

Антигипертензивная и нефропротективная эффективность фозиноприла у полиморбидных пациентов

Эбзеева Е.Ю.¹, Араблинский А.В.^{1,2}, Ни Л.И.³, Соколова Е.В.³, Остроумова О.Д.^{1,4}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России.

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

³ ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва.

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России



Хроническая болезнь почек (ХБП) – наднозологическое понятие, включающее признаки почечного повреждения, выявляемые в течение ≥ 3 месяцев, в сочетании с нарушением их функции [1]. В РФ частота встречаемости ХБП у лиц молодого и среднего возраста составляет около 16%, у лиц старше 60 лет – 36% [1]. Число пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), нуждающихся в заместительной почечной терапии, ежегодно увеличивается на 10,8% [1]. Показатель смертности, связанный с ХБП, за последние 17 лет увеличился на 41,5% [2].

На сегодняшний день ХБП занимает 12 место среди ведущих причин смерти [3]. Согласно современной классификации, принято выделять 5 стадий ХБП, определяемых скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле сотрудничающей группы по эпидемиологии ХБП (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI). В свою очередь, 3 стадия ХБП разделена на 3а и 3б стадии, в связи с разными прогностическими рисками развития сердечно-сосудистых осложнений и ТПН соответственно. Снижение расчетной СКФ на 25% и более от исходного уровня или более чем на 5 мл/мин/1,73 м²/год, согласно клиническим рекомендациям, свидетельствует о прогрессирующем характере ХБП [4].

Наряду со снижением СКФ и нарастанием уровня креатинина, симптомы почечного повреждения могут быть представлены появлением повышенной микроальбуминурии (МАУ) или протеинурии (ПУ) вследствие нарушения фильтрационного барьера гломерул [1]. Патологическая МАУ является ранним доклиническим маркером почечного повреждения и самостоятельным предиктором развития сердечно-сосудистых событий. По результатам крупных исследований, появление ПУ способствует двукратному повышению темпов снижения СКФ [5-6].

Этиология ХБП многофакторна, представлена как первичными заболеваниями почек, так и вторичными нефропатиями. В патогенезе развития вторичной нефропатии значимую роль играет артериальная гипертензия (АГ), выявляемая у 50–80% пациентов с ХБП [1]. Частота АГ увеличивается по мере уменьшения СКФ и составляет примерно 36%, 48%, 60% и 84% у пациентов со стадией 1, стадией 2, стадией 3 и стадией 4 ХБП соответственно. [7]. По результатам крупных исследований HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [8] и INSIGHT (Intervention Optimal Treatment Study) [9], у пациентов с контролируемым артериальным давлением (АД) в пределах целевого уровня в 13-30% случаев выявляется умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин/1,73 м² – 3 стадия ХБП), а

неконтролируемая АГ способствует снижению СКФ на 13% в год.

Данные регистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [10] свидетельствуют о наличии ХПН различной степени тяжести у 20% больных с АГ. АГ занимает 2 место среди причин развития ТПН в США, и третье – в Японии [11]. При этом АГ выявляется у 30–45% взрослого населения.

Патофизиологические механизмы повреждения почек определяются степенью повышения системного АД и нарушения почечной ауторегуляции [7]. В здоровой почке почечная ауторегуляция поддерживает постоянный уровень почечного кровотока и внутригломерулярного капиллярного давления, несмотря на колебания системного АД между 80 и 170 мм рт.ст. Это достигается с помощью миогенного рефлекса, присущего почкам, в котором прегломерулярная сосудистая система сужается или расширяется в ответ на увеличение или снижение системного АД. В условиях повышения системного АД, афферентная артериола сужается, предотвращая развитие внутривисочковой гипертензии.

При поражении почек как органа-мишени АГ, процесс ауторегуляции нарушается, частично или полностью утрачивается способность предотвращать влияние повышенного системного АД на кровообращение в капиллярах клубочков, что сопровождается повышением внутригломерулярного давления. Возникшая на фоне АГ внутривисочковая гипертензия ведет к развитию гломерулосклероза и прогрессирующей почечной недостаточности [7].

Наряду с внутривисочковой гипертензией, важную роль в повреждении почек играет эндотелиальная дисфункция, обусловленная активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и гемодинамическими сдвигами при АГ [12]. Дисфункция сосудистого эндотелия способствует дезадаптивному ремоделированию сосудистого русла с ухудшением почечной перфузии [12].

Активация РААС сопровождается повышением проницаемости базальной мембраны клубочков для белков с развитием патологической МАУ или ПУ, которые являются самостоятельными факторами риска прогрессирования почечной недостаточности [7]. Накопление фильтрованных белков в проксимальных почечных канальцах запускает провоспалительные, профиброгенные и цитотоксические процессы, которые способствуют дополнительному тубулоинтерстициальному повреждению почек и усугублению почечной дисфункции [7].

В свою очередь, дисфункция почек сопровождается поражением сердечно-сосудистой системы вследствие влияния таких факторов риска, как МАУ, ПУ, системный воспалительный процесс, метаболические и эндокринные нарушения. При ХБП 5 стадии высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) может быть обусловлен влиянием фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor, FGF-23) и белка alpha-Klotho, способствующих развитию оксидативного стресса и усиленной кальцификации сосудов [13].

Повышенная продукция альдостерона на фоне хронической активации локальной РААС при ХБП способствуют повреждению кардиомиоцитов с развитием фиброза, и снижением сократительной функции миокарда. Риск смерти у пациентов с ХБП вследствие сердечно-сосудистых заболеваний в десятки раз выше, чем в общей популяции [7].

Вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что ХБП находится в реципрокных, двунаправленных отношениях с АГ. Поэтому достижение и поддержание оптимального контроля АД

является наиболее важным начальным шагом в предотвращении или замедлении прогрессирования почечной патологии и профилактике сердечно-сосудистых осложнений [7].

Современные клинические рекомендации по АГ у взрослых (год утверждения – 2020) [14] в качестве целевого уровня всем пациентам с АГ и ХБП независимо от возраста рекомендуют уровень 130–139/70–79 мм рт.ст. Целевые значения уровня диастолического АД (ДАД) для всех пациентов с АГ, вне зависимости от различных факторов, соответствуют 70–79 мм рт. ст. В Российских клинических рекомендациях по ХБП (2021 г.) [1] целевой уровень АД определяют стадией болезни и градацией альбуминурии: у пациентов с ХБП и повышенным или высоким уровнем альбуминурии (альбуминурия <300 мг/сутки или <300 мг/г) и АГ; в качестве целевого уровня рекомендуется САД 130–139 мм рт. ст.

Новые Клинические практические рекомендации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2021 г.) [4] предлагают для взрослых пациентов с АГ и ХБП додиализных стадий целевой уровень систолического АД (САД) <120 мм рт. ст. В отношении ДАД эксперты KDIGO считают целесообразным целевой уровень ДАД до <80 мм рт. ст. у молодых пациентов с ХБП и у пациентов с изолированной диастолической АГ. Преимущества интенсивного снижения АД (менее 120 мм рт. ст.), по мнению экспертов, более очевидны у пациентов с недиабетической ХБП [4]. Так, согласно результатам метаанализа 11 рандомизированных контролируемых исследований (N = 1860), контроль уровня САД от 110 до 129 мм рт.ст. и ПУ <2,0 г/сут. коррелировал с самым низким риском прогрессирования почечной патологии у пациентов с недиабетической ХБП [7]. Достижение еще более низкого уровня САД (например, 110–119 мм рт.ст.) может предотвратить прогрессирование заболевания почек у пациентов с протеинурией >1 г/сут. Однако снижение САД <110 мм рт.ст. может увеличить риск прогрессирования заболевания почек [7].

Наряду с адекватным контролем уровня АД, эффективной стратегией снижения внутригломерулярного давления является ингибирование РААС [15]. В современных международных и отечественных клинических рекомендациях по АГ у взрослых при сочетании АГ и ХБП в качестве основной группы антигипертензивных лекарственных средств указаны блокаторы РААС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Через ингибирование АПФ, иАПФ эффективно снижает системное АД. Снижению уровня АД способствует и их вазодилатирующий эффект за счет стимуляции образования оксида азота на фоне предотвращения деградации брадикинина [16].

Эффективное снижение АД оказывает благоприятное влияние на состояние почек. Свой вклад в ренопротекцию вносит обусловленная действием ингибиторов АПФ внутривисочковая эффективная вазодилатация, сопровождаемая снижением внутривисочковой гипертензии. Кроме того, блокаторы РААС обладают антипротеинурическим класс-эффектом. В рекомендациях по лечению АГ в этой связи отмечено, что блокаторы РААС более эффективно уменьшают альбуминурию, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны больным АГ с МАУ или ПУ (уровень доказанности самый высокий – IA) [7].

Наряду с тем, что основные эффекты присущи всем представителям класса иАПФ, не все препараты данной группы демонстрируют равнозначные возможности в зависимости от влияния на активность циркулирующего и тканевого иАПФ. Антигипертензивная эффективность и органопротективные свойства

в большей степени определяются выраженностью ингибирования тканевого АПФ.

Одним из высокоэффективных представителей последней (третьей) генерации иАПФ является фозиноприл [17] – пролекарство активный метаболит – фозиноприлат (связь с белками плазмы крови >95%, период полувыведения около 12–15 ч). Фозиноприл использует конкурентное ингибирование для связывания с АПФ, что сопровождается снижением образования ангиотензина II и уменьшением концентрации альдостерона и, соответственно, системного сужения сосудов. Взаимодействуя с компонентами РААС, фозиноприл способствует выведению натрия.

Высокая липофильность фозиноприла позволяет ему проникать через клеточные мембраны во все «заинтересованные органы», в том числе почки, сосуды, сердце и подавлять активность как циркулирующего, так и тканевого АПФ. Это обуславливает его высокую антигипертензивную и органопротективную эффективность [16].

Выраженный антигипертензивный эффект фозиноприла был продемонстрирован, в частности, в исследовании Study of the efficacy and safety of Fosinopril in General practice in 19,435 Hypertensive patients (FLIGHT) [18], в котором приняли участие 19 435 пациентов с АГ: через 12 лечения целевые уровни АД были достигнуты в 79,8% случаев, что сопровождалось статистически значимым повышением качества жизни пациентов. В исследовании Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency (ESPIRAL) [19] изучалось влияние антигипертензивной терапии на прогрессирование почечной недостаточности у пациентов с недиабетической нефропатией, период наблюдения в данном исследовании составил 3 года. При сравнении органопротективных возможностей фозиноприла и пролонгированного нифедипина – GITS, эффективность иАПФ была выше. Так, через 3 года наблюдения первичная конечная точка (удвоение уровня креатинина в сыворотке и/или потребность в проведении диализа) была достигнута у 36% пациентов, получавших нифедипин – GITS и только у 21% пациентов в группе фозиноприла. Кроме того, в группе фозиноприла к концу исследования протеинурия уменьшилась в среднем на 57%, а в группе нифедипина – GITS возросла на 7% ($p = 0,03$). Данные исследования подтверждают ренопротекторный эффект фозиноприла, не зависящий от снижения АД [16-17].

В другом исследовании PREVEND IT (From the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial) (864 пациентов с АГ и МАУ) [20], применение фозиноприла в суточной дозе 20 мг в течение 46 месяцев сопровождалось снижением МАУ на 26% ($p = 0,001$) в сравнении с плацебо, а частота госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и риски смертности снизились на 40% (ОР 0,60, 95%: ДИ 0,33–1,10, $p = 0,098$).

Применение фозиноприла в дозе 20 мг в сутки в течение 12 недель (757 пациентов старше 60 лет с АГ) способствовало достижению целевого уровня АД в 70% случаев, а повышение дозы лекарственного средства до 40 мг/сут. сопровождалось нормализацией АД у 80% пациентов, вне зависимости от функционального состояния почек. Эти данные были получены в результате исследования Fosinopril in Old Patients Study (FOPS) [21-22], которое продемонстрировало актуальность применения фозиноприла у полиморбидных больных, в том числе пожилого возраста, благодаря высокому профилю безопасности – частота нежелательных реакций при применении фозиноприла составила 6,4%. Высокая эффективность и безопасность фозиноприла

у полиморбидных пациентов (инсулиннезависимый сахарный диабет и АГ) были подтверждены и результатами исследования Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) [23]: при сопоставимой антигипертензивной активности, в группе фозиноприла частота комбинированной конечной точки (смерть/нефатальный инфаркт миокарда/нефатальный инсульт), составила 14% против 27% в группе блокатора кальциевых каналов (БКК) амлодипина (различия между группами статистически значимы, $p=0,027$). Кроме этого, в группе фозиноприла отмечался более выраженный нефропротективный эффект в виде снижения уровня МАУ у всех пациентов через 6 мес. терапии, в то время как в группе амлодипина – только у 1/2 больных.

Уникальной характеристикой фозиноприла является его двойной путь выведения, который в равной степени сбалансирован между почечным и печеночным путями у пациентов с нормальной функцией почек [17]. У больных с почечной дисфункцией происходит компенсаторный сдвиг в сторону повышения элиминация печенью, что снижает риск кумуляции препарата. Вследствие вышеуказанного, индекс кумулятивности активного метаболита фозиноприлата соответствует -1,21 у больных с ХПН (аналогичный показатель для эналаприлата составляет -1,96, для лизиноприла -2,76) [24]. По мере снижения функции почек доля фозиноприлата, элиминируемая в моче, уменьшается, при этом доля выделяемой в кале увеличивается; таким образом, общий клиренс фозиноприлата остается постоянным, несмотря на степень почечной недостаточности. Эта особенность отличает фозиноприл почти от всех ингибиторов АПФ длительного действия, которые выводятся, в первую очередь, почками, что может потребовать коррекции их дозы в зависимости от степени почечной дисфункции.

Двойное компенсаторное выведение фозиноприла делает его препаратом первого выбора для лечения широкого круга пациентов с АГ и ХБП, в том числе пожилых пациентов и пациентов со снижением функции почек. Двойной путь элиминации снижает риск нежелательных явлений, а также позволяет упростить режим дозирования фозиноприла (отсутствует необходимость коррекции дозы в процессе динамического наблюдения) независимо от функции почек [24].

Значительную часть пациентов с АГ составляют пожилые пациенты. Поскольку функция почек снижается с возрастом, терапия иАПФ у этой категории требует тщательного мониторинга, в связи с возможностью снижения клиренса многих иАПФ длительного действия и, следовательно, накопления препаратов с повышением риска развития нежелательных лекарственных реакций. Применение фозиноприла у пожилых пациентов, в отличие от других иАПФ, благодаря двойному компенсаторному пути выведения, не сопровождается такими рисками. Так, пероральный прием разовой дозы 10 мг фозиноприла 12 пожилым (65-74 лет) и 12 молодым (20 – 35 лет) мужчинам с нормальной функцией почек и печени не выявили существенных различий в средних значениях показателей концентрации в крови.

Фозиноприл, благодаря особенностям фармакокинетики (прежде всего высокая липофильность), обладает не только ренопротективным эффектом, но и кардиопротективным. Известно, что распространенность гипертрофии миокарда левого желудочка (маркер поражения сердца как органа-мишени АГ) среди пациентов с АГ достигает >50% случаев [24]. Установлено, что гипертрофия миокарда левого желудочка является независимым фактором риска развития ССО [25]. В кратко-

срочном (12-недельном) исследовании на фоне применения фозиноприла в дозе от 10 до 40 мг/сут. у больных с АГ 1 и 2 степени тяжести масса миокарда левого желудочка статистически значимо ($p < 0,05$) снизилась, что сопровождалось сохранением или даже небольшим улучшением систолической функции левого желудочка (согласно оценке изменения фракции выброса) на фоне лечения фозиноприлом [26].

Фозиноприл обладает уникальной способностью снижать уровень эндотелина – вазоконстрикторного нейропептида, что обеспечивает высокую эффективность данного лекарственного средства в профилактике развития сердечной недостаточности. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании FOSINOPRIL in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS) [27] продемонстрировало статистически значимое снижение риска смертельных исходов и случаев развития тяжелой сердечной недостаточности (относительный риск – 36,2%; $p < 0,05$), на фоне раннего (менее 24 ч) лечения фозиноприлом больных с острым передним инфарктом миокарда.

Оригинальный препарат Моноприл® (ООО «Бауш Румо»), содержит фозиноприл натрия в дозе 20 мг, характеризуется высокой антигипертензивной и органопротективной эффективностью. На фоне приема препарата Моноприл® не развивается «гипотония первой дозы», что делает его возможным к на-

значению у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Благодаря двойному пути выведения, препарат не оказывает существенного влияния на концентрацию альдостерона, поэтому на фоне его применения ниже риск развития гиперкалиемии. Важной особенностью препарата является однократный прием препарата, обеспечивающий эффективный контроль АД в течение суток, что повышает приверженность пациентов к лечению.

Заключение

Таким образом, благодаря особенностям строения и уникальным фармакокинетическим свойствам, фозиноприл в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами является высокоэффективным препаратом при лечении пациентов с АГ и ХБП. Двойной путь элиминации препарата фозиноприл, который в равной степени сбалансирован между печенью и почками, снижает риск накопления лекарственного средства и связанных с этим нежелательных явлений. Эта особенность определяет простоту дозирования препарата вне зависимости от выраженности почечной дисфункции и позволяет рекомендовать его для назначения широкому кругу полиморбидных пациентов с АГ, в том числе пожилого возраста, а также пациентам с АГ и ХБП.

Литература

1. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021 год. ID 469. URL: https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (дата обращения: 07.06.2022). [Chronic kidney disease (CKD). Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. ID 469. URL: https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (accessed: 07.06.2022) (In Russian)].
2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12(1):7–11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
3. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, Banerjee T, Bragg-Gresham JL, Eberhardt MS, Morgenstern H, Pavkov ME, Saran R, Powe NR, Hsu CY; Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016 Oct 4;165(7):473–481. doi: 10.7326/M16-0273.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. 2021;99:S1–S87
5. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2004 Oct;17(10):986–93. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.010.
6. Pedrinelli R, Dell’Omo G, Di Bello V, Pontremoli R, Mariani M. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002 Feb;16(2):79–89. doi: 10.1038/sj.jhh.1001316.
7. Palmer BF, Fennes AZ. Optimizing blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2010 Jul;23(3):239–45. doi: 10.1080/08998280.2010.11928626
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S.G., Dahlöf B., Elmfeldt D., Julius S., Ménard J., Rahn K.H., Wedel H., Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1755–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04311-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04311-6).
9. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A., de Leeuw P.W., Mancia G., Rosenthal T., Ruilope L.M. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):366–372. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02527-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02527-7)
10. Clase C.M., Garg A.X., Kiberd B.A. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1338–49. doi: 10.1097/01.asn.0000013291.78621.26
11. Sarafidis P.A., Li S., Chen S.C., et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med*. 2008;121(4):332–40. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.11.025
12. 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.)].
13. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В., Соловьева А.Е., Амирбегшивили И.М. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(1):83–91. [Kobalava J.D., Kotovskaya Yu.V., Villevalde S.V., Soloveva A.E., Amirbegishvili I.M. Arterial stiffness and chronic kidney disease: causes

- and consequences. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(1):83–91. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-1-83-91>.
14. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russian)] doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
15. Qiao Y, Shin JI, Chen TK, Sang Y, Coresh J, Vassalotti JA, Chang AR, Grams ME. Association of Albuminuria Levels With the Prescription of Renin-Angiotensin System Blockade. *Hypertension*. 2020 Dec;76(6):1762–1768. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15956.
16. Ptinopoulou, A., Pikilidou, M. & Lasaridis, A. The effect of antihypertensive drugs on chronic kidney disease: a comprehensive review. *Hypertens Res* 36, 91–101 (2013). <https://doi.org/10.1038/hr.2012.157>
17. Davis R, Coukell A, McTavish D. Fosinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of heart failure. *Drugs*. 1997 Jul;54(1):103–16. doi: 10.2165/00003495-199754010-00012
18. Berdah J, Guest M, Salvador M. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study). *Ann Cardiol Angeiol*. 1998;47(3):169–175
19. Marin R, Ruilope L.M., Aljama P. et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertension*. 2001;19:1871–1876.
20. Asselbergs F.W., Dierckx G.F., Hillege H.L. et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004;2:2809–2816
21. Vetter W. Treatment of senile hypertension: the Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *Am J Hypertens*. 1997 Oct;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).
22. 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 Nov 5;86(45):1779–1784.
23. Tatti P., Pahor M., Byington R.P., Di Mauro P., Guarisco R., Strollo G., Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998 Apr;21(4):597–603. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.4.597>
24. Weber, M.A. Overview of Fosinopril. *Drug Invest* 3, 3–11 (1991). <https://doi.org/10.1007/BF03259526>
25. 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>
26. 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 Dec;16(12):1892–9. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060844>.
27. 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 Oct;10(10 Pt 2):2475–2545. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(97\)00331-2](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(97)00331-2). PMID: 9366281

Материал принадлежит ООО «ММА«МедиаМедика», любое копирование и использование в коммерческих целях запрещено. Предназначено исключительно для специалистов здравоохранения.

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

МОНОПРИЛ

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 мг, ТАБ. №28

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



Ключ к сердцу пациента



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Моноприл

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

RUS-CRD-MON-NON-02-2022-3227

«Ай Си Эн Польша Жешув А.О.», Польша
ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

BAUSCH Health