

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: выбор препарата в клинической практике с учетом эффективности и безопасности применения

О.А. Мубаракшина[✉], С.С. Любавская, М.Н. Сомова, Г.А. Батищева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия
[✉]mubarakshina@mail.ru

Аннотация

Цель. Представить данные по основным клинико-фармакологическим параметрам ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Материалы и методы. Проведен обзор отечественных и зарубежных публикаций с использованием основных поисковых систем (PubMed, eLibrary и др.) за период 2000–2019 гг.

Результаты. Приоритетным направлением современной кардиологии являются профилактика и эффективное лечение заболеваний органов кровообращения. Сердечно-сосудистые заболевания на сегодняшний день остаются главной причиной смертности во всем мире. В структуре всех кардиальных патологий первое место занимает артериальная гипертензия (АГ), которая характеризуется тяжелым прогрессирующим течением, приводит к развитию других заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая хроническую сердечную недостаточность и хроническую болезнь почек, а также вызывает сложности в подборе терапии. В обзоре представлены данные по механизму действия и клинико-фармакологическим свойствам ИАПФ – основного класса гипотензивных препаратов, влияющих на основное патогенетическое звено АГ и сердечно-сосудистых осложнений – ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Данная группа препаратов в многочисленных клинических исследованиях продемонстрировала высокую эффективность на разных этапах развития сердечно-сосудистой патологии. В статье представлены краткая характеристика ИАПФ III поколения фозиноприла, а также результаты зарубежных и отечественных исследований, доказывающих его эффективность и безопасность применения у больных АГ, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек с сопутствующим сахарным диабетом. Основное отличие фозиноприла от других ИАПФ – двойной путь выведения. Это позволяет рекомендовать препарат пациентам с патологией печени и почек, а также лицам пожилого возраста без коррекции режима дозирования и контроля фармакотерапии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл.

Для цитирования: Мубаракшина О.А., Любавская С.С., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: выбор препарата в клинической практике с учетом эффективности и безопасности применения. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 16–19. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190455

Review

Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a choice of the drug in clinical practice given the effectiveness and safety of use

Olga A. Mubarakshina[✉], Svetlana S. Liubavskaja, Marina N. Somova, Galina A. Batishcheva

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia
[✉]mubarakshina@mail.ru

Abstract

Aim. To provide data on main clinical and pharmacological parameters of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors).

Materials and methods. A review of national and foreign publications in the main search engines (PubMed, eLibrary, etc.) for the period 2000–2019 was conducted.

Results. Prevention and effective treatment of cardiovascular diseases are a priority area of modern cardiology. Cardiovascular disease remains the leading cause of death worldwide. Arterial hypertension (AH) occupies the leading position among cardiovascular diseases, it is characterized by a severe progressive course, leads to other cardiovascular disorders, including chronic heart failure and chronic kidney disease, and also causes difficulties in the selection of therapy. The review presents data on the mechanism of action and clinical and pharmacological properties of ACE inhibitors, the main class of antihypertensive drugs, that affect the main link of pathogenesis of hypertension and cardiovascular complications, the renin-angiotensin-aldosterone system. This group of drugs has demonstrated a high efficacy at different stages of cardiovascular pathology in numerous clinical studies. The article presents a brief description of third-generation ACE inhibitor fosinopril, as well as the results of foreign and national studies proving its effectiveness and safety in patients with hypertension, chronic heart failure and chronic kidney disease with concomitant diabetes mellitus. The main difference between fosinopril and other ACE inhibitors is the dual route of elimination. This allows us to recommend the drug to patients with liver and kidneys disorders, as well as to elderly people without adjusting the dosage regimen and monitoring pharmacotherapy.

Key words: cardiovascular disease, arterial hypertension, chronic heart failure, chronic kidney disease, angiotensin converting enzyme inhibitors, fosinopril.

For citation: Mubarakshina O.A., Liubavskaja S.S., Somova M.N., Batishcheva G.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a choice of the drug in clinical practice given the effectiveness and safety of use. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 16–19. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190455

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – одна из основных причин ранней инвалидизации и преждевременной смерти в большинстве экономически развитых стран мира, включая Российскую Федерацию. Так, по данным Росстата, смертность от ССЗ составляет более 55% от общего числа умерших больных [1].

Одной из самых распространенных патологий среди всех заболеваний сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой среди взрослого населения России составляет около 40%. По прогнозам экспертов, численность страдающих данной патологией во всем мире к 2025 г. увеличится на 15–20%, достигнув 1,5 млрд человек [2–4].

АГ – ведущий фактор риска развития других заболеваний органов кровообращения, таких как ишемическая болезнь сердца, инсульт, инфаркт миокарда, цереброваскулярные болезни и главным образом хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническая болезнь почек (ХБП) [5].

В РФ диагноз ХСН выставлен 9,5 млн человек (7,28% населения), а ХСН наиболее тяжелой степени (III–IV функционального класса) страдают 2,7 млн человек (2,1% населения). При этом наиболее часто встречающаяся модель пациента с ХСН (около 80%) в разных регионах РФ – это больные, получающие неэффективную терапию [6, 7].

Установлено, что вероятность развития ХБП увеличивается прямо пропорционально уровню систолического и

диастолического артериального давления (АД). В итоге формируется порочный круг: дисбаланс водно-электролитного обмена с явлениями гипергидратации значительно ухудшает симптомы АГ и ХСН, увеличивая частоту сердечно-сосудистых осложнений и риск летальности и, наоборот, увеличение объема циркулирующей крови, снижение сократительной способности миокарда ухудшает функциональное состояние почек [8, 9].

Основным патогенетическим механизмом регуляции АД и причиной формирования АГ, поражения органов-мишеней при сердечно-сосудистой патологии является циркулирующая и тканевая ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Активация РААС приводит к развитию вазоконстрикции, повышению общего периферического сосудистого сопротивления, гипоперфузии тканей, снижению почечного кровотока и, как следствие, к увеличению объема циркулирующей крови с повышением АД. В дальнейшем потенцируется развитие атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, гипертрофии левого желудочка с формированием ишемической болезни сердца, ХСН и ХБП [10, 11].

Учитывая высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к инвалидизации, одной из главных задач системы здравоохранения является своевременная фармакологическая коррекция АГ, отвечающая современным критериям эффективности и безопасности фармакотерапии [11].

Для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, диуретики и β -адреноблокаторы [4, 12, 13]. Однако наиболее патогенетически обусловленной терапией АГ является использование групп препаратов, механизм действия которых направлен на подавление активности РААС. Одним из основных классов, блокирующих РААС, остаются ИАПФ.

ИАПФ – группа природных и синтетических химических соединений, применяющихся для снижения АД, терапии и профилактики сердечной и почечной недостаточности [14].

В основе клинически значимых фармакологических эффектов данной группы препаратов лежит свойство предотвращать переход ангиотензина I в ангиотензин II – ключевое звено РААС с мощным вазоконстрикторным действием. Кроме того, ИАПФ снижают секрецию альдостерона и вазопрессина, препятствуют распаду брадикинина, что приводит к релаксации гладкомышечных сосудов.

Важным аспектом действия и влияния ИАПФ на прогноз заболевания являются не только блокада плазменных компонентов РААС (гипотензивный эффект), но и подавление ее активности в органах и тканях: головной мозг, сердце, почки, стенки сосудов (органопротекторные свойства) [15].

ИАПФ характеризуется не только высокой антигипертензивной активностью, но и рядом других свойств, имеющих практическое значение [7]:

- кардиопротективное действие – баланс между потребностью и обеспеченностью миокарда кислородом, уменьшение объема и массы левого желудочка, снижение пред- и постнагрузки на левый желудочек;
- васкулопротективное действие – прямой антиатерогенный эффект, восстановление функции эндотелия, антитромбоцитарный эффект;
- ренопротективное действие – снижение внутривеночечковой гипертензии, увеличение скорости клубочковой фильтрации, уменьшение протеинурии, увеличение диуреза;
- метаболический эффект – усиление распада липопротеидов низкой плотности и увеличение синтеза липопротеидов высокой плотности, повышение чувствительности рецепторов к инсулину, усиление потребления глюкозы.

Важной особенностью ИАПФ является развитие антипролиферативного эффекта при длительном применении, который за счет уменьшения пролиферации внеклеточно-

го матрикса приводит к снижению гипертрофии мышечного слоя сосудистой стенки и миокарда. Торможение пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов в стенке артерий способствует увеличению их просвета, восстановлению и улучшению эластичности стенки артерий. Таким образом, снижается периферическое сосудистое сопротивление и нормализуется центральная гемодинамика [16].

Отдельно необходимо отметить нефропротективное действие ИАПФ, применение которых не только замедляет прогрессирование нефропатии, но и приводит к регрессу поражения почечной паренхимы. Данный эффект обусловлен как собственно гипотензивным действием, так и блокированием органоповреждающей функции ангиотензина II. Ингибиторы РААС устраняют спазм выносящих сосудов в почечных клубочках, тем самым снижают гиперфильтрацию и протеинурию. В результате нормализуется экскреция белка с мочой, что особенно важно у больных с тяжелым течением АГ в сочетании с сахарным диабетом.

В настоящее время на фармацевтическом рынке зарегистрировано более 10 международных непатентованных наименований препаратов группы ИАПФ, отличающихся друг от друга химической структурой, продолжительностью действия и фармакокинетическими параметрами [17].

В зависимости от химического строения выделяют ИАПФ, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зофеноприл); карбоксильную группу (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, квиноприл); фосфорильную группу (фозиноприл).

По продолжительности действия ИАПФ делятся на препараты:

- короткого действия, которые назначаются 2–3 раза в сутки (каптоприл);
- средней продолжительности действия, которые принимаются 2 раза в сутки (эналаприл, зофеноприл);
- длительного действия, которые достаточно принимать 1 раз в день (лизиноприл, периндоприл, рамиприл, квиноприл, фозиноприл).

Однако наибольшее практическое значение имеет классификация ИАПФ по фармакокинетическим параметрам: липофильные и гидрофильные препараты. Преимущество липофильных средств состоит в более высокой биодоступности в сравнении с гидрофильными, а степень липофильности оказывает влияние на силу ингибирования тканевого звена РААС, что обеспечивает не только контроль уровня АД, но и защиту органов-мишеней. К высоколипофильным препаратам относят квинаприл, зофеноприл, фозиноприл, в меньшей степени липофильностью обладают эналаприл, рамиприл и периндоприл [18].

Кроме того, эффективность терапии зависит от особенностей биотрансформации. Для клинической практики важна информация о том, является ли препарат активным веществом или пролекарством, которое метаболизируется в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. К активным препаратам относят каптоприл и лизиноприл, остальные ИАПФ – пролекарства.

В связи с наличием достаточно большого количества ИАПФ перед врачом встает вопрос выбора оптимального препарата для конкретного пациента. Современный ИАПФ должен обладать высокой эффективностью, позволяющей достигать целевого уровня АД, возможностью обеспечить нормальное функционирование органов-мишеней (сердце, сосуды, почки), иметь высокий профиль безопасности и удобство применения, что позволит повысить приверженность пациента лечению.

Одним из наиболее изученных в разных клинических ситуациях ИАПФ является препарат III поколения фозиноприл. На сегодняшний день в России зарегистрировано 6 торговых наименований фозиноприла [19].

Фозиноприл – пролекарство, реализующее свое действие через активный метаболит – фозиноприлат, кото-

Основные исследования эффективности и безопасности применения фозиноприла в клинической практике [24, 25, с изменениями] Maine studies of fosinopril efficacy and safety in clinical practice [24, 25]			
Исследование	Год публикации исследования	Цель	Результат
FOPS	1997	Безопасность у пациентов старше 60 лет	Целевой уровень АД достигнут у 80% пациентов, частота побочных эффектов составила 6,4%
FLIGHT	1998	Антигипертензивная активность	Целевой уровень АД достигнут у 79,8% пациентов; эффективность не зависит от возрастно-половых особенностей и массы тела больных
PHYLLIS	2004	Влияние на атеросклероз	Фозиноприл тормозит развитие и прогрессирование атеросклероза сонных артерий
PREVEND-IT	2004	Эффективность у пациентов с АГ и микроальбуминурией	Фозиноприл предотвращает прогрессирование микроальбуминурии и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений
ESPIRAL	2001	Нефропротективный эффект	Снижение протеинурии отмечено у 57% больных; потребность в проведении гемодиализа снизилась на 53%
FACET	2002	Эффективность и безопасность при сочетании АГ и сахарного диабета	Фозиноприл эффективно уменьшает сердечно-сосудистый риск, оказывает выраженный нефропротективный эффект
FEST	1995	Эффективность при ХСН	Достоверное снижение функционального класса ХСН, снижение потребности в назначении диуретиков
ФЛАГ	2001	Антигипертензивная активность и безопасность	Целевой уровень АД был достигнут у 62,1%; частота побочных эффектов составила 8,3%
ФАГОТ	2002	Эффективность лечения осложненной АГ, фармакоэкономическая оценка	Целевой уровень АД был достигнут у 67,8%; препарат характеризуется простотой приема, доступностью и экономичностью
ФАСОН	2003	Эффективность при ХСН и АГ, фармакоэкономическая оценка	Достоверное снижение уровня систолического и диастолического АД, снижение затрат на лечение на 54%
Исследование C. Martiniuc, A. Braniste, T. Braniste	2012	Влияние на давление в легочной артерии	Снижение среднего и систолического давления в легочной артерии

рый имеет достаточно высокую связь с белками плазмы крови, составляющую приблизительно 98%. Препарат обладает высокой липофильностью с индексом 2,0 ЕД (для сравнения – у эналаприлата 0,108 ЕД). Высокая липофильность позволяет действующему веществу подавлять активность РААС не только в плазме, но и тканях, создавая высокие концентрации в органах-мишенях (головной мозг, сердце, легкие, почки, надпочечники).

Антигипертензивный эффект фозиноприла развивается в течение 1 ч, достигая максимума через 2–6 ч, и сохраняется 24 ч. В связи с этим прием препарата 1 раз в сутки обеспечивает 24-часовой контроль АД и предотвращает его подъем в утренние часы [19].

Период полувыведения у здоровых лиц составляет приблизительно 11,5 ч, при ХСН – 14 ч, при умеренном нарушении функции почек увеличивается до 15–32 ч. Несмотря на удлинение времени выведения, значимой кумуляции препарата не происходит [17, 19].

Достоинством фозиноприла является экскреция из организма как печенью, так и почками в соотношении 1:1. При этом участие обоих путей выведения практически одинаково сбалансировано. В случае снижения почечной фильтрации пропорционально увеличивается выведение препарата с желчью, и, наоборот, при нарушении функции печени повышается почечная экскреция [20, 21]. Так, при циррозе печени выведение с мочой фозиноприла возрастает почти в 2 раза по сравнению со здоровыми лицами, а у пациентов с почечной недостаточностью в 2–3 раза увеличивается выведение с желчью. Даже при скорости клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин концентрация фозиноприла не повышается. В связи с уникальным свойством двойного взаимокомпенсированного пути выведения, отличающего фозиноприл от других представителей ИАПФ, отсутствует необходимость проводить дополнительную коррекцию режима дозирования препарата и

оценивать функцию печени и почек на фоне длительного лечения [22].

Несмотря на то, что, согласно официальной инструкции по медицинскому использованию, фозиноприл имеет только два показания к применению – АГ и ХСН, способность к экскреции из организма печенью и почками делает его препаратом выбора в разных клинических ситуациях: тяжелое течение АГ и ХСН, сопутствующий сахарный диабет, ХБП, заболевания печени, а также возраст старше 65 лет, поскольку не отмечено изменений фармакокинетики по сравнению с лицами молодого возраста [19, 23].

За последние 10 лет проведено достаточное количество исследований, доказывающих высокую эффективность и безопасность фозиноприла при АГ (FISH, FLIGHT, FOPS, PREVEND-IT, ФЛАГ, ФАГОТ), ХСН (FEST, ФАСОН, сравнительное исследование с эналаприлом, исследование без применения аминогликозидов), сахарном диабете (FACET), ХБП (ESPIRAL), после перенесенного инфаркта миокарда (FAMIS), при атеросклерозе сонных артерий (PHILLIS).

Краткий обзор основных, наиболее значимых исследований представлен в таблице.

Важным отличием фозиноприла от других ИАПФ являются высокий профиль безопасности и хорошая переносимость. В плацебо-контролируемых исследованиях частота нежелательных побочных реакций у больных II–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации при применении фозиноприла и плацебо практически не отличалась. Основной, наиболее часто встречающийся побочный эффект ИАПФ – кашель, связанный с накоплением в организме брадикинина в легочной ткани при использовании фозиноприла, – регистрировался крайне редко [26]. Причем есть данные, что кашель, возникающий на фоне приема других ИАПФ, становится менее интенсивным или полностью исчезает при переходе на фозиноприл [6].

На фоне приема фозиноприла не развивается эффекта «гипотонии первой дозы», что делает его препаратом выбора у больных с ХСН, дополнительно получающих диуретики.

Препарат не оказывает существенного влияния на уровень альдостерона, поэтому реже возникает такой нежелательный побочный эффект, как гиперкалиемия [21].

Таким образом, в лечении кардиальной патологии и профилактики возможных осложнений необходимо отдавать предпочтение классу препаратов с патогенетическим механизмом действия. Среди основных групп гипотензивных лекарственных средств, влияющих на основные звенья патогенеза ССЗ и имеющих высокую доказательную базу, можно выделить ИАПФ. Благодаря уникальным клинико-фармакологическим свойствам одним из наиболее эффективных и безопасных блокаторов РААС является фозиноприл, обладающий не только высокой антигипертензивной эффективностью, но и органопротективными свойствами, что позволяет его применять у пациентов с коморбидной патологией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Демографический ежегодник России. 2013. http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm [Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2013. http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm (in Russian).]
2. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (8): 933–44.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
4. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian).]
5. Толордова Г.А., Аринина Е.Е., Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства фозиноприл у больных с артериальной гипертензией. *Фармакоэкономика. Теория и практика*. 2016; 1: 70–8. [Tolordova G.A., Arinina E.E., Kulikov A.Yu. Farmakoeconomicheskii analiz lekarstvennogo sredstva fozinopril u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei. *Farmakoeconomika. Teoriia i praktika*. 2016; 1: 70–8 (in Russian).]
6. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (8): 768–77.
7. Гороховская Г.Н., Скотников А.С., Юн В.Л. Коморбидный больной артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек: роль фозиноприла. *Мед. совет*. 2018; 5: 15–9. [Gorokhovskaia G.N., Skotnikov A.S., Iun V.L. Komorbidnyi bol'noi arterial'noi gipertenziei, khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti i khronicheskoi bolezni' u pochek: rol' fozinopriila. *Med. sovet*. 2018; 5: 15–9 (in Russian).]
8. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardioresenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 34: 957–62.
9. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 47: 987–96.
10. Остроумова О.Д., Максимов М.Л. Место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертензии у различных групп пациентов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010; 7: 90–6. [Ostroumova O.D., Maksimov M.L. Mesto ingibitorov angiotenzin-prevrashchaisushchego fermenta v lechenii arterial'noi gipertonii u razlichnykh grupp patsientov. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2010; 7: 90–6 (in Russian).]
11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
12. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 28–36.
13. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–67.
14. Агабабян И.Р., Тощазаров Ш.М., Сафарова Ф.Ф. и др. Эффективность комбинированного применения ингибиторов АПФ в лечении хронической сердечной недостаточности. *Вопросы науки и образования*. 2019; 6 (52): 59–61. [Agababian I.R., Toshazarov Sh.M., Safarova F.F. i dr. Effektivnost' kombinirovannogo primeneniia ingibitorov APF v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Voprosy nauki i obrazovaniia*. 2019; 6 (52): 59–61 (in Russian).]
15. Wenzel UO, Bode M, Köhl J et al. A pathogenic role of complement in arterial hypertension and hypertensive end organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 312 (3): H349–H354.
16. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. [Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertyi peresmotr). *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (3): 5–26. (in Russian).]
17. Верткин А.Л. Фозиноприл – ингибитор АПФ с особыми свойствами. *РМЖ. Кардиология*. 2013; 36: 1831–5. [Vertkin A.L. Fozinopril – ingibitor APF s osobymi svoistvami. *RMZh. Kardiologiya*. 2013; 36: 1831–5 (in Russian).]
18. Стрюк Р.И. Эффективность и безопасность фозиноприла в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (1): 18–21. [Stryuk R.I. Efficacy and safety in clinical practice fozinopril. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (1): 18–21. (in Russian).]
19. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (in Russian).]
20. Отрохова Е.В. Фозиноприл в лечении и профилактике хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией: проблема оптимального выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. *Фарматека*. 2006; 20: 28–32. [Otrokhova E.V. Fozinopril v lechenii i profilaktike khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh arterial'noi gipertenziei: problema optimal'nogo vybora ingibitora angiotenzinprevrashchaisushchego fermenta. *Farmateka*. 2006; 20: 28–32 (in Russian).]
21. Geluk CA, Asselbergs FW, Hillege HL et al. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: a substudy of the PREVEND Intervention Trial. *Eur Heart J* 2005; 26 (13): 1314–20.
22. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11000 Participants from 42 Trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
23. Болезни сердца: руководство для врачей. Под ред. Р.Г.Органова, И.Г.Фоминой. М.: Литтара, 2006. [Heart disease: a guide for doctors. Ed. R.G.Organova, I.G.Fomina. Moscow: Littera, 2006. (in Russian).]
24. 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-sosudistykh zabolevani. *Med. sovet*. 2015; 12: 28–33 (in Russian).]
25. Терещенко С.Н., Жилов И.В. Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении кардиоренального синдрома. Эффективная фармакотерапия. 2011; 12: 28–33. [Tereshchenko S.N., Zhirov I.V. Mesto ingibitorov angiotenzinprevrashchaisushchego fermenta v lechenii kardiorenalnogo sindroma. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011; 12: 28–33 (in Russian).]
26. Zhou KL, Pan DQ, Lou YY et al. Intermolecular interaction of fosinopril with bovine serum albumin (BSA): The multi-spectroscopic and computational investigation. *J Mol Recognit* 2018; 31 (8): e2716.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мубаракшина Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: mubarakshina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6799-6322>

Любавская Светлана Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: ya.lanalub@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3705-4243>

Сомова Марина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: somova_marina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-4098>

Батищева Галина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: bat13@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

Olga A. Mubarakshina – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: mubarakshina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6799-6322>

Svetlana S. Liubavskaya – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: ya.lanalub@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3705-4243>

Maina N. Somova – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: somova_marina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6511-4098>

Galina A. Batishcheva – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: bat13@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019