объясняющих подобную негативную тенденцию заболеваемости АГ. Кроме того, дальнейшее развитие представлений об этиопатогенезе АГ сопровождается выделением новых факторов риска. Так, в рекомендациях по диагностике и лечению АГ Европейского общества по гипертонии (ЕОАГ, European Society of Hypertension) и Европейского общества кардиологов (ЕОК, European Society of Cardiology) 2018 г. одним из новых ФР ССЗ выступает ЧСС > 80 уд/мин.

Мультифакторность заболевания, сложные этиопатогенетические взаимоотношения, провоцирующие известные лечебно-диагностические трудности, стимулируют медицинскую науку и практику к оптимизации существующих и поиску новых подходов к терапии АГ [13].

Комбинированная антигипертензивная терапия в наибольшей степени позволяет решить проблему мультифакторности АГ, одновременно воздействуя на большее количество звеньев патогенеза заболевания (симпато-адреналовую систему (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), эндотелиальную дисфункцию и нарушение функции почек, гипертрофию миокарда и ремоделирование сосудистой стенки). Неудивительно, что эффективность данного подхода значительно (на 20–30%) превосходит монотерапию АГ, сокращая само время подбора терапии и существенно повышая приверженность пациентов к лечению, а современные клинические реко-

мендации по АГ во главу угла ставят уже не вопрос предпочтительности моно- или комбинированной терапии, а выбор наиболее эффективной комбинации препаратов [1, 13]. Причем помимо наибольшей «профильной» эффективности препаратов, на выбор антигипертензивной терапии оказывают влияние и другие факторы, среди которых особо важными являются сопутствующие заболевания, наличие которых диктует использование или становится препятствием к назначению тех или иных антигипертензивных групп, а также профиль переносимости.

В настоящее время основными группами препаратов, рекомендованных для назначения при АГ, являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), бета-блокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (БМК) и диуретики. иАПФ, обладая наибольшей доказательной базой, являются одними из наиболее широко используемых групп антигипертензивных средств. Гемодинамические, нейрогуморальные, вазо-, кардио- и нефропротективные свойства представителей группы, а также благоприятный профиль переносимости надежно обеспечили их практическую востребованность. Так, согласно рекомендациям ЕОК/ЕОАГ-2018, сочетание БМК или диуретиков именно с иАПФ является наиболее оптимальной комбинацией двух препаратов. Использование ББ в комбинации целесообразно при наличии в анамнезе стенокардии, инфаркта миокарда, ХСН, нарушениях сердечного ритма, но становится неприемлемым при наличии в анамнезе бронхиальной астмы (БА). При этом БА часто сочетается с различными видами аритмий, наиболее часто (до 98%) с синусовой тахикардией – одним из ФР ССЗ. В таком случае именно недигидропиридиновые БМК становятся альтернативой и рекомендуются для назначения в составе комбинированной терапии.

Пример использования подобной схемы антигипертензивной терапии (иАПФ + недигидропиридиновый БМК) у пациентки с АГ и бронхиальной астмой мы хотели бы привести.

Больная Н. 52 лет обратилась с жалобами на головные боли давящего характера, сердцебиение, беспокоящие преимущественно в вечернее время, снижение памяти на текущие события, рассеянность внимания, трудности в подборе слов, повышенную утомляемость.

Анамнез заболевания. Примерно 2 года назад диагностирована гипертоническая болезнь, до этого около 3 лет отмечала периодические подъемы АД. Лечилась нерегулярно. Ухудшение самочувствия около полугода, когда появились почти постоянные головные боли, утомляемость, нарушение памяти, рассеянность. При самостоятельном измерении АД составляло около 155/90 мм рт. ст., пульс 90–95 уд/мин.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания: в возрасте 49 лет диагностирована бронхиальная астма, постоянно принимает поддерживающую терапию (низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов + пролонгированные бронхолитики). Аллергологический анамнез неотягощен. Никогда не курила, алкоголем не злоупотреб-

ляет. Профессиональные вредности: отрицает. Наследственность: отец и мать болели артериальной гипертонией.

При объективном осмотре: состояние удовлетворительное. Рост 172 см, вес 78 кг. Индекс массы тела 26,4 кг/см², окружность талии 82 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. ЧД 19 в минуту. При аускультации легких – над всей поверхностью легких дыхание везикулярное, единичные сухие свистящие хрипы при форсированном выдохе. При перкуссии области сердца выявлено смещение левой границы относительной тупости сердца влево (на 1,0 см кнаружи от левой среднеключичной линии). Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 93 в минуту. АД 160/95 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9 x 8 x 7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: сознание ясное, контакт свободный, адекватна, критична, ориентация в месте, времени и собственной личности правильная. Грубой неврологической симптоматики нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива, проба Ромберга отрицательная. Походка – без особенностей. Тазовые органы контролирует.

Результаты нейропсихологического тестирования: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) – 29 баллов (ошиблась в пробе на обобщение, в ответ на вопрос, что общего между поездом и велосипедам, сказала «у них есть колеса»).

Снижена беглость речи: в пробе на категориальные ассоциации называет 8 животных. Пробу на литеральные ассоциации выполняет удовлетворительно – за одну минуту называет 17 слов.

Тест связи цифр и букв (trail making test, part B) выполняет за 162 с (норма для соответствующей возрастной группы и уровня образования – не более 106 с). Тест связи цифр (trail making test, part A): выполнение не нарушено (46 с).

Тест Струпа: первая часть (чтение названий цветов, напечатанных черным шрифтом, Т1) – 51 с, вторая часть (называние цветов, Т2) – 63 с, третья часть (называние цвета слова, где цвет шрифта отличается от значения слова, Т3) – 118 с. Коэффициент интерференции (Т3-Т2) – 55 (чем больше эта разница, тем больше выражен эффект интерференции и, соответственно, более выражена ригидность (узость, жесткость) когнитивного контроля).

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования

Клинический анализ крови: без патологических изменений.

Общий анализ мочи: без патологических изменений.

Анализ мочи на микроальбуминурию мочи: 48 мг/л.

Биохимический анализ крови: креатинин – 94 мкмоль/л, СКФ EPI – 60 мл/мин/1,73 м², глюкоза натощак – 4,8 ммоль/л, общий холестерин – 4,7 ммоль/л, триглицериды – 0,7 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 3,7 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,1 ммоль/л, натрий – 142 ммоль/л, калий – 4,5 ммоль/л.

Электрокардиограмма: синусовый ритм, 92–96 уд/мин, отклонение электрической оси сердца влево.

Суточное мониторирование АД (СМАД): среднесуточное систолическое АД (САД) – 175 мм рт. ст. (норма – менее 130 мм рт. ст.), среднесуточное диастолическое АД (ДАД) – 97 мм рт. ст. (норма – менее 80 мм рт. ст.), среднесуточное ПАД – 75 мм рт. ст., среднесуточная ЧСС – 96 уд/мин, среднедневное САД – 175 мм рт. ст. (норма – менее 135 мм рт. ст.), среднедневное ДАД – 97 мм рт. ст. (норма – менее 85 мм рт. ст.), среднедневное ПАД – 78 мм рт. ст., среднедневная ЧСС – 99 уд/мин, средненочное САД – 146 мм рт. ст. (норма – менее 120 мм рт. ст.), средненочное ДАД – 80 мм рт. ст. (норма – менее 70 мм рт. ст.), средненочное ПАД – 66 мм рт. ст., средненочная ЧСС – 89 уд/мин, вариабельность САД_{день} – 14 мм рт. ст., вариабельность ДАД_{день} – 15 мм рт. ст., вариабельность САД_{ночь} – 14 мм рт. ст., вариабельность ДАД_{ночь} – 18 мм рт. ст., тип суточного профиля – диппер, величина утреннего подъема САД – 84 мм рт. ст., величина утреннего подъема ДАД – 51 мм рт. ст., скорость утреннего подъема САД – 8 мм рт. ст./ч, скорость утреннего подъема ДАД – 7,9 мм рт. ст./ч.

Эхокардиография: аорта – стенки уплотнены, диаметр корня 2,8 см. Левое предсердие (ЛП) – 3,9 см. Левый желудочек (ЛЖ): конечно-диастолический размер (КДР) – 5,2 см, конечно-диастолический объем (КДО) – 130 мл, конечно-систолический объем (КСО) – 35 мл, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – 73%. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 1,1 см, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) – 0,9 см, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) – 104,5 г/м², индекс относительной толщины (ИОТ) – 0,35. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Передне-задний размер правого желудочка (ПЖ) – 3,0 см. Митральный клапан – створки уплотнены, движение в противофазе, митральная регургитация 1-й ст., трехстворчатый клапан – регургитация 1-й ст. Диастолическая дисфункция 1-й стадии. Признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в легочной артерии 22 мм рт. ст.).

Триплексное ультразвуковое исследование сонных артерий: комплекс интима-медиа сонных артерий не утолщен. Кровоток по каротидным артериям на экстракраниальном уровне сохранен. Гемодинамически значимых препятствий кровотоку по сонным артериям не обнаружено.

Пациентке была назначена комбинированная антигипертензивная терапия: фозиноприл (Моноприл) в стартовой дозе 20 мг 1 раз в сутки утром и дилтиазем пролонгированного действия в стартовой дозе 90 мг 2 раза в сутки утром и вечером.

иАПФ – группа, которую, согласно европейским рекомендациям по АГ-2018, относят к первой линии в терапии неосложненной АГ, а также АГ с поражением органов-мишеней. Таким образом, назначение фозиноприла (Моноприла) было абсолютно показано пациентке с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), незначительной дилатацией ЛП, а также микроальбуминурией.

Наличие у пациентки тахикардии (с ЧСС > 80 в мин.) и ее статус, согласно европейским рекомендациям по

АГ-2018, как фактора риска ССЗ требовали наличия в составе комбинированной терапии препарата с пульсурежающим действием. Однако представители группы ББ, показанных к назначению при наличии тахиаритмий, являются абсолютно противопоказанными для использования применительно к данной пациентке вследствие наличия у нее сопутствующей БА [1].

Сочетание БА и АГ – явление отнюдь не редкое и встречается в диапазоне от 6,8 до 76,3% [14, 15]. Так, распространенность АГ у больных БА больше (38,73%), чем в общей популяции (33,46%) [14]. А о частом сочетании с БА различных нарушений ритма в целом и синусовой тахикардии мы уже упоминали. Резюмируя изложенное, очевидным становится то, что для пациентов с сочетанием АГ, БА и синусовой тахикардией решением проблемы урежения сердечного ритма в условиях сопутствующей патологии, ограничивающей прием ББ, становится добавление в состав комбинированной терапии недигидроперидиновых БКК, что и было выполнено нами при лечении пациентки: в состав комбинированной терапии был добавлен дилтиазем (Дилтиазем Ланнахер).

Помимо выраженного пульсурежающего эффекта, обусловленного действием преимущественно на синусовый узел, дилтиазем обладает эффективным антигипертензивным действием и положительно влияет на ГЛЖ. Так, the Nordic Diltiazem (NORDIL) study было установлено, что по эффективности снижения САД и ДАД препарат не уступал ни ББ, ни диуретикам [16]. А в исследовании J. Szlachcic et al. было выявлено, что у пациентов с АГ в сочетании с ГЛЖ, принимающих дилтиазем в качестве антигипертензивной терапии, обнаружено не только достижение целевых значений САД и ДАД, но и уменьшение ГЛЖ: уменьшились ТЗСЛЖ и ТМЖП, ИММЛЖ снизился на 10%, со 125 ± 21 до 113 ± 23 г/м² ($p < 0,05$) [17].

Наконец, именно комбинация «иАПФ + БКК» соответствует первой линии терапии АГ согласно европейским рекомендациям 2018 г. [1].

Через 2 нед. на приеме пациентка сообщила о положительной динамике – уменьшение интенсивности и затем прекращение головных болей, улучшение памяти, работоспособности. АД – 132/85 мм рт. ст. (достигнут целевой уровень менее 140/90 мм рт. ст.), ЧСС 76 в мин. По дневникам самоконтроля АД – 130/80 мм рт. ст. (норма – менее 135/85 мм рт. ст.), ЧСС 72 в мин. Переносимость препаратов хорошая, кашля, отеков лодыжек и стоп, иных побочных эффектов не зафиксировано. Учитывая положительную динамику в состоянии больной, достижение целевых уровней АД и ЧСС, а также хороший фон переносимости, пациентке было рекомендовано продолжить прием назначенной ранее комбинированной антигипертензивной терапии с повторением неврологического обследования, СМАД и эхокардиографии через 3 мес.

Через 3 мес.: жалоб нет, самочувствие пациентки хорошее, отмечает улучшение памяти на текущие события, общее улучшение работоспособности. Офисное АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 70 в мин. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧД 18 в мин.

Результаты нейропсихологического тестирования:

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) – 30 баллов.

Снижена беглость речи: в пробе на категориальные ассоциации называет 9 животных. Пробу на литеральные ассоциации выполняет удовлетворительно – за одну минуту называет 18 слов.

Выполнение теста связи цифр и букв (trail making test, part B) не нарушено (56 с). Выполнение теста связи цифр (trail making test, part A) не нарушено (36 с).

Тест Струпа: T1 – 36 с, T2 – 48 с, T3 – 98 с. Коэффициент интерференции (T3-T2) – 50.

Анализ мочи на микроальбуминурию мочи: 12 мг/л.

СМАД: среднесуточное САД – 110 мм рт. ст. (норма – менее 130 мм рт. ст.), среднесуточное ДАД – 63 мм рт. ст. (норма – менее 80 мм рт. ст.), среднесуточное ПАД – 47 мм рт. ст., среднесуточная ЧСС – 76 уд/мин, среднедневное САД – 116 мм рт. ст. (норма – менее 135 мм рт. ст.), среднедневное ДАД – 67 мм рт. ст. (норма – менее 85 мм рт. ст.), среднедневное ПАД – 49 мм рт. ст., среднедневная ЧСС – 78 уд/мин, средненочное САД – 96 мм рт. ст. (норма – менее 120 мм рт. ст.), средненочное ДАД – 54 мм рт. ст. (норма – менее 70 мм рт. ст.), средненочное ПАД – 42 мм рт. ст., средненочная ЧСС – 74 уд/мин, вариабельность САД_{день} – 18 мм рт. ст., вариабельность ДАД_{день} – 12 мм рт. ст., вариабельность САД_{ночь} – 9 мм рт. ст., вариабельность ДАД_{ночь} – 7 мм рт. ст., тип суточного профиля – диппер, величина утреннего подъема САД – 55 мм рт. ст., величина утреннего подъема ДАД – 36 мм рт. ст., скорость утреннего подъема САД – 4 мм рт. ст./ч, скорость утреннего подъема ДАД – 2 мм рт. ст./ч.

Эхокардиография: аорта – стенки не изменены, диаметр корня 2,8 см. ЛП – 3,9 см. ЛЖ: КДР – 5,2 см, КДО – 106 мл, КСО – 39 мл, ФВЛЖ – 72%. ТМЖП – 1,1 см, ТЗСЛЖ – 0,9 см, ИММЛЖ – 104,5 г/м², ИОТ – 0,35. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Передне-задний размер правого желудочка – 2,9 см. Митральный клапан – створки уплотнены, движение в противофазе, митральная регургитация 1-й ст., трехстворчатый клапан – регургитация 1-й ст. Диастолическая дисфункция 1-й стадии. Признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в легочной артерии 21 мм рт. ст.).

Описанный выше клинический пример продемонстрировал клиническую эффективность используемой комбинации препаратов: стабильный (на протяжении 3 мес.) антигипертензивный эффект (достижение целевого уровня АД, снижение показателей его вариабельности, нормализация суточного профиля АД), органопротективные свойства (уменьшение микроальбуминурии, уменьшение выраженности ГЛЖ, улучшение когнитивных функций), а также хороший профиль переносимости.

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными.

Выраженный и стойкий антигипертензивный эффект фозиноприла был продемонстрирован в открытом 12-недельном исследовании FOPS (The Fosinopril in Old Patients Study) [18], в котором 757 пожилых пациентов с

систолиадиастолической (ДАД 95–110 мм рт. ст. – 1-я группа) и изолированной систолической (САД 160–219 мм рт. ст. – 2-я группа) АГ принимали фозиноприл в суточной дозе 20 мг. При недостаточной эффективности монотерапии через 6 нед. предполагалось добавление хлорталидона в дозе 12,5 мг/сут. Наибольший антигипертензивный эффект был отмечен в первые 3 нед. от начала терапии, когда у 70% пациентов цифры АД достигли целевых значений. К 12-й нед. достижение целевых значений АД было отмечено более чем у 80% пациентов (82% в 1-й группе и 84% во 2-й группе) [18]. А в рандомизированном многоцентровом исследовании FLIGHT Study (Study of the efficacy and safety of Fosinopril In General practice in 19 435 Hypertensive patients), включившем 19 432 пациента с АГ, было продемонстрировано, что 79,8% из них через 12 нед. от начала лечения достигли целевых значений АД [19]. Антигипертензивный эффект проявлялся и постепенно нарастал уже в первые недели применения фозиноприла.

Похожие результаты были получены и в отечественных исследованиях. Так, в открытом проспективном многоцентровом исследовании ФЛАГ (Фозиноприл при Лечении АГ) на протяжении 3 мес. у 2 557 пациентов с АГ изучался антигипертензивный эффект фозиноприла (Моноприла) в суточной дозе 10–20 мг [20]. При недостаточном снижении АД в дополнение к фозиноприлу предусматривалось назначение гидрохлортиазида в дозе 12,5–25 мг. В результате исследования было зафиксировано достоверное снижение как САД (в среднем на 28,7 мм рт. ст., или на 17,4%), так и ДАД (в среднем на 16,2 мм рт. ст., или на 16,1%), причем наибольшее снижение АД наблюдалось у больных с 3-й степенью АГ. В целом положительный эффект был получен у 88,8% больных, а целевое снижение АД на фоне монотерапии фозиноприлом или в комбинации с диуретиком было достигнуто у 62,1% больных [20].

В другом российском исследовании ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения), являющемся логичным продолжением исследования ФЛАГ и включившем 2 842 пациента с АГ, у более чем половины из них была отмечена эффективность фозиноприла (Моноприла) в качестве монотерапии [21]. При этом у 67,8% пациентов группы фозиноприла уровень АД достиг целевых значений. Также необходимо отметить, что достоверное снижение САД и ДАД при лечении фозиноприлом было отмечено во всех возрастных группах [21].

Органопротективный эффект, как один из важнейших эффектов лекарственных препаратов, заключающийся в профилактике и обратном развитии поражений органов-мишеней при той или иной нозологии, является одним из важнейших свойств иАПФ в целом и фозиноприла в частности.

Известно, что одним из ведущих патогенетических механизмов, обеспечивающих формирование АГ и поражение органов-мишеней, является циркулирующий и тканевой компоненты РААС. Причем если циркулирую-

щее звено РААС обеспечивает лишь кратковременное воздействие на органы-мишени, то повышение активности тканевого звена, отличаясь пролонгированным действием, формирует структурные нарушения в них, способствуя развитию гипертрофии и гиперплазии миокарда, ремоделированию сердца и сосудов, стимулируя рост фибробластов, участвуя в реакциях клеточного апоптоза [22]. Учитывая изложенное, становится понятно, почему иАПФ, как препараты, влияющие на РААС, оказались наиболее эффективными в защите органов-мишеней. При этом особое значение при использовании представителей группы имеет степень их липофильности – свойства, обеспечивающего проникновение препарата через клеточные мембраны и позволяющего эффективно подавлять активность тканевой РАС. Кроме того, длительное применение иАПФ сопровождается антипролиферативным эффектом со снижением выраженности гипертрофии миокарда, гипертрофии сосудистой стенки, уменьшением пролиферации внеклеточного матрикса [23].

Высокая липофильность фозиноприлата – активного метаболита фозиноприла – обеспечивает препарату эффективное и надежное влияние как на циркулирующее, так и на тканевое звено РААС в органах-мишенях. Фозиноприл обладает доказанной эффективностью в отношении лечения и профилактики ГЛЖ. Так, в рандомизированном исследовании в течение 8 нед. у 76 больных АГ изучалось влияние фозиноприла (10–20 мг/сут) и атенолола (50–100 мг/сут) на ГЛЖ и жесткость артерий. В результате был зафиксирован равный антигипертензивный эффект (оба препарата в равной степени снижали как систолическое, так и диастолическое АД), однако фозиноприл превосходил атенолол по влиянию на ГЛЖ и жесткость артерий [24].

В своем исследовании I.S. Tasic et al. [25] в течение 9 мес. изучали влияние фозиноприла на толщину интимедиа общей сонной артерии и на массу миокарда ЛЖ у больных АГ. Результатом исследования стал вывод о том, что фозиноприл не только эффективно снижает АД, но и способствует предупреждению и обратному развитию структурного ремоделирования камер сердца и стенки сосудов. Так, на фоне 9-месячного лечения фозиноприлом у пациентов с АГ и ГЛЖ масса миокарда ЛЖ снизилась на 5 г, а толщина комплекса интима-медиа снизилась на $0,0278 \pm 0,03$ мм. При этом в группе сравнения, не получавшей фозиноприл, масса миокарда ЛЖ увеличилась на 15 г, а толщина комплекса интима-медиа увеличилась на $0,078 \pm 0,13$ мм. Исследователи отметили также улучшение диастолической функции ЛЖ в группе фозиноприла [25].

Благоприятное действие фозиноприла на течение атеросклероза сонных артерий (антиатерогенное действие) было продемонстрировано в результатах двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PHYLLIS (The Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) [26]. В исследование были включены 508 человек с АГ и бессимптомным атеросклеротическим поражением сонных артерий и их крупных ветвей. Средний срок наблюдения составил 2,6 года. В результате был сделан вывод о

том, что в группах лиц, получавших фозиноприл, достоверно уменьшалась как толщина комплекса интимедиа, так и зона атеросклеротического поражения, в то время как у больных, не принимавших фозиноприл, толщина комплекса интима-медиа увеличивалась в среднем на $0,010 \pm 0,004$ мм в год ($p = 0,01$) [26].

Профилактическое действие в отношении ГЛЖ у лиц молодого возраста с умеренной АГ без ГЛЖ было исследовано N.C. Chang et al. [27]. Наблюдая 66 пациентов (средний возраст 36 лет) со средней продолжительностью АГ 5,4 года, исследователи обнаружили, что монотерапия фозиноприлом в средней суточной дозе 20 мг в течение 30 мес. и с последующим наблюдением в течение 4 нед. улучшает диастолическую функцию ЛЖ, способствуя профилактике ГЛЖ [27]. В настоящее время исследования кардиопротективного действия фозиноприла продолжаются.

Однако иАПФ способны к эффективной нормализации не только системной, но и почечной гемодинамики, играя особую роль в области нефропротекции и давая неоспоримое преимущество группе в структуре терапии АГ. Известно, что АГ является одним из основных факторов поражения и прогрессирования нарушения функции почек. С другой стороны, адекватное снижение АД не всегда препятствует ухудшению функции почек [28]. Именно иАПФ за счет расширения преимущественно эфферентных артериол и меньшего влияния на афферентные эффективно снижают внутривенную гипертензию, уменьшая протеинурию, также являющуюся одним из факторов прогрессирования поражения почек, и увеличивая скорость клубочковой фильтрации [29]. Кроме того, иАПФ способствуют увеличению диуреза, увеличению натрийуреза, оказывают незначительное воздействие на экскрецию калия и уменьшение выработки альдостерона, что приводит к замедлению прогрессирования нефропатии [23].

Выраженный нефропротективный эффект иАПФ и фозиноприла был показан в ряде исследований. Так, в исследовании PREVENT IT (From the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial) нефропротективный эффект фозиноприла был исследован на 864 пациентах с АГ и микроальбуминурией [30]. В результате было показано, что благодаря нефропротективным свойствам фозиноприл предотвращал прогрессирование микроальбуминурии, а также препятствовал развитию сердечно-сосудистых осложнений. Так, 46-месячный курс терапии фозиноприлом в суточной дозе 20 мг снижал экскрецию альбумина с мочой на 26% ($p = 0,001$) в сравнении с плацебо, а уровень сердечно-сосудистой смертности и госпитализации вследствие заболеваний органов кровообращения (ИБС, нарушение мозгового кровообращения, сердечная недостаточность, заболевания периферических сосудов) снизился на 40% (ОР 0,60, 95%: ДИ 0,33–1,10, $p = 0,098$).

В открытом многоцентровом исследовании ESPIRAL (Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency) [31] нефропротективный эффект фозиноприла изучался в сравнении с пролонгированным

нифедипином-GITS в течение 3 лет у 271 больного с АГ и первичным поражением почек. Результатом исследования стало наблюдение того, что фозиноприл, в отличие от пролонгированного нифедипина, оказывал положительное влияние на замедление прогрессирования ухудшения почечных функций. Доказательством нефропротективного действия фозиноприла стало снижение протеинурии, отмеченное спустя 4 мес. терапии и к концу периода наблюдения составившее в среднем 57% от исходного уровня, в то время как в группе нифедипина-GITS уровень протеинурии к 36 мес. наблюдения возрос в среднем на 7% ($p = 0,03$). При этом удвоение уровня креатинина и необходимость проведения гемодиализа в группе фозиноприла оказались достоверно ниже (21% в группе фозиноприла и 36% в группе нифедипина, $p < 0,05$). К тому же фозиноприл проявил более отчетливое снижение САД (на 4–6 мм рт. ст.) по сравнению с нифедипином [31].

Еще одним из важнейших свойств фозиноприла (Моноприла) является двойной компенсаторный путь элиминации, который, в отличие от других представителей группы, выводятся из организма преимущественно почками (что затрудняет их использование при наличии почечной или печеночной недостаточности), подразумевает выведение из организма человека с мочой и с желчью в соотношении 1:1. При снижении функции почек увеличивается выведение активного метаболита с желчью, а при печеночной недостаточности возрастает его экскреция с мочой. Это не только позволяет использовать фозиноприл в составе длительной антигипертензивной терапии у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися ухудшением функции почек (тяжелая АГ, сопутствующий сахарный диабет (СД), метаболический синдром, ХСН) и печени (цирроз печени), но и делает его препаратом выбора.

Безопасность фозиноприла (Моноприла) с позиций влияния на функцию почек установлена в крупных отечественных контролируемых исследованиях, объединенных в проект «Три Ф» (ФЛАГ, ФАГОТ и ФАСОН – Фармако-экономическая оценка использования ингибиторов АПФ в Амбулаторном лечении больных с СердечноЙ Недостаточностью), объединивший результаты лечения 8 720 амбулаторных больных с АГ и ХСН в более чем 30 городах и подтвердивший безопасность и отсутствие необходимости дополнительной коррекции доз фозиноприла при использовании у лиц с почечной или печеночной недостаточностью [32].

Известно, что головной мозг обладает собственной РААС, и в настоящее время существует гипотеза, что эффективность блокады РААС в головном мозге будет зависеть от способности представителей группы проникать через гематоэнцефалический барьер, т. е. зависящей от липофильности препаратов. Так, в экспериментах на крысах было выявлено, что фозиноприл, обладая высокой липофильностью, вызывает выраженное и длительное ингибирование АПФ головного мозга крыс [33]. В другом эксперименте было обнаружено, что предварительное введение фозиноприла 1,80 мг/кг значительно уменьша-

ет вызванные скополамином дефицит памяти и дегенерацию гиппокампа у крыс. На основании результатов исследований был сделан вывод о том, что фозиноприл, проявляя антиамнестическую активность, возможно, будет эффективен в предотвращении ухудшения памяти у лиц с когнитивными нарушениями и ССЗ [34]. Исследования в этой области продолжаются в настоящее время.

Хороший профиль переносимости – свойство, отличающее фозиноприл (Моноприл) от других иАПФ. Метаанализ, основанный на данных плацебо-контролируемых исследований, изучавших эффекты фозиноприла у больных с ХСН II–IV функционального класса (ФК), показал, что частота побочных эффектов при применении фозиноприла в сравнении с плацебо практически не отличалась [35]. Упомянутый нами ранее проект «Три Ф» показал, что применение фозиноприла сопровождается низкой частотой побочных эффектов (не более 10% (ФАГОТ), 8,3% (ФЛАГ)), в частности кашля – одной из наиболее частых причин отмены иАПФ [32]. Необходимо отметить, что низкая частота сухого кашля вообще является отличительной особенностью фозиноприла по сравнению с другими иАПФ. Так, в 8-недельном исследовании D. David et al. осуществлялось наблюдение за 179 пациентами с АГ, рандомизированными в группы терапии фозиноприлом и эналаприлом [36]. В результате исследования было выявлено, что совокупная частота кашля в группе фозиноприла была равна $40,6 \pm 3,8$ против $52,8 \pm 3,6$ в группе эналаприла ($p = 0,02$); частота непродуктивного кашля была равна $26,7 \pm 3,5$ против $40,3 \pm 3,4$ ($p \leq 0,01$), а время кашля в течение дня составило $49,2 \pm 5,2$ против $66,0 \pm 5,0$ ($p = 0,02$) для фозиноприла и эналаприла соответственно.

Кроме того, описаны случаи, когда мучительный сухой кашель, вызванный приемом других иАПФ, ослабевал или же проходил вовсе при переходе на прием фозиноприла [36, 37]. В том же исследовании David D. et al. анализ подгрупп показал, что частота кашля у пациентов, которые ранее испытывали кашель на одном из этих двух иАПФ (преимущественно эналаприл), составила $33,5 \pm 6,3$ против $56,6 \pm 5,3$ ($p = 0,006$) для фозиноприла и эналаприла соответственно [36].

Применение фозиноприла (Моноприла) характеризуется отсутствием избыточного снижения АД после приема первой дозы (в отличие от каптоприла и эналаприла), а также крайне редким возникновением гиперкалиемии, что дает ему преимущество и делает предпочтительным к назначению для инициальной терапии у «проблемных больных» – лиц пожилого и старческого возраста с ХСН, СД и ИМ в анамнезе [23].

Хотелось бы подчеркнуть и такие важные свойства фозиноприла, как простота использования и фармако-экономическая эффективность. Однократный прием препарата обеспечивает надежный и безопасный контроль АД в течение 24 часов, эффективно предотвращая повышение АД в ранние утренние часы и обеспечивая высокую приверженность пациентов к лечению [38].

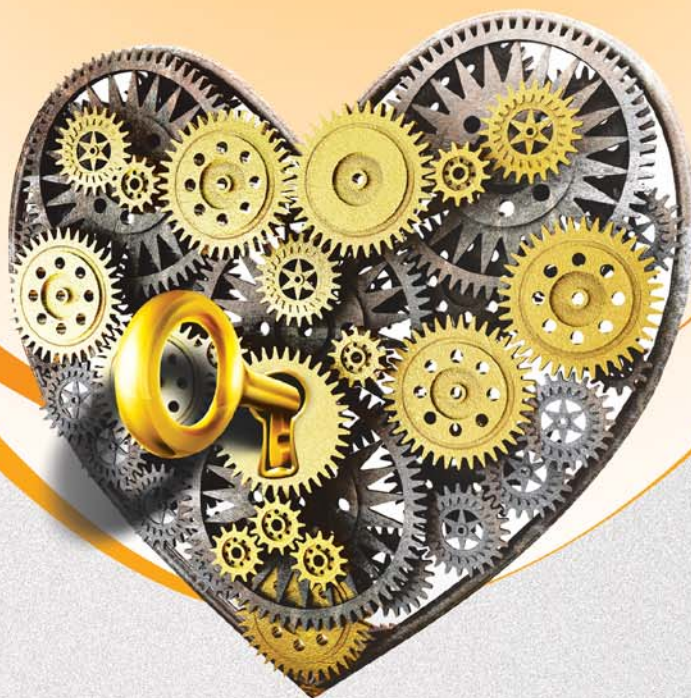
Результаты программ ФАГОТ и ФАСОН выявили, что применение фозиноприла (Моноприла) было не только

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

МОНОПРИЛ

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 мг, ТАБ. №28

- **Двойной компенсаторный путь выведения** коррекции доз пациентам с нарушением функции почек или печени обычно не требуется^{1,2}
- **Органопротективный эффект** высокий индекс липофильности фозиноприлата способствует снижению активности тканевой РААС²
- **Ингибитор АПФ для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности¹**



Ключ к сердцу пациента



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система


1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Моноприл

2. Бернс С.А., Стрюк Р.И. Место фозиноприла в лечении пациентов с артериальной гипертензией с позиций доказательной медицины // Медицинский совет, 2017. №7.

RUS-CRD-MON-NON-03-2018-1044

эффективным, но и выгодным с позиций фармакоэкономики. Так, применение фозиноприла у лиц с АГ и ХСН позволило сократить затраты на лечение с 45,1 до 20,7 рубля в день, что составило 54% [39]. А фармакоэкономические расчеты программы ФАГОТ показали, что затраты на лечение больных в группе фозиноприла оказались меньше по сравнению с группой сравнения (1 963 руб. против 2 058 руб.), т. к. достижение целевого уровня АД было достигнуто у большего числа больных в группе фозиноприла (в 68% случаев против 52%) [21].

В заключение хотелось бы отметить, что приведенный клинический пример убедительно демонстрирует высокую антигипертензивную активность препарата фозиноприл (Моноприл), выраженный органопротективный эффект, позволяющий добиться регрессии процесса поражения органов-мишеней (уменьшение выраженно-

сти ГЛЖ, микроальбуминурии), улучшение когнитивных функций на фоне хорошего профиля переносимости. Подобное сочетание эффектов фозиноприла (Моноприла) позволяет рекомендовать его как средство выбора для широкого круга больных АГ, в т. ч. в сочетании с СД, ХСН, ИБС, ХБП, а также обструктивными заболеваниями органов дыхания, в частности бронхиальной астмой. Сочетание иАПФ с недигидроперидиновыми БКК, обладающими выраженным пульсурежающим эффектом, антигипертензивной активностью и благоприятным действием на ГЛЖ, является эффективной и взаимодополняющей комбинацией для больных АГ с тахикардией (в т. ч. в сочетании с БА), рекомендованной в качестве терапии первой линии согласно европейским рекомендациям по АГ-2018. Приведенный нами клинический пример убедительно демонстрирует ее эффективность и безопасность. 

Поступила/Received 18.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;(00):1–98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., Ng M., Biryukov S., Marczak L. et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–182. doi:10.1001/jama.2016.19043.
- Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Шендрыгина А.А., Павлов Н.А. Поражение органов-мишеней у пациентов с гипертонической болезнью, возможности коррекции. *Проблемы женского здоровья*. 2016;11(2):5–12. [Danilorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N., Schendrygina A.A., Pavlov N.A. Target organ damage in patients with hypertensive disease: possibility of management. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya*. 2016;11(2):5–12] (In Russ).
- Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H., Foley D., Havlik R.J. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu – Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;274:1846–1851.
- Yaffe K., Vittinghoff E., Pletcher M.J., Hoang T.D., Launer L.J., Whitmer R.A. et al. Early Adult to Midlife Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Function. *Circulation*. 2014;129(15):1560–1567. doi:10.1161/circulationaha.113.004798.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2002;3:4–8. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Mortality from cardiovascular and other chronic non-communicable diseases among working population of Russia. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2002;3:4–8.] (In Russ).
- Кисляк О.А., Петрова Е.В., Чиркова Н.Н. Особенности эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте. *Сердце*. 2006;5(4):16–19. [Kislyak O.A., Petrova E.V., Chirkova N.N. Features of essential hypertension in adolescence. *Serdts*. 2006;5(4):16–19.] (In Russ).
- Marco M., Chinali M., Roman M. et al. Predictors of Four-Year Incident Arterial Hypertension From Initial Prehypertension: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2007;116:833–835.
- Yu D., Huang J., Hu D. et al. Prevalence and risk factors of prehypertension among Chinese adults. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;4(52):363–368.
- Александров А.А., Розанов В.Б. Профилактика артериальной гипертензии с детства: подходы, проблемы, перспективы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004;3:5–9. [Aleksandrov A.A., Rozanov V.B. Prevention of arterial hypertension since childhood: approaches, problems, prospects. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2004;3:5–9.] (In Russ).
- Шупина М.И., Нечаева Г.И., Повстаная А.Н., Семенкин А.А. Ранняя диагностика артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. *Лечащий врач*. 2015;2:22–29. [Shupina M.I., Nechaeva G.I., Povstyanaya A.N., Seminkin A.A. Early diagnosis of hypertension in young people. *Lechaschy Vrach*. 2015;2:22–29.] (In Russ).
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. [Boyotsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among individuals aged 25–64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on research materials of «Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of the Russian Federation» (ESSE) study. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014;13(4):4–14. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.] (In Russ).
- Недогода С.В. Комбинированная антигипертензивная терапия: новые возможности индивидуализации и дифференцированного лечения пациента. *Трудный пациент*. 2006;4(8):39–42. [Nedogoda S.V. Antihypertensive combination therapy: new opportunities for differentiated and individualized approaches to the treatment of patients. *Trudny Patsient*. 2006;4(8):39–42.] (In Russ).
- Cazzola M., Calzetta L., Bettoncelli G. et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. *Respiratory Medicine*. 2012;106:249–256.
- Задонченко В.С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. *PMJ*. 2003;11(9):35–39. [Zadionchenko V.S. Clinical and functional features of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *RMJ*. 2003;11(9):35–39.] (In Russ).
- Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000;356(9227):359–365.
- Szlachcic J., Tubau J.F., Vollmer C., Massie B.M. Effects of diltiazem on left ventricular mass and diastolic filling in mild to moderate hypertension. *American Journal of Cardiology*. 1989;63:198–201.
- Vetter W. Treatment of Senile Hypertension Treatment of Senile Hypertension The Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *AJH*. 1997;10:255–261. doi:10.1016/s0895-7061(97)00332-4.
- 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.
- Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): Российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *PMJ*. 2001;10:396–401. [Karpov Yu.A. Fosinopril in the treatment of arterial hypertension (FLAG): Russian program for assessing the practical attainability of target blood pressure levels. *RMJ*. 2001;10:396–401.] (In Russ).
- Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с артериальной гипертензией осложненного течения). *Consilium Medicum*. 2002;11:596–598. [Chazova I.E. First results of FAGOT study (Pharmacoeconomic evaluation of the use of ACE inhibitors in the outpatient treatment of patients with complicated arterial hypertension). *Consilium Medicum*. 2002;11:596–598.] (In Russ).
- Верткин А.Л. Фозиноприл – ингибитор АПФ с особыми свойствами. *PMJ*. 2013;36:1831–1834. [Vertkin A.L. Fosinopril: an ACE inhibitor

- with special properties. *RMJ*. 2013;36:1831-1834.] (In Russ).
23. Ермолаева А.С., Дралова О.В., Максимов М.Л. Ингибитор АПФ третьего поколения фозиноприл в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *PMЖ*. 2014;22(12):906-909. [Ermolaeva, AS, Dralova, OV, Maksimov, M.L. Fosinopril, a third-generation ACE inhibitor, in the treatment of patients with cardiovascular diseases. *RMJ*. 2014;22(12):906-909.] (In Russ).
 24. Chen C.H., Ting C.T., Lin S.J. et al. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients. *Hypertension*. 1995;25(5):1034-1041.
 25. Tasic I.S., Mijalkovic D., Djordjevic D. et al. Effect of fosinopril on progression of the asymptomatic carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Srp. Arh. Celok. Lek.*, 2006;134(3-4):106-113.
 26. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. 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 double-blind trial. *Stroke*. 2004;35(12):2807-2812.
 27. Chang N.C., Shih C.M., Bi W.F. et al. Fosinopril improves left ventricular diastolic function in young mildly hypertensive patients without hypertrophy. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2002;16(2):141-147.
 28. Rostand S.G., Brown G., Kirk K.A. et al. Renal insufficiency in treated hypertensive patients. *N Eng J Med*. 1989;320:684-688.
 29. Ратманова А. Ингибиторы РААС в нефропротекции. Целесообразна ли комбинация ингибиторов АПФ и БРА? *Med. Review*. 2008;3(3):74-80. [Ratmanova A. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in nephroprotection. Is ACE inhibitor combined with ARB appropriate? *Med. Review*. 2008;3(3):74-80.] (In Russ).
 30. Asselbergs F.W., Diercks G.F., Hillege H.L. 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;2:2809-2816.
 31. Marin R., Ruilope L.M., Aljama P. et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertension*. 2001;19:1871-1876.
 32. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью. Проект Три Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). *Сердечная недостаточность*. 2003;5(4):2-6. [Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Russian programs assessing efficacy of fosinopril treatment in patients with arterial hypertension and heart failure. Three F Project (FLAG, FASON, FAGOT). *Serdechnaya Nedostatochnost*. 2003;5(4):2-6.] (In Russ).
 33. Cushman D.W., Wang F.L., Fung W.C., et al. Differentiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors by their selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. *Am J Hyperten*. 1989;2:294-306.
 34. Deb D., Bairy K.L., Nayak V., Rao M. Comparative Effect of Lisinopril and Fosinopril in Mitigating Learning and Memory Deficit in Scopolamine-Induced Amnesic Rats. *Adv. Pharmacol. Sci*. 2015;2015:521718-521711. doi: 10.1155/2015/521718.
 35. Deedwania P.C. Clinical profile of fosinopril, a novel phosphinic acid ACE inhibitor, for the treatment of heart failure. *Heart Failure*. 1995;11:121-123.
 36. David D., Jallad N., Germino F.W. et al. A comparison of the cough profile of fosinopril in hypertensive patients with a history of ACE inhibitor-associated cough. *Am J Ther*. 1995;2:803-806.
 37. Sharif M.N., Evans B.L., Pylypchuk G.B. Cough induced by quinapril with resolution after changing to fosinopril. *Ann Pharmacother*. 1994;28:720-722.
 38. Барышникова Г.А. Роль фозиноприла в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015;12:28-33. [Baryshnikova G.A. Role of fosinopril in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Meditsinsky Sovet*. 2015;12:28-33.] (In Russ).
 39. Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении сердечной недостаточности («ФАСОН»). *Сердечная недостаточность*. 2002;3(1):38-39. [Mareev V.Yu. Pharmacoeconomic evaluation of the use of ACE inhibitors in outpatient treatment of heart failure (FASON). *Serdechnaya Nedostatochnost*. 2002;3(1):38-39.] (In Russ).