

Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: две цели и один препарат – фозиноприл

Д.И.Трухан✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация лекарственной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. В обзоре рассмотрены результаты зарубежных и российских исследований, свидетельствующие о том, что фозиноприл является препаратом с доказанной эффективностью при лечении больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Двойной путь выведения не позволяет препарату кумулироваться в организме, что делает фозиноприл препаратом выбора у больных с сопутствующей патологией печени или почек, при сахарном диабете, у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, фозиноприл, Моноприл.

Для цитирования: Трухан Д.И. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: две цели и один препарат – фозиноприл. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 50–55. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.50-55

Review

Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug – fosinopril

Д.И.Трухан✉

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644043, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, 12

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

The current problem of public health is the optimization of drug therapy in patients with arterial hypertension and chronic heart failure. The review examines the results of foreign and Russian studies, which indicate that fosinopril is a drug with proven efficacy in the treatment of patients with arterial hypertension and chronic heart failure. The double elimination route does not allow the drug to be cumulated in the body, which makes fosinopril the drug of choice in patients with concomitant liver or kidney pathology, diabetes mellitus, and elderly people.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, fosinopril, Monopril.

For citation: Trukhan D.I. Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug – fosinopril. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 50–55. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.50-55

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения в большинстве экономически развитых стран, являясь основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

К сожалению, сегодня не вызывает возражений фраза, что «россияне боятся умереть от рака, вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции, а умирают от ССЗ». В Российской Федерации, по данным Росстата [1], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составляет 55% от общего числа умерших (более полумиллиона человек). Лишь 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сердце и сосуды должны быть еще крепкими и неизношенными [1, 2].

Артериальная гипертензия (АГ) является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ – один из основных факторов риска развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельное заболевание [2, 3].

В динамике распространенность АГ по материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», даже несколько увеличилась – с 39,5 до 40,8% [4, 5]. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла с 77,9 до 83,9–87,1%, увеличилось и число пациентов, принимаю-

щих антигипертензивные препараты, – с 59,4 до 69,5%. Однако сохраняется низким процент эффективного лечения АГ – соответственно 21,5 и 27,3% пациентов, при этом контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне лишь 23,2% [4, 5].

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в разных регионах РФ варьирует в пределах 7–10%. Доля пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) увеличилась с 4,9 (1998 г.) до 8,8% (2014 г.) в репрезентативной выборке Европейской части России. Более значимо возросла доля пациентов с тяжелой (III–IV ФК) ХСН: с 1,2 до 4,1% [6, 7].

Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого второго больного (49%), а ХСН фигурирует в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [8].

Основными причинами развития ХСН в РФ являются АГ – 95,5%, ишемическая болезнь сердца – 69,7% [6], их комбинация встречается у большинства пациентов с ХСН [7, 8].

В этой связи актуальной проблемой здравоохранения остается оптимизация лекарственной терапии у больных с ХСН и АГ.

Выбор лекарственного препарата – один из ключевых факторов в сфере рациональной фармакотерапии, включает несколько последовательных этапов, которые проходит каждый врач при выборе терапии: выбор группы пре-

паратов; выбор препарата внутри группы; выбор препарата с конкретным названием [9–12].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), как отмечается в современных клинических рекомендациях по АГ, являются мощными и наиболее часто используемыми препаратами для лечения АГ с большой доказательной базой в отношении кардио-, нефропротекции и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Наиболее выраженное антигипертензивное действие ИАПФ оказывают у пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В рандомизированных клинических исследованиях показана их способность замедлять темп развития и прогрессирования поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка – ГЛЖ, включая ее фиброзный компонент, уменьшение микроальбуминурии – МАУ и протеинурии, замедление темпа снижения функции почек). Для ИАПФ показана способность снижения риска развития ССО, связанных с атеросклерозом. К дополнительным свойствам ИАПФ относится их способность улучшать прогноз при ХСН [13, 14].

В европейских рекомендациях по ХСН отмечено, что ИАПФ показали снижение смертности и заболеваемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса и рекомендуются при отсутствии противопоказаний или непереносимости для всех пациентов с симптомами. ИАПФ необходимо титровать до максимально переносимой дозы для достижения адекватного торможения РААС. Также эти препараты рекомендуются у пациентов с бессимптомной систолической дисфункцией для снижения риска развития сердечной недостаточности, госпитализации и смерти [15].

Фозиноприл – четвертый ИАПФ (после каптоприла, эналаприла, лизиноприла) из вошедших в клиническую практику препаратов этой группы – содержит фосфинильную группу, которая связывается с ионом цинка в активном центре ангиотензинпревращающего фермента, ингибируя его активность.

Несмотря на появление в последующем других представителей группы ИАПФ, оригинальный препарат фозиноприла – Моноприл широко используется в мировой и отечественной кардиологической практике в настоящее время [16–30].

Фозиноприл является пролекарством и начинает действовать после всасывания и образования активного метаболита фозиноприлата, который циркулирует в связанном с белками плазмы крови (более 95%) состоянии с периодом полувыведения около 12 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в день.

Фозиноприл обладает высоким сродством к липидам (индекс липофильности фозиноприлата превышает 2,0 ЕД) [31]. Наличие высокой липофильности позволяет фозиноприлату хорошо проникать через клеточные мембраны и подавлять активность не только циркулирующей в сосудистом русле, но и тканевой РААС в сердце, легких, почках, надпочечниках, головном мозге. Это обуславливает, с одной стороны, наличие у препарата выраженной органопротекции (кардио-, вазо-, нефропротекции), а с другой – снижение частоты группоспецифических побочных эффектов ИАПФ (прежде всего сухого раздражающего кашля, ограничивающего применение препаратов этой группы) [24, 25].

Важным свойством фозиноприла является двойной путь элиминации. В отличие от других ИАПФ (каптоприла, эналаприла, периндоприла и лизиноприла), которые выводятся из организма преимущественно почками, фозиноприл имеет два основных пути элиминации – с мочой и желчью в соотношении, близком к 1:1. При этом на фоне снижения функции почек увеличивается выведение активного метаболита с желчью и, напротив, при печеночной недостаточ-

ности возрастает его экскреция с мочой. У больных с печеночной недостаточностью/циррозом печени экскреция фозиноприлата с мочой увеличивается в 1,5–2 раза по сравнению со здоровыми лицами, а у пациентов с почечной недостаточностью в 2–3 раза увеличивается экскреция фозиноприлата с желчью. Эта фармакокинетическая особенность фозиноприла определяет безопасность его применения у полиморбидных пациентов как с печеночной, так и с почечной недостаточностью. Даже при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин, что соответствует V стадии хронической болезни почек, концентрация фозиноприла не увеличивается, что делает его препаратом выбора при клинических состояниях, часто сопровождающихся ухудшением функции почек (хроническая болезнь почек) и выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации при тяжелой АГ, сопутствующем сахарном диабете (СД), метаболическом синдроме [27, 28].

У пожилых пациентов с сохраненной функцией печени и почек не отмечается изменений фармакокинетики фозиноприлата по сравнению с пациентами 20–35 лет, что исключает необходимость коррекции дозы препарата в зависимости от возраста больных [24].

Эффект фозиноприла при АГ

Антигипертензивный эффект фозиноприла (Моноприл) развивается в течение 1 ч, достигает максимума через 2–6 ч и сохраняется 24 ч. Рекомендуются начальная дозировка составляет 10 мг 1 раз в сутки. Дозы варьируют от 10 до 40 мг 1 раз в сутки в зависимости от динамики снижения АД. Фозиноприл (Моноприл) вызывает дилатацию артериол и вен, что сопровождается снижением систолического и диастолического давления на 15% вследствие снижения общего периферического сопротивления сосудов и притока крови к сердцу (венозное депонирование). Снижение АД не сопровождается изменением объема циркулирующей крови, мозгового и почечного кровотока, кровоснабжения внутренних органов, скелетных мышц, кожи, рефлекторной активности миокарда. Эффективность антигипертензивного действия фозиноприла (Моноприла) также не зависит от возраста, пола и массы тела. У препарата нет синдрома отмены даже при резком прекращении лечения.

Эффективность фозиноприла (Моноприла) при АГ была изучена во многих клинических исследованиях.

В исследовании FOPS (The Fosinopril in the Old Patients Study) была установлена высокая антигипертензивная эффективность фозиноприла (20–40 мг/сут) при лечении АГ (в том числе изолированной систолической) в течение 12 нед у больных старше 60 лет. Монотерапия фозиноприлом в дозе 20 мг/сут позволила достигнуть нормализации АД у 70% больных. Увеличение дозировки фозиноприла до 40 мг/сут и/или добавление гидрохлоротиазида – ГХТ (12,5 мг/сут) способствовало нормализации АД более чем у 80% больных. Исследование FOPS продемонстрировало эффективность и безопасность фозиноприла у пациентов пожилого возраста, в том числе с сопутствующей почечной недостаточностью [32, 33]. В итальянском многоцентровом исследовании [34] у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ эффективность фозиноприла была сравнима с хлорталидоном, однако прием данного препарата сопровождался статистически значимым повышением общего холестерина, мочевой кислоты и мочевины, а также снижением содержания калия, тогда как фозиноприл продемонстрировал метаболическую нейтральность. Антигипертензивная эффективность фозиноприла возрастает при сочетании с тиазидными диуретиками [35].

Французское многоцентровое исследование FLIGHT по изучению безопасности и эффективности фозиноприла, в которое были включены 19 432 больных АГ (989 из них старше 75 лет), показало, что через 12 нед лечения целевого уровня АД достигли 79,8% пациентов. При этом было

отмечено улучшение всех значимых показателей качества жизни [36].

В исследовании FACET (Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial), продолжавшемся в течение 3,5 года, изучали эффективность и безопасность фозиноприла и блокатора медленных кальциевых каналов L-типа амлодипина у больных АГ и СД типа 2. В сравниваемых группах больных, получавших фозиноприл в дозировке 20 мг и амлодипин 10 мг, было отмечено достоверное и сравнимое снижение уровня АД, однако в группе фозиноприла зафиксированы значительно более низкий риск развития инсульта и инфаркта миокарда, уменьшение частоты госпитализаций по поводу сопутствующей стенокардии. Кроме этого, фозиноприл продемонстрировал более выраженный нефропротективный эффект. Так, через 6 мес терапии снижение уровня МАУ наблюдалось у всех пациентов, принимавших фозиноприл, и только у 1/2 больных – на фоне применения амлодипина [37].

В итальянском рандомизированном исследовании у больных АГ и СД типа 2 с МАУ было проведено сравнение эффективности амлодипина (5–15 мг/сут), фозиноприла (10–30 мг/сут) и их комбинации (5/10 или 15/30 мг). При одинаковом снижении уровня АД фозиноприл оказался эффективнее амлодипина в отношении снижения МАУ, а более эффективной оказалась комбинация фозиноприла и амлодипина [38].

В открытом многоцентровом испанском исследовании ESPiRAL (Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency) сравнивали влияние фозиноприла (10–30 мг/сут) и нифедипина в форме GITS (30–60 мг/сут) на уровень АД, функцию почек и риск неблагоприятных исходов у больных с прогрессирующей почечной недостаточностью. Фозиноприл эффективнее, чем нифедипин GITS, снижал систолическое АД, а спустя 3 года от начала терапии степень протеинурии уменьшилась на 57% в группе фозиноприла и, напротив, возросла на 7% в группе нифедипина продленного действия. Кроме этого, повышение уровня креатинина и потребность в проведении гемодиализа в группе нифедипина оказались достоверно выше в сравнении с группой фозиноприла, в которой было отмечено их снижение/уменьшение на 53% [39].

В исследовании, проведенном в Мичиганском университете (США), нормотензивные пациенты с СД типа 1 с персистирующей альбуминурией были рандомизированы между 12-месячным лечением низкой дозировкой фозиноприла (10 мг/сут) и плацебо в 24-месячном двойном слепом кроссоверном исследовании. Низкая доза фозиноприла (10 мг/сут) приводила к снижению экскреции альбумина в моче на 70%, задерживала прогрессирование и вызывала обратное развитие диабетической нефропатии [40].

Особый интерес представляет исследование PREVENT IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease – Intervention Trial), в котором не только были продемонстрированы нефропротективное действие фозиноприла у больных АГ с МАУ (снижение на 26%), но и его способность снижать риск ССО у этих пациентов в сравнении с группой правастатина [41]. В исследовании PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) был отмечен антиатеросклеротический эффект фозиноприла, не связанный напрямую с его антигипертензивным действием. В этой работе было продемонстрировано замедление прогрессирования атеросклеротического процесса сонных артерий при приеме фозиноприла, тогда как при монотерапии ГХТ отмечалось его прогрессирование [42].

Антиатеросклеротический эффект фозиноприла подтвержден и в сербском сравнительном исследовании у пациентов с АГ и ГЛЖ на фоне терапии фозиноприлом. В течение 9 мес отмечено уменьшение толщины интима-медиа общей сонной артерии на $0,028 \pm 0,03$ мм при увеличении на $0,078 \pm 0,3$ мм в группе плацебо [43].

В группе принимавших фозиноприл отмечены достоверное снижение массы гипертрофированного левого желудочка и улучшение его диастолической функции по сравнению с контрольной группой [43]. В греческом исследовании через 6 мес терапии фозиноприл достоверно уменьшал индекс массы миокарда левого желудочка, причем по данной способности фозиноприл превосходил нифедипин [44]. В новозеландском исследовании через 6 мес у больных АГ и СД в группе фозиноприла ГЛЖ уменьшилась на 4,7%, в группе плацебо – увеличилась на 8% [45].

В российском исследовании, проведенном в Тюменском кардиологическом центре, показано, что фозиноприл эффективно снижает офисное, среднесуточное, средненочное и средненочное систолическое и диастолическое АД, среднее и пульсовое давление за сутки, день и ночь, а также благоприятно воздействует на суточный профиль АД у больных АГ, сочетающейся с ожирением и гиперхолестеринемией. Фозиноприл в виде монотерапии или в сочетании с ГХТ оказывал благоприятное влияние на процессы ремоделирования левого желудочка, уменьшал массу миокарда левого желудочка, снижал общее периферическое сосудистое сопротивление. Было отмечено благоприятное влияние фозиноприла на состояние липидного обмена у пациентов с АГ, сочетающейся с ожирением и гиперхолестеринемией [21].

Таким образом, фозиноприл зарекомендовал себя при лечении АГ в качестве эффективного и безопасного антигипертензивного препарата с выраженными органопротективными свойствами.

Эффекты фозиноприла в профилактике и лечении ХСН

Эффективность фозиноприла при ХСН также подтверждена исследованиями. Показано, что фозиноприл не только повышает толерантность к нагрузкам и снижает ФК ХСН, но и существенно замедляет прогрессирование ХСН [46, 47].

В шведском двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании FEST (Fosinopril Efficacy/Safety Trial) была изучена эффективность фозиноприла при ХСН. В анализ были включены пациенты с ХСН II–III ФК, которых рандомизировали на группы фозиноприла (10–40 мг/сут) и плацебо. В конце исследования максимальную дозу фозиноприла получали 87% больных. Через 12 нед в группе фозиноприла достоверно снизились ФК ХСН, выраженность одышки, потребность в назначении диуретиков, частота госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [48].

Терапия фозиноприлом у пациентов с ХСН ассоциируется с высокой эффективностью, безопасностью и наилучшим соотношением стоимости/эффективности по сравнению с рядом других ИАПФ. Несомненное достоинство фозиноприла при лечении ХСН – его способность снижать в плазме больных с ХСН уровень нейропептида эндотелина, являющегося предиктором неблагоприятного прогноза пациентов с декомпенсацией ХСН, что наглядно было продемонстрировано в датском исследовании, в котором после 12 нед терапии фозиноприлом уровень эндотелина плазмы у пациентов с ХСН соответствовал показателям здоровых добровольцев, а в группе плацебо было отмечено умеренное повышение эндотелина [49].

Эффективность и безопасность фозиноприла показаны и в отношении профилактики ХСН. Так, в итальянском 2-летнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании FAMIS (Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study) фозиноприл назначали больным, перенесшим острый инфаркт миокарда и не имевшим признаков дисфункции левого желудочка (фракция выброса более 45%). Было установлено, что фозиноприл достоверно снижал риск смерти (на

36,1% у пациентов с симптомной сердечной недостаточностью и 29,1% – без симптомов сердечной недостаточности) и развитие выраженной ХСН (III–IV ФК) на 34,1% [50]. В многоцентровом французском рандомизированном сравнительном исследовании (Fosinopril in Heart Failure Study Investigators) с эналаприлом было продемонстрировано преимущество фозиноприла в эффективности и безопасности предотвращения осложнений ХСН [51]. В этой же работе было показано, что при использовании фозиноприла у пациентов достоверно реже отмечались эпизоды ортостатической гипотензии, чем при использовании эналаприла [51].

Изучение фозиноприла в российских исследованиях

В настоящее время фозиноприл не только широко используется в отечественной кардиологической практике, но и всесторонне изучен в многоцентровых российских исследованиях [24]. Российский проект «Три Ф» (ФЛАГ, ФАГОТ, ФАСОН) – первый крупный метаанализ отечественных многоцентровых контролируемых исследований по амбулаторному лечению оригинальным фозиноприлом (Моноприл) и его комбинацией с ГХТ пациентов с АГ и/или ХСН, в котором участвовали 8720 человек [52].

В рамках исследования ФЛАГ (Фозиноприл при Лечении Артериальной Гипертонии) оценивалась вероятность достижения целевых уровней АД у больных мягкой и умеренной АГ в амбулаторных условиях при монотерапии фозиноприлом (10–20 мг/сут) или его сочетании с ГХТ. Всего в анализ были включены 2557 пациентов, из которых 26,7% составили лица старше 60 лет. Целевое АД было достигнуто у 62,1%. Побочные эффекты отмечены у 8,3% больных, отмена препарата оказалась необходимой всего у 5,2% [53].

В исследовании ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ фозиноприла в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения) были включены 2596 пациентов с мягкой или умеренной АГ и наличием двух факторов риска ССО. Сравнялась эффективность монотерапии фозиноприлом или его сочетания с ГХТ и общепринятой терапии (диуретиками, β-адреноблокаторами, антагонистами кальция) у пациентов разного возраста. Целевое АД при приеме фозиноприла и ГХТ было достигнуто у 67,8% пациентов. Показано, что скорость достижения гипотензивного эффекта и его выраженность при применении фозиноприла не различаются у лиц пожилого и молодого возраста, но выше, чем при использовании традиционной схемы лечения. По сравнению с другими препаратами фозиноприл отличали простота приема и экономичность [54].

В исследовании ФАСОН (Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью), которое включало 1945 больных с ХСН II–III ФК, в группе пациентов с сочетанием ХСН и АГ снижение систолического АД составило 12,5%, диастолического – 11%, целевой уровень АД был достигнут у 72%. При этом затраты на лечение снижались на 54% [55].

Метаанализ результатов проекта показал, что лечение оригинальным препаратом фозиноприла – Моноприлом (монотерапия или комбинация с ГХТ) эффективнее терапии препаратами других групп (β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, тиазидными диуретиками) у пациентов с АГ, СД, МАУ, ХСН. Такое преимущество лечения препаратом Моноприл (монотерапия или комбинация с ГХТ) перед терапией другими антигипертензивными препаратами позволило рекомендовать его как препарат выбора при лечении осложненной АГ [52].

Возвращаясь к вопросу безопасности и переносимости фозиноприла, необходимо отметить, что у фозиноприла в

наименьшей степени выражен группоспецифический побочный эффект (кашель) из всех представителей группы ИАПФ [56]. Более того, имеются доказательства, что сухой кашель, вызываемый другими ИАПФ (эналаприл, квинаприл), ослабевает или даже полностью исчезает при переходе на прием фозиноприла [56, 57].

Международное непатентованное наименование лекарственного препарата отнюдь не является критерием взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Генерический препарат должен производиться в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice), должны быть доступны данные не только фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату, но и терапевтической эквивалентности [58, 59]. В этой связи необходимо отметить, что все рассмотренные в статье исследования были проведены с оригинальным препаратом фозиноприла (Моноприл).

Ряд особенностей фозиноприла (двойной путь выведения и его высокая липофильность) позволяет широко использовать этот препарат у пациентов с нарушением функции печени и/или почек, особенно у пожилых больных, при СД, ХСН, у пациентов с первичным заболеванием почек и нарушениями со стороны печени. Высокая эффективность препарата сочетается с хорошей переносимостью и прежде всего минимальным риском развития такого распространенного для ИАПФ побочного эффекта, как кашель.

Приведенные результаты многочисленных зарубежных и российских исследований свидетельствуют, что наличие в арсенале практикующего врача препарата Моноприл позволяет оптимизировать лекарственную терапию у пациентов с АГ и ХСН и повысить ее эффективность.

Литература/References

1. Демографический ежегодник России. 2013. http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm / Demograficheskij ezhegodnik Rossii. 2013. http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm [in Russian]
2. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. / Truhan D.I., Viktorova I.A. Vnutrennie bolezni: Kardiologiya. Revmatologiya. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2013. [in Russian]
3. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016. / Truhan D.I., Filimonov S.N. Bolezni serdechno-sosudistoj sistemy: klinika, diagnostika i lechenie. SPb.: SpecLit, 2016. [in Russian]
4. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50. / Shal'nova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. i dr. Arterial'naya gipertoniya: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniya sredi naseleniya Rossijskoj Federacii. Ros. kardiologich. zhurn. 2006; 4: 45–50. [in Russian]
5. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертония и приверженность терапии. Врач. 2009; 12: 39–42. / Shal'nova S., Kukushkin S., Manoshkina E., Timofeeva T. Arterial'naya gipertenziya i priverzhennost' terapii. Vrach. 2009; 12: 39–42. [in Russian]
6. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности. Российское кардиологическое общество. 2016. http://ossn.ru/upload/medialibrary/003/97_30012017.pdf / Klinicheskie rekomendacii. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (HSN). Obshchestvo specialistov po serdechnoj nedostatochnosti. Rossijskoe kardiologicheskoe obshchestvo. 2016. http://ossn.ru/upload/medialibrary/003/97_30012017.pdf [in Russian]
7. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Рос. кардиол. журн. 2016; 8: 7–13. / Fomin I.V. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossijskoj Federacii: chto segodnya my znaem i chto dolzhny delat'. Ros. kardiologich. zhurn. 2016; 8: 7–13. [in Russian]
8. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472. / Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. i dr.

- Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu HSN (chetvertiy peresmotr). Serdechnaya nedostatochnost'. 2013; 7 (81): 379–472. [in Russian]
9. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. М., 2009. / Rekomendacii po racional'noj farmakoterapii bol'nyh serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. VNOK. Sekciya racional'noj farmakoterapii. M., 2009. [in Russian]
 10. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справочник поликлинического врача. 2013; 5: 21–6. / Truhan D.I., Tarasova L.V. Racional'naya farmakoterapiya i lekarstvennaya bezopasnost' v kardiologii. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 5: 21–6. [in Russian]
 11. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 45–9. / Truhan D.I. Vybór lekarstvennogo preparata s pozitsij racional'noj farmakoterapii. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 45–9. [in Russian]
 12. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31. / Truhan D.I. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoj bezopasnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 1: 26–31. [in Russian]
 13. Рекомендации Европейского общества по АГ. 2013 год. <http://gipertonik.ru/recommendation-european-society> / Rekomendacii Evropejskogo obshchestva po AG. 2013 god. <http://gipertonik.ru/recommendation-european-society> [in Russian]
 14. Артериальная гипертензия у взрослых. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/687> / Arterial'naya gipertoniya u vzroslyh. Rossijskoe medicinskoe obshchestvo po arterial'noj gipertonii. 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/687> [in Russian]
 15. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рос. кардиологич. журн. 2017, 1 (141): 7–81. / Rekomendacii ESC po diagnostike i lecheniyu острой i hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti 2016. Ros. kardiologich. zhurn. 2017, 1 (141): 7–81. [in Russian]
 16. Силакова В.Н., Смоленская О.Г., Камельских К.А. Первичная профилактика ХСН у больных АГ при лечении ингибиторами АПФ. Сердечная недостаточность. 2007; 6: 269–73. / Silakova V.N., Smolenskaya O.G., Kamel'skih K.A. Pervichnaya profilaktika HSN u bol'nyh AG pri lechenii ingibitorami APF. Serdechnaya nedostatochnost'. 2007; 6: 269–73. [in Russian]
 17. Стуров Н.В. Применение фозиноприла при хронической сердечной недостаточности: патофизиологическое обоснование и доказательная база. Трудный пациент. 2007. <http://t-pacient.ru/articles/6053/> / Sturov N.V. Primenenie fozinopriila pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti: patofiziologicheskoe obosnovanie i dokazatel'naya baza. Trudnyj pacient. 2007. <http://t-pacient.ru/articles/6053/> [in Russian]
 18. Стуров Н.В. Использование фиксированной комбинации фозиноприла с гидрохлортиазидом при лечении артериальной гипертензии. Трудный пациент. 2007; 8: 9–12. / Sturov N.V. Ispol'zovanie fiksirovannoj kombinacii fozinopriila s gidrohlorotiazidom pri lechenii arterial'noj gipertonii. Trudnyj pacient. 2007; 8: 9–12. [in Russian]
 19. Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Яльмов А.А. Место фозиноприла в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Справочник поликлинического врача. 2013; 10: 18–22. / Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Yalymov A.A. Mesto fozinopriila v terapii serdechno-sosudistyh zabolevanij. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 10: 18–22. [in Russian]
 20. Шилов А.М. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (моноприл) в практике лечения артериальной гипертензии в условиях первичного звена здравоохранения. ПМЖ. 2013; 27: 1309–13. / Shilov A.M. Ingibitory angiotenzinprevrashchayushchego fermenta (monopril) v praktike lecheniya arterial'noj gipertonii v usloviyah pervichnogo звена zdorvoohraneniya. RMZh. 2013; 27: 1309–13. [in Russian]
 21. Вершинина А.М., Гапон Л.И., Молотилова С.А. и др. Исследование эффективности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла у больных артериальной гипертензией, сочетающейся с ожирением и гиперхолестеринемией. Справочник поликлинического врача. 2013; 12: 42–6. / Vershinina A.M., Gapon L.I., Molotilova S.A. i dr. Issledovanie effektivnosti ingibitora angiotenzinprevrashchayushchego fermenta fozinopriila u bol'nyh arterial'noj gipertoniej, sochetayushchejsya s ozhireniem i giperholesterinemiej. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 12: 42–6. [in Russian]
 22. Михеева О.М., Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функцию почек у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп. Consilium Medicum. 2013; 15 (10): 24–9. / Miheeva O.M., Komissarenko I.A., Levchenko S.V. Vliyaniye ingibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta na funkciyu почек u bol'nyh arterial'noj gipertenziej starshih vozrastnyh групп. Consilium Medicum. 2013; 15 (10): 24–9. [in Russian]
 23. Хохлов А.Л., Воронина Е.А., Мельникова Ю.Е. Возможности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла в клинической практике (обзор литературы). Справочник поликлинического врача. 2014; 4: 35–9. / Hohlov A.L., Voronina E.A., Mel'nikova Yu.E. Vozmozhnosti primeneniya ingibitora angiotenzinprevrashchayushchego fermenta fozinopriila v klinicheskoy praktike (obzor literatury). Handbook for Practitioners Doctors. 2014; 4: 35–9. [in Russian]
 24. Небиеридзе Д.В. Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике: фокус на фозиноприл. Consilium Medicum. 2014; 16 (1): 36–9. / Nebieridze D.V. Vozmozhnosti ingibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta v klinicheskoy praktike: fokus na fozinopril. Consilium Medicum. 2014; 16 (1): 36–9. [in Russian]
 25. Аронов Д.М. Терапевтические эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла. CardioСоматика. 2015; 6 (2): 56–63. / Aronov D.M. Therapeutic effects of fozinopril – ACE inhibitor. Cardiosomatics. 2015; 6 (2): 56–63. [in Russian]
 26. Ковальчук В. Гипотензивные препараты при первичной и вторичной профилактике сосудистых заболеваний мозга и сердца. Врач. 2015; 8: 69–74. / Koval'chuk V. Gipotenzivnye preparaty pri pervichnoj i vtorichnoj profilaktike sosudistyh zabolevanij mozga i serdca. Vrach. 2015; 8: 69–74. [in Russian]
 27. Барышникова Г.А. Роль фозиноприла в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Мед. совет. 2015; 12: 28–33. / Baryshnikova G.A. Rol' fozinopriila v lechenii i profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij. Med. совет. 2015; 12: 28–33. [in Russian]
 28. Огарков М.Ю., Ковалева Ю.В. Возможности современного лечения осложнений сахарного диабета. Мед. совет. 2016; 9: 12–7. / Ogarkov M.Yu., Kovaleva Yu.V. Vozmozhnosti sovremennogo lecheniya oslozhnenij saharnogo diabeta. Med. совет. 2016; 9: 12–7. [in Russian]
 29. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Королева М.Е. и др. Антигипертензивный и вазопротективный эффекты фозиноприла у больных артериальной гипертензией. Мед. совет. 2017; 20: 46–9. / Grigoreva N.Yu., Kuznetsov A.N., Koroleva M.E. i dr. Antigipertenzivnyj i vazoprotektivnyj efekty fozinopriila u bol'nyh arterial'noj gipertenziej. Med. совет. 2017; 20: 46–9. [in Russian]
 30. Барт Ю.И., Лунева Ю.В., Поветкин С.В. Комплексная оценка комбинированной фармакотерапии у пациентов с сочетанной кардиальной патологией с использованием моноприла. CardioСоматика. 2017; 1: 12. / Bart Yu.I., Luneva Yu.V., Povetkin S.V. Kompleksnaya ocenka kombinirovannoj farmakoterapii u pacientov s sochetannoj kardial'noj patologiej s ispol'zovaniem monopriila. Cardiosomatics. 2017; 1: 12. [in Russian]
 31. Guthrie R. Fosinopril: an overview. Am J Cardiol 1993; 72 (20): 22–4.
 32. Vetter W. Treatment of senile hypertension. The Fosinopril in the Old Patients Study (FOPS). Am J Hypertens 1997; 10 (10 Pt 2): 255S–61S.
 33. Koch J, Greminger P, Simeon-Dubach D. Therapy of hypertension in the elderly: Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). Praxis (Bern 1994) 1997; 86 (45): 1779–84.
 34. Leonetti G, Trimarco B, Collatina S, Tosetti A. 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): 230–5.
 35. Fernandez M, Madero R, Gonzalez D et al. Combined versus single effect of fosinopril and hydrochlorothiazide in hypertensive patients. Hypertension 1994; 23 (Suppl. 1): I207–10.
 36. 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 (Paris) 1998; 47 (3): 169–75.
 37. 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 (4): 597–603.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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 double-blind trial. Stroke 2004; 35 (12): 2807–12.
 43. Tasić IS, Vjalković D, Djordjević 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): 106–13.
 44. 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.

45. 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.
46. Brown EJ, Chew PH, MacLean A et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. *Fosinopril Heart Failure Study Group. Am J Cardiol* 1995; 75 (8): 596–600.
47. Davis R, Coukell A, McTavish D. Fosinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of heart failure. *Drugs* 1997; 54 (1): 103–16.
48. 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.
49. 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.
50. Borghi C, Marino P, Zardini P et al. Post acute myocardial infarction: the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). *Am J Hypertens* 1997; 10 (10 Pt 2): 247S–254S.
51. Zannad F, Chati Z, Guest M et al. Differential effects of fosinopril and enalapril in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Fosinopril in Heart Failure Study Investigators. Am Heart J* 1998; 136 (4 Pt 1): 672–80.
52. 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; 4 (5): 261–4. / Karpov Yu.A., Mareev V.Yu., Chazova I.E. Rossijskie programmy ocenki effektivnosti lecheniya fozinoprilom bol'nyh s arterial'noj gipertoniej i serdechnoj nedostatochnost'yu. *Proekt "TRI F" ("FLAG", "FASON", "FAGOT")*. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2003; 4 (5): 261–4. [in Russian]
53. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертонии (ФЛАГ): российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *PMЖ*. 2001; 9 (10): 406–10. / Karpov Yu.A. Fozinopril pri lechenii arterial'noj gipertonii (FLAG): rossijskaya programma ocenki prakticheskoj dostizhimosti celevykh urovnej arterial'nogo davleniya. *RMZh*. 2001; 9 (10): 406–10. [in Russian]
54. Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (11): 596–8. / Chazova I.E. Pervye rezul'taty issledovaniya FAGOT. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (11): 596–8. [in Russian]
55. Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования ингибитора АПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН). *Сердечная недостаточность*. 2002; 3 (1): 38–9. / Mareev V.Yu. Farmakoeconomicheskaya ocenka ispol'zovaniya ingibitora APF v ambulatornom lechenii bol'nyh s serdechnoj nedostatochnost'yu (FASON). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2002; 3 (1): 38–9. [in Russian]
56. David D, Jallad N, Germino W et al. A comparison of the cough profile of fosinopril and enalapril in hypertensive patients with history of ACE inhibitor-associated cough. *Am J Ther* 1995; 2 (10): 806–13.
57. Sharif MN, Evans BL, Pylypchuk GB. Cough induced by quinapril with resolution after changing to fosinopril. *Ann Pharmacotherapy* 1994; 28: 720–2.
58. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справочник поликлинического врача*. 2012; 4: 32–6. / Truhan D.I. Originaly i generiki: Perezagruzka v svete ekonomicheskogo krizisa. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2012; 4: 32–6. [in Russian]
59. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Лечение артериальной гипертонии: проблемы реальной клинической практики. *Справочник поликлинического врача*. 2016; 3: 4–8. / Truhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. Lechenie arterial'noj gipertenzii: problemy real'noj klinicheskoy praktiki. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2016; 3: 4–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru