

# Возможности фозиноприла при лечении больных с хронической болезнью почек в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом

Е. Ю. Эбзеева<sup>1</sup>, О. Д. Остроумова<sup>1</sup>, С. В. Батюкина<sup>1</sup>, Н. А. Шаталова<sup>2</sup>, Н. М. Долдо<sup>3</sup>, Р. Р. Романовский<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГАУЗ МО «Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации», г. Звенигород, Московская область

<sup>3</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“», Москва

<sup>4</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

## РЕЗЮМЕ

Хроническая болезнь почек – одна из часто встречающихся патологий в общемедицинской практике, в том числе из-за вторичного повреждения почек при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета. Сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета увеличивает вероятность развития хронической почечной недостаточности в десятки раз. В свою очередь, хроническая болезнь почек является важным независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных, что обусловлено прямой взаимосвязью патогенетических механизмов кардиоренальных взаимоотношений. Подходы к терапии хронической болезни почек должны быть направлены как на предупреждение рисков развития почечной дисфункции, так и на лечение существующей патологии. Мультифакторность заболевания, сложные этиопатогенетические взаимоотношения определяют необходимость оптимизации существующих подходов к терапии хронической болезни почек у полиморбидных пациентов с сочетанными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом. Это обусловлено еще и тем, что, в отличие от других органов-мишеней, компенсация фонового заболевания не всегда предотвращает дальнейшее ухудшение функции почек. Согласно рекомендациям основных научных сообществ в таких случаях целесообразно начинать терапию с наиболее эффективных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, сочетающих нефро- и кардиопротективные эффекты и имеющих двойной путь выведения из организма, что особенно актуально при полиморбидных состояниях, для предупреждения полипрагматизации, снижения рисков развития нежелательных межлекарственных взаимодействий и, следовательно, побочных эффектов. В статье рассмотрены литературные данные, свидетельствующие о высокой эффективности и безопасности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла у полиморбидных пациентов с хронической болезнью почек в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, сахарный диабет, полиморбидность, фозиноприл.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Possibilities of using fosinopril in treatment of patients with chronic kidney disease in combination with cardiovascular diseases and diabetes mellitus

E. Yu. Ebzeeva<sup>1</sup>, O. D. Ostroumova<sup>1</sup>, S. V. Batyukina<sup>1</sup>, N. A. Shatalova<sup>2</sup>, N. M. Doldo<sup>3</sup>, R. R. Romanovsky<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Clinical Center for Restorative Medicine and Rehabilitation, Zvenigorod, Moscow region, Russia

<sup>3</sup>Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine', Moscow, Russia

<sup>4</sup>Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov, Moscow, Russia

## SUMMARY

Chronic kidney disease is one of the most common diseases in general medical practice, due to their secondary damage to the kidneys in arterial hypertension, chronic heart failure, and diabetes mellitus. The coexistence of hypertension and diabetes increases the likelihood of developing chronic kidney failure tenfold. In turn, chronic kidney disease is an important independent risk factor for the development of cardiovascular complications, including fatal ones, due to the direct relationship of the pathogenetic mechanisms of cardiorenal relationships. Approaches to the treatment of chronic kidney disease should be aimed both at preventing the risks of developing renal dysfunction, and at treating existing pathology. The multifactorial nature of the disease and the complex etiopathogenetic relationships determine the need to optimize existing approaches to the treatment of chronic kidney disease in multimorbidity patients with concomitance cardiovascular diseases and diabetes mellitus. This is also due to the fact that, unlike other target organs, compensation for background disease does not always prevent further deterioration of kidney function. According to the recommendations of the main scientific communities, in such cases, it is advisable to start therapy with the most effective angiotensin-converting enzyme inhibitors that combine nephro- and cardioprotective effects and have a dual route of elimination from the body, which is especially important in multimorbidity, the aim to prevent polypharmacy, reduce the risk of drug interactions and, consequently, side effects. This article reviews the literature data indicating the high efficacy and safety of the angiotensin converting enzyme inhibitor fosinopril in patients with chronic kidney disease in combination with cardiovascular diseases and diabetes mellitus.

**KEY WORDS:** chronic kidney disease, arterial hypertension, diabetes mellitus, multimorbidity, fosinopril.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that they have no conflicts of interest.

## Введение

*Определение.* Хроническая болезнь почек (ХБП) – патологическое состояние, с персистированием в течение 3-х и более месяцев признаков повреждения почек, с замещением нормальных анатомических структур фиброзом, нарушением их функционального состояния со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> вследствие воздействия гетерогенных повреждающих факторов. В норме скорость клубочковой фильтрации составляет 80–120 мл/мин [1]. Именно прогрессирование заместительного фиброза и его выраженность определяют степень нарушения функций почек.

*Классификация.* В настоящее время принято классифицировать ХБП по стадиям с учетом степени снижения скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), которую рассчитывают по формуле сотрудничающей группы по эпидемиологии ХБП (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, СКД-ЕРІ) [2]. Стадия ХБП определяет степень сердечно-сосудистого и почечного рисков, выраженность метаболических нарушений и тактику ведения.

Согласно классификации ХБП выделяют пять стадий, в которой первая соответствует начальным нарушениям функции, а пятая – хронической почечной недостаточности. Кроме того, III стадия ХБП по уровню СКФ разделена на подгруппы а и б с учетом прогностической разницы. В подгруппе IIIа (СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) при умеренных темпах прогрессирования ХБП весьма высоки сердечно-сосудистые риски, а в подгруппе IIIб (СКФ от 44 до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) выше риск развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) [3–7] СКФ 29–15 и менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответствуют IV и V стадиям ХБП соответственно [2].

Важным маркером поражения почек, наряду со снижением рСКФ и увеличением уровня креатинина в крови, является повышение мочевого экскреции альбумина или белка, указывающее на вовлечение в патологический процесс фильтрационного барьера клубочков. В ряде исследований описана корреляционная связь между сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертностью, с одной стороны, и отношением альбумина к креатинину мочи более 3,9 мг/г у мужчин и выше 7,5 мг/г у женщин – с другой [8,9]. По уровню альбуминурии классификация ХБП представлена четырьмя градациями: А1 (оптимальная или повышенная), если суточная экскреция альбумина 10–29 мг/сут; А2 (высокая), если величина альбуминурии варьирует от 30 до 299 мг/сут; А3 (очень высокая), если экскреция альбумина превышает 300–1999 мг/сут, А4 (нефротического уровня) – более 2000 мг/сут (соответствует суточной протеинурии выше 3,5 г/сут) [1].

Введение понятия ХБП не отменяет использования нозологической классификации болезней почек, и в диагностическом заключении следует указывать нозологическую форму заболевания с описанием особенностей клинического течения и морфологических изменений (если проводилась биопсия), а также стадию ХБП как по уровню СКФ, так и альбуминурии [1].

*Эпидемиология.* Согласно данным World Health Report 2000 [10] и Global Burden Disease (GBD) Project, заболевания почек и мочевых путей ежегодно приводят к смерти примерно 850 тысяч человек [11, 12]. Они занимают

12-е место как причина смерти и 17-е – как причина стойкой утраты трудоспособности [12]. По данным крупного регистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [13], распространенность стойкого снижения СКФ (15–59 мл/мин) в общей популяции составляет не менее 13,4%. По данным эпидемиологических исследований в России, снижение почечной функции отмечается у лиц старше 60 лет в 36% случаев, у лиц трудоспособного возраста – в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний ее частота возрастает до 26% [14–16]. При этом лишь около четверти лиц со сниженной СКФ знают о наличии у них хронической почечной недостаточности [16].

## Этиология и факторы риска прогрессирования ХБП

Среди факторов риска развития и прогрессирования ХБП выделяют немодифицируемые и потенциально модифицируемые [4]. К немодифицируемым относятся возраст, пол, расовая, этническая принадлежность. Модифицируемые факторы включают собственно заболевание, приведшее к развитию ХБП, курение, ожирение, гипергликемию, прием нефротоксических препаратов, изменение ряда лабораторных параметров (уровень гемоглобина, альбумина, электролитов) [1].

Выделяют факторы, способствующие развитию острого почечного повреждения (ОПП) – патологического состояния, продолжающегося до семи суток и характеризующегося быстрым (часы–дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности.

Причины ОПП подразделяются на три группы, которые являются основой патогенетической классификации данного состояния: преренальные (связанные с гипоперфузией почек); ренальные (связанные с прямым повреждением основных компартментов органа – внутрипочечных сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция); постренальные (связанные с постренальной обструкцией тока мочи) [1, 17, 18].

О прогрессировании ХБП, согласно Клиническим практическим рекомендациям по диагностике и лечению хронической болезни почек [19], свидетельствует снижение расчетной СКФ на 25% и более от исходного уровня. Снижение расчетной СКФ более чем на 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год является показателем быстрого прогрессирования поражения почек, что ассоциировано с повышенным риском неблагоприятных клинических исходов, в том числе сердечно-сосудистых осложнений [19].

При наличии протеинурии отмечается более быстрое снижение функции почек. В крупных проспективных исследованиях обнаружено почти двухкратное увеличение темпа снижения СКФ при наличии протеинурии. При этом повышается и риск развития терминальной ХПН [20–22].

Этиология ХБП включает целую группу известных нозологий, таких как первичные заболевания почек (иммунно-воспалительные, инфекционно-воспалительные и др.), а также вторичные нефропатии – поражение почек в рамках системных проявлений других заболеваний, в том числе при сахарном диабете (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и др. [4, 23–30].

## Ключевые патофизиологические механизмы развития ХБП и сердечно-сосудистой патологии

АГ является одним из основных факторов риска развития ХБП. Гипертензивный нефроангиосклероз среди причин диализной стадии хронической болезни почек занимает в США второе место, в Японии – третье. У европейцев с морфологически подтвержденным диагнозом гипертензивного нефроангиосклероза частота ХБП IV–V стадий увеличилась за последние 10 лет почти в два раза [31].

В крупномасштабных исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [32] и INSIGHT (Intervention Optimal Treatment Study) [33] было установлено, что умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – III стадия ХБП) у пациентов с адекватно контролируемой эссенциальной АГ отмечается в 13–30% случаев. При этом даже наличие высоко нормального артериального давления (АД) сопряжено с высоким риском развития ХБП [4]. При неконтролируемой АГ функция почек прогрессивно ухудшается, а снижение СКФ может достигать 13% в год [34].

Эндотелиальная дисфункция, обусловленная при АГ гемодинамическими факторами, приводит к поражению микро- и макрососудистого русла. Дополнительный вклад в развитие дисфункции эндотелия вносит дисбаланс в системе нейрогуморальных медиаторов (прежде всего симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также обладающие эндотелиотоксическим потенциалом метаболические агенты) [35]. Функциональное истощение эндотелия сопровождается дезадаптивным ремоделированием микрососудистого русла с запустеванием и облитерацией капиллярной сети [5], ухудшением перфузии и поражением органов-мишеней, в том числе почек, выполняющих важную роль в поддержании гомеостаза.

Среди нейрогормональных нарушений следует отметить и увеличение в крови эндотелина – вазоконстрикторного фактора, секретлируемого эндотелием сосудов [36]. Возникающий в результате данных процессов вторичный нефрогенный фактор, в свою очередь, оказывает доказанное негативное влияние на течение АГ. Механизм поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП связывают с нарушением элиминирующей функции почек и накоплением эндотелий-повреждающих факторов [37–40].

При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> проявляются нарушения фосфорно-кальциевого обмена, синдрома белково-энергетической недостаточности, анемии, хронического воспаления, гиперурикемии [40]. Изучается также роль таких факторов риска, как уровень в сыворотке крови паратиреоидного гормона, фактора роста фибробластов 23, белка Klotho [40].

Морфологически в рамках ХБП развиваются два варианта сосудистой патологии – атеросклероз и артериосклероз [41]. Артериосклероз является заболеванием среднего слоя сосудистой стенки и сопровождается увеличением содержания коллагена, кальцификацией, гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к соответствующей гипертрофии артериальной стенки и увеличению сосудистой жесткости [34, 38, 42].

Уже на начальных стадиях ХБП повышение жесткости аорты приводит к повышению жесткости левого желудочка [5], а ХБП II и III стадии сопровождается нарушением релаксации желудочков, повышением конечной диастолической жесткости, конечного диастолического давления левого желудочка и объема левого предсердия [43–46]. Поэтому частота хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ХБП в 3–4 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек [5].

С другой стороны, распространенность нарушения функции почек при ХСН, по данным различных исследований, колеблется от 25 до 60% [47], и уровень смертности при сердечной недостаточности (СН) обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса ЛЖ или функциональный класс СН [37, 48].

При ХСН снижение сократительной способности миокарда и падение сердечного выброса приводят к дальнейшему ухудшению кровоснабжения органов и тканей и включению компенсаторных механизмов, одним из которых является гиперактивация симпатoadrenalовой системы (САС), что сопровождается спазмом почечных артериол, активацией плазменного и тканевого звена ренин-ангиотензиновой системы (РААС) и, следовательно, гиперпродукцией ангиотензина II, в том числе и в миокарде, способствуя формированию ремоделирования сердца.

Ангиотензин II также способствует стимулированию продукции гладкомышечных клеток сосудов, увеличению синтеза коллагена и производству металлопротеиназ – эндопептидаз, участвующих в регуляции внеклеточного матрикса и производстве сосудистых и воспалительных клеток, влияя на ремоделирование сосудов [40].

Ангиотензин II стимулирует образование альдостерона, повышающего реабсорбцию натрия, увеличивающего осмолярность мочи и способствующего активации антидиуретического гормона (АДГ) вазопрессина. Повышение содержания АДГ и альдостерона приводит к прогрессирующей задержке в организме натрия и воды, увеличению объема циркулирующей крови, повышению венозного давления. Это, в свою очередь, усугубляет степень дилатации левого желудочка.

Кроме того, ангиотензин II и альдостерон способствуют гибели кардиомиоцитов и формированию фиброза, что еще больше снижает насосную функцию сердца и ведет к росту конечного диастолического давления в полости левого желудочка. При прогрессировании дилатации полостей сердца возрастает давление в сосудах малого круга кровообращения.

Результаты многочисленных популяционных исследований демонстрируют тесную связь кардиоренальных взаимодействий и обменных нарушений. Метаболический синдром увеличивает вероятность развития ХБП почти в 2,6 раза [24, 49]. Патогенетической основой развития сочетанного повреждения сердечно-сосудистой системы и почек при метаболическом синдроме является нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью с относительной инсулиновой недостаточностью или нарушением секреции инсулина, приводящее к развитию сахарного диабета [21].

Распространенность сахарного диабета растет во всем мире и, по данным Международной диабетической федерации, численность пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире на 1 января 2018 года превысила 425 млн [50]. В Российской Федерации, по данным регистра больных СД, на 1 января 2019 года состоял на диспансерном учете 4,58 млн человек (3,1 % населения), из них 92,0% (4,2 млн) – с СД 2 типа, 6,0% (256 тыс.) – с СД 1 типа и 2,0% (90 тыс.) – с другими типами СД [51, 52].

Наибольшее влияние на прогноз жизни у пациентов с СД оказывают развитие и прогрессирование осложнений заболевания, одним из которых является диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при сахарном диабете, сопровождающееся формированием узелкового гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности. ДН развивается у 20–40% пациентов с СД 2 типа [53], и ее диагностика основывается на наличии повышенной альбуминурии и (или) снижении СКФ при отсутствии симптомов первичной почечной патологии [54].

Неуклонный рост популяции больных СД 2 типа во всем мире делает диабетическую нефропатию в настоящее время первой по частоте причиной развития терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) [55, 56].

Учитывая вышеуказанное, клиническая диагностика ХБП связана с необходимостью выявления факта персистирующего повреждения почек, оценки степени глобальной и парциальных функций органа, определения рисков, осложнений, исходов, терапевтического воздействия как на универсальные механизмы прогрессирования нефросклероза, так и на этиологические факторы в терапии конкретного заболевания.

### ХБП и полиморбидность

Под полиморбидностью зачастую понимают состояние, обусловленное наличием нескольких заболеваний у одного пациента, которые могут быть как связанными патогенетически, так и отдельными [57]. Роль полиморбидности в медицинской практике непрерывно растет. Так, например, большое количество сопутствующих заболеваний увеличивает частоту встречаемости нежелательных реакций из-за полипрагмазии, значительно снижает качество жизни и увеличивает смертность [58, 59].

ХБП редко протекает без сопутствующих заболеваний [60, 61]. Распространенность ХБП, по критериям KDIGO, составила 65,8% ( $n = 584$ ) среди 861 пациента. Большинство (26,8%) людей имели два сопутствующих заболевания, 20,7% пациентов жили с тремя, и только 20,2% пациентов жили с одним заболеванием [62].

По результатам исследования первичной медицинской помощи в Великобритании (OxREN), у пациентов старше 60 лет, страдающих ХБП, первое место по распространенности (после ХБП) занимает артериальная гипертензия (59,5%), затем идут ожирение (30,7%), ишемическая болезнь сердца (17,6%), сахарный диабет (15,5%), фибрилляция предсердий (12,8%) и анемия (10,5%).

Таким образом, распространенность мультиморбидности у пациентов с ХБП составила 87,3% с поправкой на возраст и пол [62].

При исследовании коморбидности у 1741 больного с ХБП III стадии только 78 (4%) пациентов не имели сопутствующих заболеваний, 453 (26%) пациента имели одно заболевание, 508 (29%) пациентов – два заболевания, 702 (40%) пациента – больше двух сопутствующих заболеваний. При этом артериальной гипертензией страдали большая часть (88%) пациентов, у 24% пациентов выявлялась анемия, у 23% – ишемическая болезнь сердца, 17% пациентов страдали сахарным диабетом и 12% – заболеваниями щитовидной железы.

Среднее количество принимаемых лекарственных препаратов составило 5 (межквартильный диапазон 3–8) и увеличивалось со степенью сопутствующей патологии.

Через 3,6 года наблюдения из 1741 пациента умерли 175 (10%). Полиморбидность была сопряжена с высокой смертностью (отношение рисков = 2,81 (95% доверительный интервал: 1,72–4,58);  $p < 0,001$ ) для трех и более сопутствующих заболеваний по сравнению с отсутствием заболевания или одним заболеванием [63].

По результатам многоцентрового перспективного когортного исследования The screening for CKD among older people across Europe (SCOPE), проводимого в семи европейских странах, с участием 2252 пациентов старше 75 лет, у 66% пациентов было выявлена ХБП. Наиболее значимые сопутствующие пары при ХБП включали гипертензию, анемию, ХСН, фибрилляцию предсердий, инфаркт миокарда, перелом шейки бедра и в меньшей степени нарушение слуха, диабет и рак.

При оценке физической работоспособности с помощью теста SPPB (Short physical performance battery – комплексный тест для оценки тяжести саркопении; оценка ниже 8 баллов свидетельствует о плохой работоспособности) у 1391 (61,8%) пациента отмечалось 9–12 баллов, у 614 (27,3%) пациентов SPPB = 5–8 баллам, а у 247 (11,0%) пациентов SPPB = 0–4 [61].

Данные исследования демонстрируют существенную роль ХБП в структуре полиморбидности, что определяет необходимость индивидуального подхода к назначению медикаментозной терапии.

### Лечение

Лечение ХБП – это лечение полиморбидного пациента, одновременно направленное на замедление темпов прогрессирования дисфункции почек (ренопротекция) и предупреждение развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекция) с целью улучшения прогноза [24, 64]. Общность причин и механизмов поражения почек и сердечно-сосудистой системы (гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы, экспрессия медиаторов воспаления и факторов фиброгенеза) дает основание для лечения рекомендовать препараты с рено- и кардиопротективными эффектами – блокаторы РААС: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА)

Кроме того, данные препараты обладают антиоксидантной и противовоспалительной активностью.

В качестве целевых цифр АД при ХБП для всех взрослых пациентов независимо от возраста, согласно современным рекомендациям по АД (рекомендации Минздрава

России 2020 года) [65–67] рассматривается уровень 130–139 / 70–79 мм рт. ст., поскольку избыточное снижение АД может сопровождаться централизацией кровотока и ишемическим повреждением почек [65].

Самостоятельной важнейшей задачей является уменьшение выраженности микроальбуминурии и протеинурии как предикторов неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий. В отличие от других классов антигипертензивных препаратов, только блокаторы РААС обладают способностью уменьшать экскрецию белка с мочой. Использование иАПФ или БРА при ХБП С3–С5 приводит к снижению протеинурии и рисков прогрессирования дисфункции почек, сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин [68] у больных с диабетической и недиабетической нефропатией [68–71].

Важно отметить, что блокаторы РААС также способны предотвращать появление микроальбуминурии [72, 73].

Следует отметить, что для снижения темпов прогрессирования дисфункции почек и риска ТПН у пациентов с ХБП С1–С5 и АГ при градациях альбуминурии А3 и выше (альбуминурия  $\geq 300$  мг/сут или  $\geq 300$  мг/г) или наличии стойкой протеинурии (общий белок мочи  $\geq 500$  мг/сут или  $\geq 500$  мг/г) рекомендуется добиваться снижения САД до уровня 130–139 мм рт. ст. и ДАД 70–79 мм рт. ст. при отсутствии противопоказаний [1, 74–76].

ИАПФ представлены группой лекарственных средств (ЛС), которые имеют особенности химической структуры, что влияет на их фармакокинетику и фармакодинамику [77, 78].

Одним из представителей последней (третьей) генерации иАПФ является фозиноприл, в составе которого присутствует фосфорсодержащая (фосфинильная) группа. Фозиноприл является пролекарством, то есть действует после всасывания и образования активного метаболита фозиноприлата, который циркулирует в связанном с белками плазмы крови (более 95%) состоянии с периодом полувыведения около 12–15 ч. Фозиноприл обладает высоким сродством к липидам [79].

Высокая липофильность, свойственная для фозиноприла (в 20 раз превосходит, например, липофильность эналаприлата) [80, 81], облегчает проникновение препарата через клеточные мембраны во все «заинтересованные» органы (сердце, сосуды, почки, легкие и надпочечники) и позволяет эффективно подавлять активность не только циркулирующей, но и тканевой РААС. Этот эффект лежит в основе как выраженного антигипертензивного действия препарата, так и его органопротективных свойств [82].

Так, в исследовании Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT) [83], в котором приняли участие 19432 больных с АГ (989 из них старше 75 лет), было показано, что через 12 недель лечения фозиноприлом контроля АД достигли 79,8% пациентов, при этом наблюдали улучшение всех анализированных показателей качества жизни.

В исследовании Fosinopril in Old Patients Study (FOPS) [84, 85] 757 больных старше 60 лет с АГ получали лечение фозиноприлом в дозе 20–40 мг/сут, длительность наблюдения составила 12 недель. Монотерапия фозиноприлом в дозе 20 мг/сут позволила достигнуть нормализации

АД у 70%. При этом эффективность препарата не зависела от степени нарушения функции почек. Увеличение дозировки фозиноприла до 40 мг/сут (или) добавление гидрохлоротиазида (ГХТ) 12,5 мг/сут способствовало нормализации АД более чем у 80% больных. Частота побочных эффектов составила 6,4%. Исследование FOPS продемонстрировало высокую эффективность и безопасность фозиноприла у пациентов пожилого возраста, в том числе с сопутствующей почечной недостаточностью.

Прием фозиноприла ассоциируется с лучшей переносимостью и меньшим числом клинических и биохимических побочных эффектов, особенно в группах риска, например у больных СД [82]. Наиболее показательны в этом плане результаты исследования Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) [86], продолжавшегося в течение 3,5 года, в котором сопоставлялась эффективность и безопасность фозиноприла и антагониста кальция амлодипина у больных с инсулиннезависимым СД и АГ. В двух группах больных, получавших фозиноприл в дозировке 20 мг и амлодипин 10 мг, было отмечено достоверное и сравнимое снижение уровня АД, однако в группе фозиноприла отмечена статистически значимо меньшая частота комбинированной конечной точки (смерть – инфаркт миокарда – инсульт), чем на фоне терапии амлодипином (14 против 27% соответственно;  $p = 0,027$ ). Кроме этого, фозиноприл продемонстрировал более выраженный нефропротективный эффект. Так, через 6 месяцев терапии снижение уровня МАУ наблюдалось у всех пациентов, принимавших фозиноприл, и только у 1/2 больных – на фоне применения амлодипина.

R. Fogari и соавт. [87] показали достоверное снижение уровня альбуминурии при назначении фозиноприла у больных СД, а также уменьшение экскреции с мочой одного из маркеров эндотелиальной дисфункции – сосудистой молекулы адгезии VCAM-1.

Фозиноприл доказал высокую эффективность и при ХСН. Прием фозиноприла не только повышает толерантность к нагрузкам и снижает функциональный класс (ФК) ХСН, но и существенно замедляет темпы прогрессирования ХСН. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Fosinopril Efficacy / Safety Trial (FEST) [88, 89], в котором приняли участие 308 больных с ХСН II–III ФК, 155 получали фозиноприл (10–40 мг/сут), 153 – плацебо. К концу исследования максимальную дозу фозиноприла получали 87% больных. Через 12 недель в группе фозиноприла статистически значимо снизился ФК ХСН, уменьшилась одышка, снизилась потребность в дополнительном назначении диуретиков, сократилась частота госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [88, 89].

Одним из факторов, обеспечивающих преимущество фозиноприла перед другими иАПФ у больных с ХСН, является уникальная способность снижать уровень эндотелина – вазоконстрикторного нейропептида, являющегося чувствительным предиктором неблагоприятного прогноза декомпенсированных больных [90]. Возможно, что этот механизм наряду с известными «классическими» путями воздействия иАПФ (блокадой синтеза ангиотензина II, замедлением разрушения брадикинина) обеспечивает фо-

зиноприлу высокую эффективность в профилактике развития сердечной недостаточности. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS) [91] было показано, что раннее начало терапии фозиноприлом (менее 24 часов) у больных с передним острым инфарктом миокарда приводит к статистически значимому снижению риска смертельных исходов и случаев развития тяжелой сердечной недостаточности (относительный риск = 36,2%;  $p < 0,05$ ).

Уникальным качеством фозиноприла, отличающим его от других иАПФ, является хорошая переносимость.

На фоне приема фозиноприла наблюдается меньшее число клинических и биохимических побочных эффектов, особенно в группах риска – у пожилых пациентов с АГ или больных СД, что обусловлено наличием двух взаимозаменяемых путей выведения препарата – почечного и печеночного, что имеет важное значение при нарушении экскреторной функции почек. При этом участие обоих путей в выведении фозиноприлата примерно одинаково и они компенсируют друг друга. Вследствие вышеуказанного индекс кумулятивности активного метаболита фозиноприлата соответствует  $-1,21$  у больных с ХПН, аналогичный показатель при той же патологии для эналаприлата составляет  $-1,96$ , для лизиноприла  $-2,76$  [92]. Поэтому фозиноприл представляется иАПФ первого выбора в лечении полиморбидных состояний с сочетанием АГ, ХСН, СД с ХБП.

В открытом многоцентровом испанском исследовании Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency (ESPIRAL) [93], включившем 241 человека с АГ и заболеваниями почек с повышенным уровнем креатинина крови на 25%, 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. Средний возраст группы составил  $54 \pm 14$  года. Фозиноприл эффективнее, чем нифедипин GITS, снижал систолическое АД, через 3 года от начала терапии степень протеинурии уменьшилась на 57% в группе фозиноприла и возросла на 7% в группе нифедипина GITS. Повышение уровня креатинина и потребность в проведении гемодиализа в группе нифедипина GITS также оказались достоверно выше в сравнении с группой фозиноприла, в которой было отмечено их снижение / уменьшение на 53% [93].

Имеются данные о снижении под влиянием фозиноприла экспрессии Toll-рецепторов у больных АГ с нарушением функции почек, что может свидетельствовать о противовоспалительном действии препарата, что сопровождается уменьшением эндотелиальной дисфункции и дополнительным нефропротективным действием.

Толл-подобные рецепторы – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. Играют ключевую роль во врожденном иммунитете [94]. В исследовании T. Tang и соавт. [95] по влиянию фозиноприла и лозартана на экспрессию Toll-подобного рецептора-4 в клетках почечного канальцевого эпителия при нарушенной функции почек у больных АГ было выявлено, что фозиноприл уменьшал

экспрессию Toll-подобного рецептора-4, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли – а, что может свидетельствовать о противовоспалительном действии препарата, способствующего уменьшению эндотелиальной дисфункции и органопротекции [83, 84, 86, 88, 89, 91, 93, 96–100].

Фозинап (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) – единственный аналог фозиноприла, созданный на основе высококачественной субстанции ведущих мировых производителей. Фозинап является пролекарством и действует после трансформации не только в печени, но и при всасывании в слизистой желудочно-кишечного тракта с превращением в активный метаболит фозиноприлат. Такая ускоренная трансформация Фозинапа обеспечивает более быстрый и выраженный эффект по сравнению с другими пролекарствами иАПФ (эналаприл, рамиприл) [101].

В открытом проспективном многоцентровом клиническом исследовании ФЛАГ (Фозиноприл при Лечении АГ), в котором принимали участие 2829 пациентов с гипертонической болезнью I–III стадии из 17 городов РФ, в результате 3-месячной монотерапии фозиноприлом в дозе 10–20 мг/сут или в сочетании его с гидрохлоротиазидом (12,5–25,0 мг/сут) было достигнуто целевое снижение АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у 62,1% больных. При этом фозиноприл характеризовался хорошей переносимостью, побочные реакции были отмечены у 8,3% пациентов, и они не были дозозависимыми – практически с одинаковой частотой встречались у больных, принимавших как 10, так и 20 мг препарата в сутки [98].

При приеме фозиноприла не развивается гипотония «первой дозы», что делает его препаратом выбора при лечении больных с ХСН, получающих диуретики. Препарат существенно не влияет на уровень альдостерона, а следовательно, на фоне его приема реже возникает гиперкалиемия. Кашель при приеме фозиноприла встречается значительно реже, чем при лечении другими иАПФ [102]. Препарат Фозинап удобен в применении (единая стартовая доза для всех составляет 10 мг раз в день с возможным последующим увеличением до 40 мг), хорошо сочетается с диуретиками (потенцирование эффекта). Однократный прием обеспечивает 24-часовой контроль за АД (соотношение остаточного к пиковому эффекту в среднем составляет 64%). Наличие сопутствующей почечной недостаточности любой степени (!) не требует коррекции дозы Фозинапа [103].

## Заключение

Таким образом, благодаря оригинальному строению и уникальным фармакокинетическим параметрам фозиноприл (Фозинап) превосходит ряд других иАПФ по переносимости и безопасности, в том числе у пожилых пациентов и больных с сопутствующими нарушениями функции почек и печени. Фозиноприл является высокоэффективным препаратом для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Фозиноприл оказывает нефропротективное влияние, снижая уровень микроальбуминурии и замедляя прогрессирование ХБП.

Широкое внедрение фозиноприла (Фозинапа) в клиническую практику откроет новые перспективы для лечения полиморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП.

## Список литературы [References]

1. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации Хроническая болезнь почек (ХБП) 2020. [Association of Nephrologists. Clinical practice guidelines Chronic kidney disease (CKD), 2020 (In Russ.)] [http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin\\_guidelines\\_CKD\\_24\\_11\\_final-3-3.pdf](http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidelines_CKD_24_11_final-3-3.pdf). Date accessed: 08.02.2021.
2. Matsushita K, Mahmoodi B.K., Woodward M., Emberson J.R., Jafar T.H., Jee S.H., Polkinghorne K.R., Shankar A., Smith D.H., Tonelli M., Warnock D.G., Wen C.P., Coresh J., Gansevoort R.T., Hemmelgarn B.R., Levey A.S.: Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012; 307 (18): 1941–1951. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.3954>.
3. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012; 16 (1): 89–115. [Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A., Kayukov I.G., Bobkova I.N., Shvetsov M. Yu., Tsygin A.N., Shutov A.M. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2012; 16 (1): 89–115. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>.
4. Adeera L, Paul E, Stevens, Rudy W, Bilous, Coresh J., Angel L.M. De F., Paul E. De J., Kathryn E. Griffith, Brenda R. Hemmelgarn, Kunitoshi I., Edmund J. Lamb, Andrew S. Levey, Miguel C. Riella, Michael G. Shlipak, Haiyan Wang, Colin T. White, Christopher G. Winearls. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150. <https://doi.org/10.1038/ksup.2012.48>.
5. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В., Фомин В.В. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Терапевтический архив*. 2004; (6): 39–46. [Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava Zh.D., Moiseev S.V., Fomin V.V. Cardiorenal interactions: clinical significance and role in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system and kidneys. *Therapeutic archive*. 2004; (6): 39–46. (In Russ.)]
6. Davison R., Sheerin NS. Prognosis and management of chronic kidney disease (CKD) at the end of life. *BMJ*; 2014; 90 (1060): 98–105. <http://dx.doi.org/10.1136/postgrad-medj-2013-132195>.
7. Мухин Н.А. Национальное руководство по нефрологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 720. [Mukhina N.A. National guidelines for nephrology. M.: GEOTAR-Media. 2009; 720 (In Russ.)]
8. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004 May; 43 (5 Suppl 1): S1–290.
9. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F., van Gilst W.H., de Zeeuw D., van Veldhuisen D.J., Gans R.O., Janssen W.M., Grobbee D.E., de Jong P.E.: Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002; 106 (14): 1777–82. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000031732.78052.81>.
10. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365 (9455): 217–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)11741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)11741-1).
11. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020; 395 (10225): 709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3).
12. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349 (9064): 1498–504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07492-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07492-2). PMID: 9167458.
13. Füzki E., Engeroff T., Banzer W. Health Benefits of Light-Intensity Physical Activity: A Systematic Review of Accelerometer Data of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Sports Med*. 2017; 47 (9): 1769–1793. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0724-0>.
14. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6; 11 (7): e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>.
15. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М., Добронравов В.А., Кучер А.Г., Тугужева Ф.А. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология*. 2004; 8 (3): 7–14. [Smirnov A.V., Kayukov I.G., Yesayan A.M., Dobronravov V.A., Kucher A.G., Tugusheva F.A. Preventive approach in modern nephrology. *Nephrology*. 2004; 8 (3): 7–14. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14>.
16. Томиллина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2009; 11 (3): 144–233. [Tomilina N.A. The state of substitution therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2007 (Analytical report based on the data of the Russian Register of Renal Replacement Therapy). *Nephrology and Dialysis*. 2009; 11 (3): 144–233 (In Russ.)]
17. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Лекарственная острая почечная недостаточность. Острая почечная недостаточность: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 130–137. [Ermolenko V.M., Nikolaev A.Yu. Medicinal acute renal failure. *Acute renal failure: a guide for physicians*. M.: GEOTAR-Media, 2010; 130–137 с. (In Russ.)]
18. Остроумова О.Д., Клепикова М.В., Джамиков К.К., Де В.А., Литвинова С.Н. Лекарственно-индуцированный острый канальцевый некроз Сибирское медицинское обозрение. 2020; (5): 49–62. [Ostroumova O.D., Klepikova M.V., Dzhamikov K.K., Dyo V.A., Litvinova S.N. Drug-induced acute tubular necrosis Siberian Medical Review. 2020; (5): 49–62. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-5-49-62>.
19. Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis *Kidney International supplements*. 2012; 2 (2). <http://www.kidney-international.org> Леревод Л. С. Бирюковой, Е. В. Захаровой и Е. В. Калыановой под общей редакцией Е. В. Захаровой. [KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis *Kidney International supplements* 2012; 2 (2) Translated by L.S. Biryukova, E.V. Zakharova and E.V. Kalyanova, edited by E.V. Zakharova (In Russ.)] <http://www.kidney-international.org>, Дата обращения 09.02.2021. [https://nephro.kz/images/download/kdigo/7.KDIGO\\_GN\\_Russian\\_Full\\_Text.pdf](https://nephro.kz/images/download/kdigo/7.KDIGO_GN_Russian_Full_Text.pdf)
20. Astor B.C., Matsushita K., Gansevoort R.T., van der Velde M., Woodward M., Levey A.S., Jong P.E., Coresh J.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Astor B.C., Matsu-





76. Ku E., Samak M. J., Toto R., McCulloch C.E., Lin F., Smogorzewski M., Hsu C.Y. Effect of Blood Pressure Control on Long-Term Risk of End-Stage Renal Disease and Death Among Subgroups of Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (16): e012749. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012749>.
77. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P., Beilin L.J., Brown M.A., Jennings G.L., Johnston C.I., McNeil J.J., Macdonald G.J., Marley J.E., Morgan T.O., West M.J.; Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med.* 2003; 348 (7): 583–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021716>.
78. Терешенко С.Н., Жиров И.В. Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении кардиоренального синдрома. Справочник поликлинического врача. 2008; (2): 43–47. [Tereshchenko SN, Zhiron IV The place of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of cardiorenal syndrome. *Outpatient Doctor's Handbook.* 2008; (2): 43–47. (In Russ.)]
79. Guthrie R. Fosinopril: an overview. *Am J Cardiol.* 1993; 72 (20): 22H–24H. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)91051-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)91051-1).
80. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009; 122 (3): 290–300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>. PMID: 19272490.
81. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. В кн.: Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. М, ЗАО Информатик, 1999; 80 с. [Sidorenko B.A., Preobrazhensky D.V. In the book: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. M. JSC Informatik, 1999; 80 pp. (In Russ.)]
82. Brown M. J., Castaigne A., de Leeuw P.W., Mancia G., Palmer C.R., Rosenthal T., Rullope L.M. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension.* 2000; 35 (5): 1038–1042. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.5.1038>.
83. Berdah J., Guest M., Salvador M. Etude de l'efficacité et de la tolérance du fosinopril en médecine pratiquée en 19,435 hypertendus (étude flight) [Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study)]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1997; 47 (3): 169–175.
84. Vetter V. Treatment of senile hypertension: the Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *Am J Hypertens.* 1997; 10 (10 Pt 2): 255–261 [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(97\)00332-4](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(97)00332-4).
85. Koch J., Greminger P., Simeon-Dubach D. Therapie der Altershypertonie: Fosinopril in Old Patients Study (FOPS) [Therapy of hypertension in the elderly: Fosinopril in Old Patients Study (FOPS)]. *Praxis (Bern 1994).* 1997; 86 (45): 1779–1784.
86. Tatfi P., Pahor M., Byington R.P., Di Mauro P., Guarisco R., Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care.* 1998; 21 (4): 597–603. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.4.597>.
87. Fogari R., Preti P., Zoppi A., Rinaldi A., Corradi L., Pasotti C., Poletti L., Marasi G., Derosa G., Mugellini A., Vogliani C., Lazzari P. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens.* 2002; 15 (12): 1042–1049. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)03017-0](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)03017-0).
88. Erhardt L., MacLean A., Ilgenfritz J., Gelperin K., Blumenthal M. 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. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060844>.
89. Остроумова О.Д., Аляутдинова И.А., Буторов В.Н., Кочетков А.И. Оптимизация фармакотерапии у полиморбидного пациента с сочетанием хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (1): 38–43. [Ostroumova O.D., Alyautdinova I.A., Butorov V.N., Kochetkov A.I. Optimization of pharmacotherapy in a polymorbid patient with a combination of chronic heart failure and chronic kidney disease. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (1): 38–43. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.1.200046>.
90. Смирнов А.А., Надеева О.И., Уваров А.В., Ужegov К.С. Применение фозиноприла при лечении рефрактерной стенокардии у лиц пожилого возраста. *Клиническая медицина.* 1999; (10): 35–38. [Smirnov A.A., Nadeeva O.I., Uvarov A.V., Uzhegov K.S. The use of fosinopril in the treatment of refractory angina pectoris in the elderly. *Clinical medicine.* 1999; (10): 35–38. (In Russ.)]
91. Borghi C., Marino P., Zardini P., Magnani B., Collatina S., Ambrosioni E. Post acute myocardial infarction: the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). *Am J Hypertens.* 1997; 10 (10 Pt 2): 2473–2545. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(97\)00331-2](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(97)00331-2).
92. Greenbaum R., Zucchelli P., Caspi A., Noureil H., Paz R., Sclarovsky S., O'Grady P., Yee K.F., Liao W.C., Mangold B. Comparison of the pharmacokinetics of fosinopril with enalapril and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49 (1): 23–31. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00103.x>. PMID: 10606834; PMCID: PMC2014892.
93. Marin R., Rullope L.M., Ajloma P., Aranda P., Segura J., Diez J.; Investigators of the ESPiRAL Study. Efecto del tratamiento antihipertensivo Sobre la Progresión de la Insuficiencia RenAL en pacientes no diabéticos. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens.* 2001; 19 (10): 1871–1876. <https://doi.org/10.1097/00004872-200110000-00023>.
94. Alexopoulou L., Holt A.C., Medzhitov R., Flavell R.A. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature.* 2001; 413 (6857): 732–738. <https://doi.org/10.1038/35099560>. PMID: 11607032.
95. Tang T.F., Zhou Q.L., Zhu L.L., Tang R., Ao X. [Effects of fosinopril and losartan on the expression of Toll-like receptor 4 in renal tubular epithelial cells.] *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2008; 33 (10): 958–65. Chinese.
96. Asselbergs F.W., Diercks G.F., Hillege H.L., van Boven A.J., Janssen W.M., Voors A.A., de Zeeuw D., de Jong P.E., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H.; 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): 2809–2816. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146378.65439.7A>.
97. Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study (PHYLLIS): a protocol for non-invasive evaluation of carotid atherosclerosis in hypercholesterolaemic hypertensive subjects. *J Hypertens Suppl.* 1993; 11 (5): 314–315.
98. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертонии (ФЛАГ): Российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *Рус. мед. журн.* 2001; (10): 396–401. [Karpov Yu. A. Fosinopril pri lechenii arterial'noi gipertonii (FLAG): Rossiiskaya programma otsenki prakticheskoi dostizhimosti tselyevykh urovnay arтериального давления. *Russ. med. zhurn.* 2001; (10): 396–401 (In Russ.)]
99. Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с артериальной гипертонией осложненного течения). *Consilium medicum.* 2002; (11): 596–598. [Chazova I.E. The first results of the FAGOT study (pharmacoeconomic evaluation of the use of ACE inhibitors in outpatient treatment of patients with complicated arterial hypertension). *Consilium medicum.* 2002; (11): 596–598 (In Russ.)]
100. Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН). *Сердечная недостаточность.* 2002; (1): 38–9. [Mareev V. Yu. Pharmacoeconomic evaluation of the use of ACE inhibitors in outpatient treatment of patients with heart failure (FASON). *Heart failure.* 2002; (1): 38–9 (In Russ.)]
101. Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертонии: выбор первого препарата. *Русский медицинский журнал.* 2001; (10): 396–400. [Karpov Yu. A. Treatment of arterial hypertension: the choice of the first drug. *Russian medical journal.* 2001; (10): 396–400. (In Russ.)]
102. Martín L.C., Velasco-Cornejo I.F., Franco R.J. Tratamiento da hipertensão arterial leve e moderada com fosinopril. Comparação de efeitos adversos com outros antihipertensivos. [Treatment of mild and moderate hypertension with fosinopril. Comparison of adverse effects with other antihypertensive agents] *Arq Bras Cardiol.* 1994; 62 (5): 369–74.
103. 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). *Практическая медицина.* 2004; (6) 4–7. [Karpov Yu.A., Mareev V. Yu., Chazova I.E. Russian programs for evaluating the effectiveness of fosinopril treatment in patients with arterial hypertension and heart failure Project TRI F (FLAG, FASON, FAGOT). *Practical medicine.* 2004; (6) 4–7. (In Russ.)]

Статья поступила / Received ???  
Принята к публикации / Accepted ???

## Информация об авторах

- Эбзеева Елизавета Юрьевна**, к.м.н, доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии<sup>1</sup>. E-mail: veta-veta67@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>.
- Остроумова Ольга Дмитриевна**, д.м.н, проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии<sup>1</sup>. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>.
- Батюкина Светлана Владимировна**, аспирант 1-го года кафедры терапии и полиморбидной патологии<sup>1</sup>. E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>.
- Шаталова Наталья Андреевна**, врач-терапевт, 3 инфекционное отделение<sup>2</sup>. Тел. 8 (977) 865-90-92. E-mail: natalia.sh2018@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6823-6077>
- Долод Николай Михайлович**, к.м.н., зав. терапевтическим отделением, врач-кардиолог<sup>3</sup>. E-mail: kolj.spb@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0821-7373>.
- Романовский Ростислав Русланович**, ординатор 2-го года по специальности «терапия»<sup>4</sup>. E-mail: rostislavd45@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5553-856X>.

<sup>1</sup>ФБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва  
<sup>2</sup>ГАУЗ МО «Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации», г. Звенигород, Московская область  
<sup>3</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва  
<sup>4</sup>БУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

**Контактная информация.** Эбзеева Елизавета Юрьевна. E-mail: veta-veta67@mail.ru

**Для цитирования.**

## Author information

- Ebzeeva Elizaveta Yu.**<sup>1</sup> E-mail: veta-veta67@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>.
- Ostroumova Olga D.**<sup>1</sup> E-mail: ostroumova.olga@mail.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>.
- Batyukina Svetlana V.**<sup>1</sup> E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>.
- Shatalova Natalia A.**<sup>2</sup> Tel. 8 (977) 865-90-92. E-mail: natalia.sh2018@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6823-6077>
- Doldo Nikolay M.**<sup>3</sup> E-mail: kolj.spb@mail.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0821-7373>.
- Romanovsky Rostislav R.**<sup>4</sup> E-mail: rostislavd45@gmail.com.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5553-856X>.

<sup>1</sup>Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia  
<sup>2</sup>Clinical Center for Restorative Medicine and Rehabilitation, Zvenigorod, Moscow region, Russia

<sup>3</sup>Central Clinical Hospital 'Russian Railways - Medicine', Moscow, Russia  
<sup>4</sup>Moscow Clinical Scientific and Practical Center n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

**Contact Information.** Ebzeeva Elizaveta Yu. E-mail: veta-veta67@mail.ru

**For citation.**





# Фозинап® –

## баланс эффективности и безопасности у пожилых пациентов с АГ

- Высокая органопротекция<sup>1,2</sup>
- Низкая частота возникновения кашля<sup>3</sup>
- Двойной путь выведения<sup>4</sup>



1. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года

2. Sripal Bangalore, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, Sunil Kumar, Franz H. Messerli, St. Luke's Roosevelt Hospital, Columbia University College of Physicians & Surgeons, New York, USA

3. Bart B. A. et al. Eur. Heart J. 1999 Vol. 20 P. 1182 - 1190

4. Инструкция по применению Эналаприл, Периндоприл, Фозинап

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Фозинап®. РУ ЛСР-000834/10-150317  
ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия, 141100, г.Щелково, МО, ул. Заречная д. 105  
Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63 [www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)



**КАНОНФАРМА**  
продакшн