

Мареев В. Ю.¹, Минина Ю. В.², Беграмбекова Ю. Л.¹

¹ – ФГБОУ ВПО «МГУ им. М. В. Ломоносова», 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1

² – ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности», Москва, info@ossn.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ФОЗИНОПРИЛА И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА ПРИ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ФАУСТ). ДИЗАЙН И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПОДГРУППАХ БОЛЬНЫХ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ СОПУТСТВУЮЩЕГО СД 2 ТИПА

DOI: 10.18087/рнфг.2016.5.2258 УДК 616[12–008.331.1:379–008.64]–085

Ключевые слова: артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа, ХСН, микроальбуминурия, фозиноприл, гидрохлортиазид, лечение, безопасность, эффективность

Ссылка для цитирования: Мареев В. Ю., Минина Ю. В., Беграмбекова Ю. Л. Эффективность и безопасность комбинации Фозиноприла и гидрохлортиазида при микроальбуминурии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ФАУСТ). Дизайн и результаты исследования в подгруппах больных с наличием и отсутствием сопутствующего СД 2 типа. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17 (5):312–332

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Сочетание АГ и СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий, одну из ведущих ролей в ухудшении прогноза таких пациентов играет нарушение функции почек. Актуален поиск комбинаций антигипертензивных препаратов, улучшающих почечную функцию (СКФ и степень МАУ) у больных АГ как с диабетом, так и без него. **Цель.** Изучить встречаемость МАУ и/или СД 2 типа в российской когорте больных с АГ I–II степени и оценить эффективность и безопасность применения комбинации препаратов фозиноприл и гидрохлортиазид (ГХТЗ) у пациентов с осложненной АГ в условиях многоцентрового открытого проспективного исследования. **Материалы и методы.** В исследование включены 1012 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с эссенциальной АГ I или II степени из 74 исследовательских центров 41 города на территории России. Пациенты были распределены на 2 группы – с наличием (545 пациентов) и с отсутствием (467 пациентов) МАУ. В каждой группе выделены подгруппы с наличием или отсутствием СД 2 типа. Всем больным был назначен фозиноприл в стартовых дозах 10–20 мг/сут в комбинации с ГХТЗ 6,25–12,5 мг/сут. В зависимости от степени контроля АД дозы препаратов корректировались. Период наблюдения длился 16 недель. Оценивались клиническое состояние, динамика показателей АД, МАУ, расчетной СКФ, качества жизни по анкете SF-36, изменения сердечно-сосудистого риска (ССР), встречаемости МС и отдельных его компонентов, состояния углеводного (глюкоза натощак и HbA_{1c}) и липидного обмена. Оценка безопасности производилась на основании регистрации нежелательных явлений (НЯ). **Результаты.** Встречаемость МАУ в российской когорте больных с АГ составила 53,9%, а наличие сопутствующего СД 2 типа 47,5%, что существенно выше, чем выявляется в реальной амбулаторной практике. Показана высокая гипотензивная эффективность фозиноприла и ГХТЗ – достижение целевых уровней АД (<140/90 мм рт. ст.) у 91,5% (без МАУ) и 90,5% (с наличием МАУ) больных без СД 2 типа. В подгруппах больных с сочетанием АГ и СД 2 типа степень контроля АД (при критерии АД<130/80 мм рт. ст.) составила 54,6% (без МАУ) и 51,2% (с наличием МАУ), а при современном критерии (АД<140/85 мм рт. ст.) у 84 и 81% при отсутствии и наличии МАУ соответственно. В группе больных с МАУ она исчезла на фоне лечения у 48,6% больных без диабета и у 63,6% больных с сочетанием АГ и СД 2 типа. У 23 больных было зарегистрировано появление МАУ (4,0% в группе без СД и 5,9% в группе с сопутствующим СД 2 типа). Еще у 2 пациентов с АГ без сопутствующего СД 2 типа отмечен переход МАУ в макроальбуминурию. Всего ухудшение функции почек отмечено у 25 (2,5%) из 1012 пациентов. СКФ достоверно увеличилась только у больных с АГ и СД 2 типа: при наличии исходной МАУ на 3,4 мл/мин (p=0,017), при отсутствии МАУ на 2,3 мл/мин (p=0,02). Терапия позволила достичь хорошего гликемического контроля и уменьшить число пациентов с наличием МС. Снижение ССР было более выраженным среди пациентов без диабета, но и при диабете произошло увеличение числа больных со средним ССР и уменьшение с высоким и очень высоким. **Результаты** анализа всех НЯ с распределением по степени тяжести и по связи с приемом препарата во всех группах свидетельствовали о хорошей переносимости исследуемой комбинации. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют в пользу применения иАПФ фозиноприла и его комбинации с ГХТЗ у пациентов с АГ I и II степени в сочетании с СД 2 типа и МАУ и об их высоком нефропротекторном потенциале и положительном метаболическом эффекте.

Mareev V. Yu.¹, Minina Yu. V.², Begrambekova Yu. L.¹

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education,

"M. V. Lomonosov Moscow State University", Leninskie Gory 1, GSP-1, Moscow 119991

² – All-Russian Public Organization, "Society of experts in heart failure", Moscow, info@ossn.ru

EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINATION OF FOSINOPRIL AND HYDROCHLOROTHIAZIDE FOR MICROALBUMINURIA IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR CONDITIONS (FAUST). DESIGN AND RESULTS OF A STUDY IN SUBGROUPS OF PATIENTS WITH AND WITHOUT CONCOMITANT TYPE 2 DM

KEYWORDS: ARTERIAL HYPERTENSION, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, CHF, MICROALBUMINURIA, FOSINOPRIL, HYDROCHLOROTHIAZIDE, TREATMENT, SAFETY, EFFICACY

For citation: Mareev V. Yu., Minina Yu. V., Begrambekova Yu. L. Efficacy and safety of a combination of Fosinopril and hydrochlorothiazide for microAlbuminUria in patients with cardioVaScular condiTions (FAUST). Design and results of a study in subgroups of patients with and without concomitant type 2 DM. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17 (5):312–332

SUMMARY

Background. The combination of AH and DM increases the risk for development of cardiovascular events. Impaired kidney function plays an important role in worsening prognosis for such patients. Searching for combinations of antihypertensive drugs that would improve the kidney function (GFR and degree of MAU) in AH patients both with and without diabetes is relevant. **Aim.** To study incidence of MAU and/or type 2 DM in a Russian cohort of patients with grade 1–2 AH and to evaluate the efficacy and safety of a combination of fosinopril and hydrochlorothiazide (HCTZ) in patients with complicated AH in a multicenter, open, prospective study. **Materials and methods.** The study included 1012 patients aged 18 to 80 with grade 1 or 2 essential AH from 74 investigational sites in 41 cities of the Russian Federation. Patients were divided into two groups, with (545 patients) and without (467 patients) MAU. Each group contained subgroups with or without type 2 DM. All patients received starting doses of fosinopril (10–20 mg/day) in combination with HCTZ (6.25–12.5 mg/day). Doses of the drugs were adjusted based on the control of BP. The follow-up period lasted for 16 weeks. Clinical status, changes in AH, MAU, calculated GFR, quality of life by the SF-36 questionnaire, changes in cardiovascular risk (CVR), incidence of metabolic syndrome (MS) and its components, indexes of carbohydrate metabolism (fasting glucose and HbA_{1c}) and lipid metabolism were evaluated. Safety was assessed based on records of adverse events (AEs). **Results.** The incidence of MAU in the Russian cohort of AH patients was 53.9% and the presence of concomitant type 2 DM was 47.5%, which was considerably higher than in real-life clinical practice. Fosinopril and HCTZ demonstrated high hypotensive efficacy: 91.5% (without MAU) and 90.5% (with MAU) of patients without type 2 DM achieved the BP goal (BP <140/90 mm Hg). In subgroups with AH and type 2 DM, BP was under control in 54.6% (without MAU) and 51.2% (with MAU) of patients using the criterion of BP <130/80 mm Hg and in 84 and 81% of patients without MAU and with MAU, respectively, using the current criterion of BP <140/90 mm Hg. In the group of patients with MAU, MAU disappeared under the treatment in 48.6% of patients without diabetes and in 63.6% of patients with the combination of AH and type 2 DM. In 23 patients, emergence of MAU was detected (4.0% in the group without DM and 5.9% in the group with concomitant type 2 DM). In two more AH patients without type 2 DM, MAU transformed into macroalbuminuria. In total, impairment of kidney function was observed in 25 (2.5%) of 1012 patients. GFR significantly increased only in AH patients with type 2 DM, by 3.4 ml/min ($p=0.017$) with original MAU and by 2.3 ml/min ($p=0.02$) without MAU. The treatment resulted in good glycemic control and decreased the number of patients with MS. The decrease in CVR was more pronounced among non-diabetic patients; however, among diabetic patients also the number of patients with moderate CVR increased while the number of patients with high and very high CVR decreased. Analysis of all AEs distributed by severity and relationship with the treatment showed good tolerability of the study combination in all groups. **Conclusion.** The data obtained favor the use of the ACEI fosinopril and its combination with HCTZ in patients with grades 1 and 2 AH and type 2 DM and MAU as well as the high nephroprotective capacity and beneficial metabolic effects of these drugs.

В настоящее время в большом числе наблюдений показана связь между значениями АД и сердечно-сосудистыми, почечными осложнениями и смертностью [1]. Среди факторов, влияющих на прогноз и использованных для стратификации общего (или суммарного) сердечно-сосудистого риска (ССР), одним из основных является СД 2 типа. Сопутствующий СД 2 типа автоматически переводит пациента с АГ в категорию риска от умеренного к очень высокому в зависимости от степени повышения АД [2, 3]. Почки играют не только одну из ключевых ролей в развитии АГ, но и являются органом-мишенью для повреждающего действия как повышенного АД, так и гипергликемии. Наличие АГ значительно увеличивает скорость развития почечной дисфункции у больных диабетической нефропатией [4]. В структуре причин ХПН лидирующие позиции занимают СД и АГ (более 70% всех случаев) [5, 6].

Известно, что ключевую роль в развитии нефропатии у пациентов с АГ и диабетом играет активация РААС и САС [7, 8]. Чрезмерный синтез АП (АП II) вызывает дисбаланс в регуляции тонуса приносящей и выносящей артериол

лубочков, приводя к внутр клубочковой гипертензии. На ранних стадиях нефропатии развивается компенсаторная гиперфилтрация, и именно на этом этапе адаптации эффективность лекарственной нефропротекции выше всего [9]. В дальнейшем посредством реализации всех неблагоприятных эффектов АП II постепенно появляется нарушение эндотелиальной функции сосудов нефрона и развивается гломерулосклероз, приводящий к гибели клубочков с дальнейшим развитием ХПН [10]. Диагноз обусловленного АГ и СД 2 типа поражения почек основывается не только на обнаружении повышения концентрации креатинина в сыворотке крови, что свидетельствует о тяжелой степени поражения клубочков. Более ранним показателем снижения функциональной способности почек является снижение расчетной СКФ [11]. Другой важнейшей характеристикой функции почек, свидетельствующей о ее снижении, является повышение мочевого экскреции альбумина, указывающее на поражение фильтрационного барьера клубочков. Микроальбуминурия (МАУ) служит информативным показателем напряжения защитных свойств почек и, соответственно, очень ранним маркером нарушения их функ-

ции. Показано, что МАУ служит предиктором развития диабетической нефропатии у больных СД 1 и 2 типов [12]. Многочисленные исследования показали, что у больных АГ с диабетом и без него МАУ, даже не превышающая обычные пороговые значения [13], является предиктором сердечно-сосудистых событий [14–21]. Одновременное увеличение экскреции белка с мочой и снижение СКФ указывают на больший риск сердечно-сосудистых и почечных событий, чем каждая аномалия в отдельности. Таким образом, эти ФР являются независимыми и кумулятивными [22, 23].

В условиях неуклонного роста распространенности АГ и омоложения этого контингента больных выдвигаются новые, более жесткие требования к антигипертензивной терапии, в том числе с учетом возможных нефропротекторных свойств антигипертензивных препаратов. Несомненным преимуществом иАПФ перед другими препаратами является их способность влиять на исходы заболевания и общую смертность пациентов с АГ (метаанализ исследований HOPE, PART-2, QUIET, SKAT) [24, 25]. У пациентов с сопутствующим СД эффективность этого класса препаратов также доказана в качестве средств профилактики сердечно-сосудистых осложнений и смерти (метаанализ исследований UKPDS, STOP-2, CAPPP, FACET, ABCD) [26]. Кроме того, иАПФ, составляющие основу современной нефропротекции, уменьшают альбуминурию как при диабетической, так и при недиабетической нефропатии, и у больных с ССЗ [27, 28], а также эффективно предотвращают первое появление МАУ [29]. При этом проспективных многоцентровых российских исследований, акцентирующих внимание не только на эффективности антигипертензивной терапии, но и на влиянии препаратов на функцию почек и степень МАУ у больных АГ как с диабетом, так и без него, практически не проводилось. Имеющиеся данные сводятся в основном к ретроспективной констатации сохранения эффективности иАПФ при сочетании АГ и диабета и не анализируют отдельно различные подгруппы больных АГ.

Во многом эффективность иАПФ при АГ в сочетании с СД объясняется улучшением чувствительности тканей к инсулину. В ходе эволюции представлений о РААС, как тканевой эндокринной системе, было доказано существование различных компонентов РААС в β -клетках поджелудочной железы. Под воздействием АТП нарушается синтез инсулина и изменяется инсулинорезистентность (ИР) периферических тканей вследствие влияния на пострецепторные сигнальные пути инсулина [30, 31]. Влияние различных иАПФ на чувствительность тканей к инсулину не одинаково и зависит от изменений функции эндотелия, мышечного кровотока и эффективности физиологически активных субстанций. В этой связи использование фозиноприла, выгодно отличающегося по фармакинетическим и фармакодинамическим свойствам от других иАПФ, выглядит обо-

снованным и предполагает ряд клинических преимуществ. Было доказано достоверное преимущество фозиноприла над другими антигипертензивными средствами по предотвращению основных сердечно-сосудистых осложнений, независимо от степени снижения АД (FACET) и способности предупреждать появление или уменьшать степень МАУ (PREVEND-IT). С другой стороны, двойные взаимокompенсирующие пути выведения препарата из организма могут обеспечить высокую безопасность лечения даже у больных АГ и с нарушением функции почек [32–34].

Первичными целями исследования ФАУСТ являлись:

- выявление истинной встречаемости СД 2 типа и МАУ у амбулаторных больных АГ в реальной клинической практике РФ;
- оценка эффективности применения иАПФ фозиноприла (в сочетании с гидрохлортиазидом – ГХТЗ) в течение 16 недель у пациентов с эссенциальной АГ I–II степени по влиянию на: величину АД и степень достижения целевых уровней АД у больных АГ при наличии и отсутствии сопутствующего СД 2 типа и/или МАУ; динамику уровня МАУ у больных АГ с сочетанием АГ и СД 2 типа при наличии и отсутствии МАУ исходно; динамику расчетного показателя СКФ и пропорцию больных со СКФ <60 мл/мин.

Вторичные цели:

- оценить влияние терапии фозиноприлом (в сочетании с ГХТЗ) на уровень гликемии и липидный профиль;
- оценить динамику числа пациентов с наличием и отсутствием метаболического синдрома (МС);
- оценить динамику сердечно-сосудистого риска (ССР);
- оценить безопасность применения фозиноприла и его комбинации с ГХТЗ у пациентов с I–II степенью эссенциальной АГ после 16 недель лечения.

Материалы и методы

Организаторами исследования ФАУСТ были Общество специалистов по сердечной недостаточности (ОСН) и Всероссийское Научное общество кардиологов (ВНОК). Консультантами протокола являлись академики РАМН проф. Ю.Н. Беленков и проф. Н.А. Мухин. Исследование одобрено ответственным этическим комитетом и проводилось в соответствии с принципами GCP. В исследование были включены 1023 пациента в возрасте от 18 до 80 лет с эссенциальной АГ I (мягкой) или II (умеренной) степени (САД 140–179 и/или ДАД 90–109 мм рт. ст.) из 74 исследовательских центров 41 города на территории России, а также Белоруссии, Казахстана и Украины (приложение 1). Диагностика эссенциальной АГ и определение ее стадии проводились в соответствии с классификацией ВНОК 2001 г. Все пациенты находились ранее на нерегулярной, неэффективной антигипертензивной терапии, или она вообще не проводилась. Дополнительным критерием включения

Приложение 1. Участники исследования ФАУСТ

Ф. И. О.	Город	Ф. И. О.	Город	Ф. И. О.	Город	Ф. И. О.	Город
Козиолова Н. А., Вергазова Э. К.	Пермь	Дуда А. И., Чумакова Г. А.	Барнаул	Шестакова М. В.	Москва	Щербинина Е. В.	Н. Новгород
Дыбаль С. В.	Пермь	Максимова О. Н.	В. Новгород	Глезер М. Г.	Москва	Мартюшов С. И.	Архангельск
Максимов Н. И.	Ижевск	Корнев Ю. А.	Мурманск	Мареев В. Ю.	Москва	Лутошкин М. Б.	Вологда
Галевич А. С.	Казань	Гоголашвили Н. Г.	Красноярск	Карпов Ю. А.	Москва	Кузнецова Т. Ю.	Петрозаводск
Гапон Л. И.	Тюмень	Верлан Н. В.	Иркутск	Мухин Н. А.	Москва	Тарловская Е. И.	Киров
Закирова А. Н.	Уфа	Гусятникова Т. А.	Новосибирск	Гарганеева А. А.	Томск	Жаркова И. В.	Саранск
Архипов М. В.	Екатеринбург	Либис Р. А.	Оренбург	Попова Э. С.	Москва	Якушин С. С.	Рязань
Шапошник И. И.	Челябинск	Поздняков Ю. М.	Жуковский	Гиляревский С. Р.	Москва	Маленкова В. Ю.	Чебоксары
Ребров А. П.	Саратов	Самсонов В. М.	Калининград	Либов И. А.	Москва	Олейников В. Э.	Пенза
Терентьев В. П., Чесникова А. И.	Ростов-на-Дону	Мартынов А. И., Пак Л. С.	Москва	Мартынов А. И., Панченкова Л. А.	Москва	Нужная Т. Г.	КОМИ
Кечеджиева С. Г.	Ставрополь	Сайфутдинов Р. И.	Оренбург	Чернышева Г. В.	Москва	Шепелькевич А. П.	Минск
Палехова О. Ю.	Ставрополь	Михайлова И. Е.	С.-Петербург	Макарова Г. В.	Москва	Сиренко Ю. Н.	Киев
Космачева Е. Д.	Краснодар	Вальденберг А. В.	С.-Петербург	Алексеева Н. П.	Москва	Джусипов А. К.	Алматы
Семенова Н. В., Кириллов О. В.	Волгоград	Кобелева Е. В.	С.-Петербург	Барышникова Г. А.	Москва	Айдаргалиева Н. Е.	Алматы
Гусева Г. Н.	Самара	Зотов Д. Д.	С.-Петербург	Котельников М. В.	Москва	Милягин В. А.	Смоленск
Горб Г. И.	Тольятти	Новикова Т. И.	С.-Петербург	Касьянова О. В.	Москва	Бабкин А. П.	Воронеж
Дубликов Д.	Тольятти	Новиков В. И.	С.-Петербург	Чернова Е. В.	Москва	Панов А. В.	С.-Петербург
Ерегин С. Я.	Ярославль	Мангушева А. Р.	С.-Петербург	Григорьев Ю. В.	Москва	Билодид И. К.	Минск
		Симаненков В. И.	С.-Петербург	Колина И. Г.	Омск		

было отсутствие приема иАПФ, АРА II и диуретиков в течение минимум 4 недель до начала скрининга. Обязательным условием включения пациентов в исследование было наличие подписанного информированного согласия.

По алгоритму обследования каждому больному трижды исследовалась МАУ, и по результатам всех трех или двух одинаковых повторившихся результатов все пациенты были разделены на группы с наличием или отсутствием МАУ (приложение 2).

Состояние углеводного обмена оценивалось по уровню глюкозы натощак и уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Кроме этого, оценивали результаты двухкратного теста толерантности к глюкозе (ТТГ). В пери-

од проведения теста исключались курение, прием пищи и воды и интенсивные физические нагрузки.

Изначально предполагалась стратификация пациентов с АГ как с наличием МАУ, так и при ее отсутствии, на подгруппы с наличием и отсутствием СД 2 типа. В итоге появилась возможность анализа истинной встречаемости МАУ и СД 2 типа у больных АГ в реальной клинической практике в сравнении с теми данными о сопутствующей патологии, которые были у пациентов до включения в исследование.

Основными критериями исключения из исследования были: макроальбуминурия, вторичная АГ, АГ III–IV степени, стабильная стенокардия напряжения II–IV ФК по классификации Канадской Ассоциации кардиологов, нестабиль-

Приложение 2. Определение микроальбуминурии

Алгоритм тестирования

- Если все три результата тестирования или два любых результата из трех полученных были положительными (концентрация альбумина 20–200 мг/л), пациент был распределен в группу 1 (пациенты с мягкой и умеренной эссенциальной АГ и микроальбуминурией).
- Если все три результата тестирования или два любых результата из трех полученных были отрицательными (концентрация альбумина менее 20 мг/л), пациент был распределен в группу 2 (пациенты с мягкой и умеренной эссенциальной АГ без микроальбуминурии).
- При получении положительного (концентрация альбумина 20–200 мг/л) или отрицательного результата (концентрация альбумина менее 20 мг/л) при двух первых последовательных определениях врач-исследователь имел право не проводить третье тестирование; такие пациенты были распределены в одну из анализируемых групп в соответствии с полученным результатом.
- Если в одном из трех тестов определялась макроальбуминурия, а два других теста являлись положительными (концентрация альбумина 20–200 мг/л) или отрицательными (концентрация альбумина менее 20 мг/л), то пациент был распределен в одну из анализируемых групп в соответствии с наличием или отсутствием микроальбуминурии; последовательность получения результатов значения не имела.
- Если макроальбуминурия определялась в двух из трех тестов, то пациент был включаться в программу; если при двух первых последовательных определениях выявлялась макроальбуминурия, врач-исследователь имел право не проводить третий тест – такие пациенты не должны были включаться в программу.
- Если при трехкратном тестировании все результаты были разные (микро-, макроальбуминурия, отсутствие альбуминурии), пациент не должен был включаться в программу; последовательность получения результатов в данном случае значения не имела.

ная стенокардия, СН II–IV ФК по NYHA, наличие клинически и гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма, гемодинамически значимые клапанные пороки сердца, ИМ или инсульт в анамнезе в течение полугода, гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия, СД I типа, декомпенсированный и инсулинпотребный СД 2 типа, злокачественные новообразования, гиперкалиемия (более 5,5 ммоль/л), гипокалиемия (менее 3,5 ммоль/л), алкоголизм, наркомания, системные заболевания соединительной ткани, тяжелые аллергические реакции любой этиологии в анамнезе, серьезные нарушения функции печени (при уровне АСТ и/или АЛТ, в два раза превышающем верхнюю границу нормы), нарушения функции почек (при уровне креатинина в два раза выше верхней границы нормы), хирургическое вмешательство по поводу пересадки или удаления почки, единственная функционирующая почка, стеноз обеих почечных артерий, непереносимость иАПФ и тиазидных диуретиков в анамнезе, беременность и лактация, участие в другом клиническом испытании в течение 90 дней до 1 визита, неспособность больного понять суть программы и дать согласие на участие в ней.

Тип исследования – многоцентровое, открытое, проспективное.

Исследование состояло из периода скрининга (1–2 недели) и периода активной терапии (16 недель). По завершении скрининга (визит 1) на визите 2 (исходный уровень) пациенты, соответствовавшие критериям включения/исключения, были распределены в 2 группы в зависимости от наличия/отсутствия МАУ. В обеих группах пациенты также были распределены по наличию/отсутствию СД. На визите 2 всем пациентам, соответствующим критериям включения/исключения, назначались препараты: фозиноприл в стартовых дозах 10–20 мг/сут и гидрохлортиазид 6,25–12,5 мг/сут по усмотрению исследователя. В дальнейшем допускалось изменение дозы препарата, если по мнению врача-исследователя в этом была необходимость. Максимальные терапевтические дозы составили 40 мг фозиноприла и 25 мг гидрохлортиазида, минимальные терапевтические дозы – 10 мг фозиноприла и 6,25 мг гидрохлортиазида. Визит 3 осуществлялся через 4 недели, а визит 4 через 16 недель активного наблюдения. Применение других видов лечения, таких как обычные периферические анальгетики, препараты для ранее выявленных заболеваний или для лечения нежелательных явлений (НЯ) и/или побочных эффектов, являлось допустимым в течение программы. При недостаточном контроле АД разрешалось дополнительное назначение β -АБ или блокаторов кальциевых каналов.

Завершили программу по протоколу из общего числа (n=1 023) – 952 (93,1%) пациентов, выбыли 63 (6,2%) пациента. Основными причинами выбытия были несоответствие критериям включения/исключения, отсутствие

данных, потеря контакта с пациентом, решение пациента, клиническая неэффективность, НЯ.

В анализ эффективности были включены все пациенты, если они приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имели хотя бы одно измерение для оценки эффективности после исходного уровня. Таким образом, популяцию эффективности составили 1 012 из 1 023 (98,9%) пациентов. В группу 1 (пациенты с МАУ) вошли 545 (53,9%) пациентов: 284 (28,1%) пациента составили подгруппу 1а (без СД 2 типа) и 261 (25,8%) пациент составил подгруппу 1б (с СД 2 типа). В группу 2 (пациенты без МАУ) вошли 467 (46,1%) пациентов: 247 (24,4%) пациентов составили подгруппу 2а (без СД 2 типа) и 220 (21,7%) пациентов составили подгруппу 2б (с СД 2 типа).

До включения в исследование в условиях рутинной практики 17% больных АГ был выставлен сопутствующий диагноз СД и 7% – диагноз сопутствующей почечной патологии. Тщательное исследование гликемического профиля и ГТГ при включении в исследование позволило выявить СД 2 типа у 220 (21,7%) без МАУ и у 261 (25,8%) с АГ и МАУ. Таким образом, у больных с АГ в российской популяции в 30,1% случаев был впервые выявлен СД 2 плюс у 24% зафиксирована нарушенная толерантность к глюкозе. Наличие МАУ в качестве маркера раннего поражения почек, зафиксировано у 53,9% больных, одновременно у 468 (46,2%) больных из 1 012 обследованных расчетная СКФ оказалась ниже 60 мл/мин, что соответствует критериям III стадии ХБП. Таким образом, истинная встречаемость СД 2 типа в обследованной когорте больных с АГ из 41 города РФ составила 47,5%, значимое снижение СКФ имело место у 46,2% и более чем у половины пациентов (53,9%) регистрировалась МАУ, что на порядок выше выявляемости этих прогностически значимых патологий в рутинной практике здравоохранения.

Исходная характеристика пациентов обеих групп с наличием и отсутствием МАУ и подгрупп с наличием или отсутствием СД 2 типа представлена в таблице 1. Как видно из представленных данных, обе группы были сопоставимы по возрасту, при этом в каждой из групп пациенты подгруппы с СД 2 типа были значимо старше, в 1б подгруппе преобладали женщины. В обеих группах подавляющее большинство пациентов имели историю АГ, при этом все четыре подгруппы были сопоставимы. На момент включения в исследование у большинства пациентов в обеих группах тяжесть АГ соответствовала II степени. Наименьшая частота более выраженной АГ II степени фиксировалась в подгруппе без МАУ и без СД 2 типа (66%), достоверно чаще у пациентов без МАУ, но с СД (77,3%), незначительно чаще у пациентов с сопутствующей МАУ без СД 2 типа (81,7%) и максимальной – в подгруппе и с МАУ, и с СД 2 типа (87,7%).

Таблица 1. Исходная характеристика больных в исследовании ФАУСТ

Группы	1 группа. АГ±МАУ (n=545) [53,9%]			2 группа. АГ без МАУ (n=467) [46,1%]		
	1а подгруппа без СД-2 (n=284) [28,1%]	1б подгруппа ± СД-2 (n=261) [25,8%]	P	2а группа без СД-2 (n=247) [24,4%]	2б группа ± СД-2 (n=220) [21,7%]	P
Возраст, годы	53,4±10,9	57,5±9,2	<0,001	53,0±10,3	57,1±8,8	<0,001
Пол, м/ж	131 (46,1%)/ 153 (53,9%)	97 (37,2%)/ 164 (62,8%)	0,037	86 (39,1%)/ 134 (60,9%)	99 (40,1%)/ 147 (59,5%)	н.д.
АГ в анамнезе, %	268 (94,4%)	248 (95,0%)	н.д.	240 (95,1%)	214 (97,3%)	н.д.
II степень АГ, %	81,7	87,7	н.д.	66,0	77,3	0,005
ИМТ, кг/м ²	29,9±4,8	32,7±5,3	<0,001	29,3±4,2	31,3±4,9	<0,001
Курение, %	23,2	11,9	<0,001	18,2	20,5	н.д.
САД, мм рт. ст.	157,2±12,2	160,0±10,9	0,04	154,5±12,1	156,9±11,2	0,032
ДАД, мм рт. ст.	94,7±7,3	95,7±8,1	н.д.	93,9±8,5	94,3±6,8	н.д.
ЧСС, уд/мин	73,3±8,2	75,1±7,5	0,008	73,0±7,3	73,7±6,3	н.д.
ГЛЖ* (%)	13	19,5	0,06	10,5	15	н.д.
ГЛЖ (%), по мнению врача	48,6	57,9	н.д.	38,5	48,6	0,038
НвА _{1с} , %	5,4±1,2	7,4±1,9	<0,001	5,3±1,1	7,1±1,6	<0,001
СКФ (мл/мин)	63,6±2,3	59,2±2,9	<0,001	60,8±2,2	57,2±2,3	<0,001
СКФ <60 мл/мин (% б-х)	128 (45,1%)	130 (49,8%)	<0,05	106 (42,9%)	104 (47,2%)	<0,05
ОХС (ммоль/л)	6,03±0,89	6,07±0,81	н.д.	5,73±0,91	5,79±0,76	н.д.
ТГ (ммоль/л)	1,77±0,46	2,25±0,39	<0,05	1,81±0,31	2,09±0,34	<0,05
ССР (↑ + ↑↑), %	54,4	93,1	<0,001	35,6	91,3	<0,001
МС**, %	39,4	80,8	<0,001	33,6	71,8	<0,001

* – ГЛЖ определялась по индексу Корнельского университета; ** – Диагноз МС ставился при наличии трех признаков – окружность талии (муж >102 см, жен >88 см), ТГ >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл), ХС ЛПВП (муж <1,0 ммоль/л (>40 мг/дл), жен <1,3 ммоль/л (>50 мг/дл)), АД >130/85 мм рт. ст., ГЛК натощак >6,1 ммоль/л (>110 мг/дл) (АТРИИ, 2001). (↑ + ↑↑) – суммарное число пациентов с высоким и очень высоким ССР.

Большинство пациентов в обеих группах были некурящими, при этом число курящих в 1-й группе с МАУ без диабета было значимо больше по сравнению с больными с МАУ и с диабетом. Большинство пациентов имели нормальные показатели изучаемых параметров ЭКГ. Анализ результатов частоты ГЛЖ, зарегистрированной по индексу Корнельского университета, в сравниваемых группах различий не показал, хотя имелась тенденция к повышению этого показателя в наиболее неблагоприятной подгруппе больных с АГ + МАУ + СД 2 типа. Обращает на себя внимание диссонанс между частотой встречаемости ГЛЖ, определенной по ЭКГ и выставленной врачами на основании полного обследования. При этом наименьшая частота ГЛЖ зафиксирована при АГ без МАУ и без СД (38,5%), промежуточная при наличии только СД 2 типа или только МАУ (по 48,6%; p=0,038) и максимальная – при сочетании АГ и с МАУ и СД 2 типа (57,9%), т. е. параллельно встречаемости АГ II степени.

ИМТ, уровень НвА_{1с} и САД ожидаемо были значимо выше в обеих группах в подгруппах пациентов с диабетом. По уровню ДАД группы не различались. По ЧСС также значимых различий между группами не наблюдалось, за исключением пациентов в 1 группе с диабетом, где она была значимо выше. У подавляющего числа пациентов с диабетом как в группе с МАУ, так и без МАУ, отмечался

высокий кардиометаболический риск, определявшийся как наличие метаболического синдрома (МС).

В 1-й группе с МАУ в обеих подгруппах больные значимо различались по процентному распределению степеней ССР (по всем степеням p<0,001). При этом в подгруппе с диабетом пациентов с низким ССР не было вообще, у пациентов без диабета таковых было 3,5%. Пациентов со средним ССР было 6,1% против 40,1%, с высоким – 52,9% против 48,2%, с очень высоким – 40,2% против 6,3% соответственно. Таким образом, среди пациентов с АГ и МАУ без СД 54,4% больных соответствовали критериям высокого и очень высокого риска, а в подгруппе с СД число таких больных составило 93,1% (p<0,001). Аналогично распределилось число пациентов, условно соответствующих критериям МС: 39,4% без СД и 80,8% при сочетании АГ, МАУ с СД 2 типа. Во 2-й группе без МАУ наблюдалась аналогичная картина – в обеих подгруппах больные значимо различались по процентному распределению степеней ССР (по всем степеням p<0,001). При этом в подгруппе с диабетом пациентов с низким ССР было 0,9% против 9,3%, в подгруппе без диабета со средним ССР было 6,4% против 53,8%, с высоким – 57,7% против 31,6%, с очень высоким – 33,6% против 4,0% соответственно. Суммарно процент больных с высоким и очень высоким риском составлял 91,3 в подгруппе с СД 2 типа и 35,6% без СД. А вот как выглядело аналогичное по степени риска распре-

деление больных, условно соответствующих критериям МС: 33,6% без СД и 71,8% при сочетании АГ с СД 2 типа.

СКФ была достоверно ниже в обеих подгруппах с наличием СД 2 типа. В группе пациентов с МАУ эта разница составила 4,4 мл/мин ($p < 0,001$), а без МАУ 3,6 мл/мин ($p < 0,001$). В каждой подгруппе больных с наличием СД 2 типа как при отсутствии МАУ (47,2% против 42,9%), так и с отсутствующей МАУ (49,8% против 45,1%), достоверно чаще имело место снижение СКФ менее 60 мл/мин. Таким образом, наличие СД существенно усугубляло тяжесть состояния пациентов с АГ как с наличием МАУ, так и без нее.

Методы исследования и оценка эффективности включали тщательное клиническое наблюдение с оценкой первичной переменной эффективности – уровня АД (САД и ДАД). Эффективность антигипертензивной терапии оценивали по проценту лиц, достигших целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. (для подгруппы пациентов с СД на момент проведения исследования целевым считался уровень АД $130/80$ мм рт. ст.). С учетом последующих изменений целевых уровней дополнительно анализировался процент пациентов с АГ и СД, достигших уровня САД ниже $140/85$ мм рт. ст. (Рекомендации ESC–ESH, 2013). Контроль АД и ЧСС проводился при каждом визите.

Дополнительными первичными переменными являлись наличие МАУ и динамика СКФ. Расчет СКФ (по формуле Cockcroft–Gault) и тестирование на наличие/отсутствие МАУ проводились в начале и при завершении программы. МАУ была подтверждена тестированием с помощью тест-полосок, и положительным считался результат при концентрации альбумина $20–200$ мг/л.

Вторичными переменными эффективности являлись ССР и симптомы МС, а также качество жизни пациентов и наличие НЯ на фоне лечения. Риск развития фатальных ССЗ у пациентов в течение 10 лет оценивался по таблицам из объединенных рекомендаций РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению АГ (2010) в начале программы и при ее завершении. Наличие и выраженность симптомов МС также оценивались в начале и при завершении программы. Общая оценка динамики качества жизни производилась при тестировании пациентов по анкете SF-36 до и после завершения программы.

Оценка безопасности производилась на основании данных о НЯ, зарегистрированных во время исследования на каждом визите, жизненно важных показателях и на оценке лабораторных параметров. Всем пациентам в исходе и в конце исследования проводилось лабораторное обследование с измерением уровней общего ХС, его фракций, ТГ, калия, глюкозы цельной капиллярной крови и HbA_{1c} . Анализ динамики наличия ГЛЖ по индексу Корнельского университета проводился в начале и при завершении программы.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета статистических программ SAS (версия 8.02, SASInstitute, USA). Для описания количественных переменных использовались следующие статистические характеристики: число пациентов, среднее значение, стандартное отклонение, стандартная ошибка, медиана, экстремальные значения. Для описания качественных (дискретных) переменных использовались частоты и проценты. Динамика переменных эффективности и безопасности была представлена относительно исходного уровня. Статистическая достоверность изменений количественных переменных оценивалась с использованием парного t -теста Стьюдента или знакового критерия Уилкоксона (в случае невыполнения законов нормального распределения). Статистическая достоверность изменений качественных переменных оценивалась с использованием критерия Мак-Нимара либо подходящих статистик Мантеля–Хенцеля (Вилкоксон-тест и т. д.). Для сравнения непрерывных величин использовалась дисперсионная модель ANOVA с учетом исходного уровня (если необходимо). Сравнение качественных переменных было проведено для групп Ia и Ib; IIa и IIб с использованием теста χ^2 или точного критерия Фишера. При наличии существенных расхождений сравниваемых групп на исходном уровне анализ выполнялся с использованием математических моделей с внесением необходимых ковариант либо с использованием статистики Мантеля–Хенцеля (с контролем по ковариантам).

Результаты

Оценка эффективности

В течение 16 недель лечения средние дозы использованных антигипертензивных препаратов составили:

- в группе 1a (больные с АГ + МАУ и без СД 2 типа): 21,5 мг Фозиноприла + 13,4 мг ГХТЗ;
- в группе 1б (больные с АГ + МАУ + СД 2 типа): 23,8 мг Фозиноприла + 14,9 мг ГХТЗ;
- в группе 2a (больные с АГ без МАУ и без СД 2 типа): 18,6 мг Фозиноприла + 11,6 мг ГХТЗ;
- в группе 2б (больные с АГ без МАУ, но с наличием СД 2 типа): 21,2 мг Фозиноприла + 13,2 мг ГХТЗ.

Средние дозы соответствовали 21,2 мг фозиноприла плюс 13,2 мг ГХТЗ.

Комбинированная антигипертензивная терапия фозиноприлом и ГХТЗ считалась эффективной при достижении АД $< 140/90$ мм рт. ст. у пациентов с АГ без СД 2 типа. У больных с сопутствующим СД 2 типа использовался критерий АД $< 130/80$ мм рт. ст. (ESC/ESH, 2007; РМОАГ/ВНОК 2010), но дополнительно был произведен пересчет по уровню АД $< 140/85$ мм рт. ст. (ESC/ESH, 2013). Степени достижения целевых уровней АД во всех четырех подгруппах представлены на рисунке 1. В группе 1-а

с АГ и МАУ и без СД 2 типа терапия оказалась эффективной у 257 (90,5%). В группе 2-а с АГ без МАУ и без СД 2 типа эффективность контроля АД зафиксирована у 226 (91,5%). В группе 1б при наличии МАУ и СД 2 типа целевой уровень достигнут у 127 (51,4%) больных, по современному критерию у 200 пациентов (81%). В группе 2б при АГ без МАУ, но с сопутствующим СД 2 типа целевой уровень достигался у 120 (54,5%), а по новым, более мягким критериям, у 185 (84,1%) больных. Динамика изменений показателей САД и ДАД во всех четырех подгруппах представлена на рисунке 2. При сравнении обеих групп исходно цифры САД были значимо выше у пациентов в подгруппах с СД 2 типа. На фоне комбинированной антигипертензивной терапии к концу исследования в обеих группах произошло статистически значимое снижение как САД, так и ДАД с достижением адекватных уровней у подавляющего числа пациентов. При этом в 1-й группе с МАУ пациенты с диабетом в конце исследования имели значимо более высокие цифры САД, однако остающиеся в пределах нормы. За период лечения в 1-й группе (с МАУ) АД уменьшилось на 26,7/12,7 мм рт. ст. в подгруппе пациентов без диабета и на 27,5/13 мм рт. ст. у пациентов с СД 2 типа (табл. 2).

Во 2-й группе (без МАУ) АД уменьшилось на 26 / 13,5 мм рт. ст. у пациентов без диабета и на 27,7/13,2 мм рт. ст. у пациентов с СД 2 типа (табл. 3).

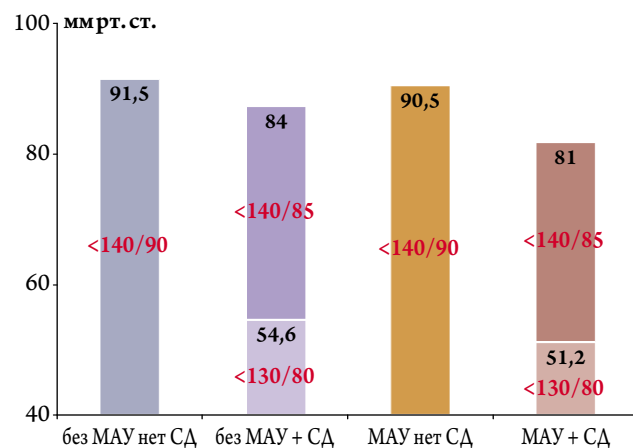


Рисунок 1. Достижение целевых уровней АД при лечении фозиноприлом и ГХТЗ в подгруппах больных АГ с наличием и отсутствием МАУ плюс с наличием или отсутствием СД-2

В группе 1 с наличием исходной альбуминурии на фоне проведенного лечения МАУ сохранилась у 146 из 284 (51,4%) пациентов без СД и у 95 из 261 (36,4%) пациентов с СД (рис. 3). Таким образом, произошло значительное и достоверное снижение встречаемости МАУ на 48,6 и 63,6% соответственно. По достигнутым к концу лечения результатам подгруппы пациентов различались статистически значимо (разница пропорций составила 15%; 95% ДИ разницы меж-

Таблица 2. Динамика основных клинических и лабораторных показателей и частоты встречаемости метаболического синдрома и его компонентов (по АТР-III) у больных в 1 группе (пациенты с МАУ)

Показатель	1а подгруппа [без СД 2 типа] (n=284)			1б подгруппа [с СД 2 типа] (n=261)		
	Исходно (n=282)	16 нед. (n=276)	p	Исходно (n=261)	16 нед. (n=254)	p
САД, мм рт. ст.	157,1±12,2	130,4±10,2	<0,001	160,0±10,9	132,6±9,7	<0,001
Δ САД		-26,7 (<0,001)			-27,5 (<0,001)	
ДАД, мм рт. ст.	94,7±7,3	82,0±6,6	<0,001	95,7±8,1	82,7±7,1	<0,001
Δ ДАД		-12,7 (<0,001)			-13,0 (<0,001)	
ЧСС, уд./мин	73,3±8,2	70,7±7,4	<0,001	75,1±7,5	71,8±6,0	0,007
ГЛЖ (%), инд Корн. унив.	13	12	н.д.	19,5	16,9	н.д.
ГЛЖ (%), по мнению врача	48,6	45,8	н.д.	57,9	54,8	н.д.
МАУ, %	100	51,4	<0,001	100	36,4	<0,001
Δ, %		-48,6			-63,6	
СКФ, мл/мин	59,2±2,9	60,6±3,2	0,140	59,2±2,9	62,6±2,7	0,017
Δ, мл/мин		+1,4			+3,4	
Больные с СКФ<60, %	128 (45,1%)	108 (39,1%)	0,06	130 (49,8%)	97 (38,2%)	0,023
НЬ _{А_{1С}} , %	5,4	5,22	н.д.	7,4	6,83	<0,0005
ОХС, ммоль/л	6,03	5,65	<0,05	6,07	5,85	0,03
ТГ, ммоль/л	1,77	1,69	н.д.	2,25	2,02	<0,01
Δ, % от исходн.		-4,5%			-12,9%	
МС, n (%)	112 (39,7%)	45 (16,3%)	<0,001	211 (80,8%)	129 (50,6%)	<0,001
Отдельные компоненты МС, %						
↑ ОТ	53,2	48,9	0,041	73,9	67,8	<0,001
↑ ТГ	48,9	44,4	н.д.	67,8	60,2	0,032
↑ ГЛК	3,5	2,8	н.д.	76,2	64,8	<0,001
↓ ХС ЛПВП	26,1	23,2	н.д.	30,3	24,1	0,027
↑ АГ	92,6	21,8	<0,001	90,4	58,3	<0,001

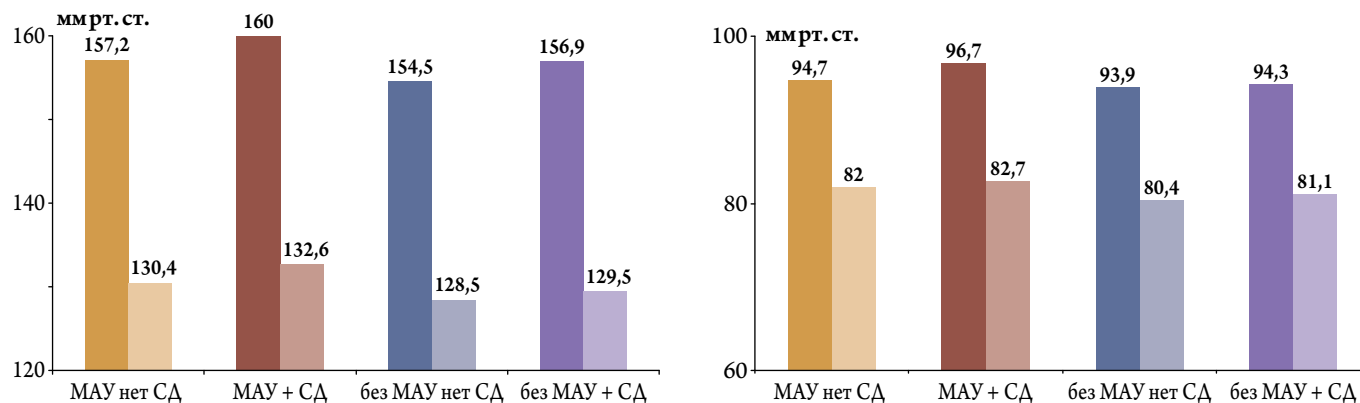


Рисунок 2. Динамика уровня САД и ДАД при лечении фозиноприлом и ГХТЗ в подгруппах больных АГ с наличием и отсутствием МАУ плюс с наличием или отсутствием СД-2

ду подгруппами составил от 6,8 до 23,2%), причем значимо лучшие результаты были получены в наиболее тяжелой группе у пациентов с сочетанием МАУ и СД 2 типа. Негативный результат в виде прогрессирования МАУ до макроальбуминурии отмечен у 2 из 545 (0,4%) больных.

В группе 2 динамика показателей протеинурии была следующей: у 10 из 247 (4,0%) пациентов без диабета и у 13 из 220 (5,9%) пациентов с СД, не имевших исходно МАУ, последняя появилась к концу программы (рис. 3). По достигнутым к концу лечения результатам подгруппы пациентов не различались (разница пропорций составила 1,9%; 95% ДИ разницы между подгруппами составил от -5,8 до 2,1%).

Суммарно появление новой МАУ или прогрессирование уже имеющейся до уровня макроальбуминурии выявлено у 25 из 1012 (2,5%) пациентов, что диктует полезность контроля функции почек у больных с АГ при лечении иАПФ (фозиноприл) и диуретиками (ГХТЗ), несмотря на отчетливый нефропротекторный эффект у большинства пациентов.

Показатели СКФ имели тенденцию к росту во всех подгруппах больных. В двух подгруппах с наличием СД СКФ в процессе лечения увеличивалась достоверно: при АГ с МАУ и СД 2 типа (группа 1б) на 3,4 мл/мин ($p=0,017$), а при АГ без МАУ, но с СД 2 типа (подгруппа 2б) на 2,6 мл/мин ($p<0,002$) (табл. 2 и 3). При этом в обеих подгруппах с СД 2 типа значимо снизилось число больных со СКФ <60 мл/мин: при наличии МАУ с 49,8 до 38,2% ($p=0,023$), а при отсутствии МАУ с 47,2 до 38,7% ($p=0,043$). В обеих подгруппах без СД 2 типа динамика средней СКФ была статистически незначимой и имела лишь тенденция к уменьшению пропорции пациентов со СКФ <60 мл/мин, не достигшая статистической значимости.

При анализе лабораторных показателей в обеих группах у пациентов с диабетом произошло значимое снижение уровня HbA_{1c} : с 7,4 до 6,8% в группе 1б с МАУ и с 7,1 до 6,6% в группе 2б без МАУ, что свидетельствует о хорошем гликемическом контроле на фоне лечения

фозиноприлом и ГХТЗ (табл. 2 и 3). Динамика уровня HbA_{1c} в подгруппах без СД 2 типа была незначимой. В 1-й группе (пациенты с АГ и МАУ) при сравнении подгрупп как исходно, так и при завершении программы число больных с повышенным уровнем общего ХС и ТГ было значимо выше в подгруппе с диабетом; при этом в динамике именно в этой подгруппе произошло достоверное снижение уровней общего ХС и ТГ, причем уровень последнего значимо снизился на 12,9% (табл. 2). Во 2-й группе (пациенты без МАУ) исходно подгруппы по числу больных с повышенным уровнем ХС были сопоставимы, а по окончании программы таких больных было больше в подгруппе с диабетом, при этом в подгруппе без диабета значимо снизился уровень ХС (табл. 3). При сравнении подгрупп как исходно, так и при завершении программы, число больных с повышенным уровнем ТГ было значимо выше в подгруппе с диабетом, но при этом уровень ТГ в этой подгруппе значимо снизился – на 10,4% (табл. 3). В процессе лечения достоверных

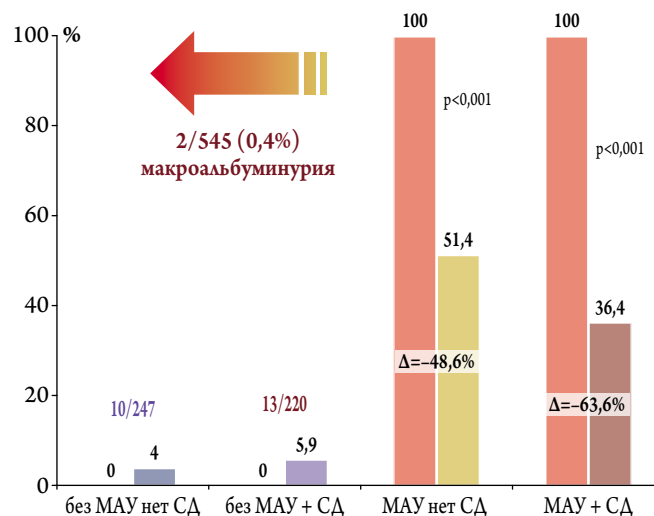


Рисунок 3. Динамика уровня альбуминурии при лечении фозиноприлом и ГХТЗ в подгруппах больных с АГ с наличием и отсутствием МАУ плюс с наличием или отсутствием СД-2

Таблица 3. Динамика основных клинических и лабораторных показателей и частоты встречаемости метаболического синдрома и его компонентов (по АТР-III) у больных во 2-й группе (пациенты без МАУ)

Показатель	2а подгруппа [без СД 2 типа] (n=246)			2б подгруппа [с СД 2 типа] (n=261)		
	Исходно (n=246)	16 нед. (n=239)	p	Исходно (n=220)	16 нед. (n=209)	p
САД, мм рт. ст.	154,5±12,1	128,5±10,0	<0,001	156,9±11,2	129,5±9,6	<0,001
Δ САД	-26,0 (<0,001)			-27,7 (<0,001)		
ДАД, мм рт. ст.	93,9±8,5	80,4±7,5	<0,001	94,3±6,8	81,1±5,8	<0,001
Δ ДАД	-13,5 (<0,001)			-13,2 (<0,001)		
ЧСС, уд./мин	73,0±7,3	70,1±5,9	0,001	73,7±6,3	71,2±6,4	<0,001
ГЛЖ (%) инд Корн. унив.	10,5	9,3	н.д.	15	12,3	0,025
ГЛЖ (%), по мнению врача	38,5	37,2	н.д.	48,6	45,9	н.д.
МАУ, %	0	4,0	н.д.	0	5,9	н.д.
СКФ, мл/мин	60,8±2,2	62,5±2,0	0,062	57,2±2,3	59,8±1,8	<0,02
Δ, мл/мин	+1,7			+2,6		
Б-е со СКФ<60, %	106 (42,9%)	92 (38,5%)	0,07	104 (47,2%)	81 (38,7%)	0,043
НЬА _{1С} , %	5,3	5,21	н.д.	7,1	6,62	<0,0004
ОХС, ммоль/л	5,73	5,46	0,004	5,89	6,02	н.д.
ТГ, ммоль/л	1,81	1,63	0,06	2,09	1,88	= 0,03
Δ, %	-9,9%			-10,4%		
МС, n (%)	83 (33,6%)	28 (11,7%)	<0,001	58 (71,8%)	85 (40,7%)	<0,001
Отдельные компоненты МС, %						
↑ ОТ	49,4	44,5	0,007	62,7	57,7	0,025
↑ ТГ	43,3	37,2	0,039	58,6	53,6	н.д.
↑ ГЛК	4,5	3,2	н.д.	72,7	55,9	<0,001
↓ ХС ЛПВП	21,5	16,2	н.д.	27,3	21,8	н.д.
↑ АГ	92,7	16,6	<0,001	90,0	45,1	<0,001

изменений уровней ХС ЛПНП и ХС ЛПВП не наблюдалось. Не отмечено и других изменений лабораторных показателей (калий, креатинин, АСТ, АЛТ).

Анализ динамики ГЛЖ, определенной на основании полного врачебного осмотра, показал некоторую тенденцию к уменьшению числа пациентов с наличием ГЛЖ во всех подгруппах к концу терапии фозиноприлом и ГХТЗ. При этом в подгруппах с диабетом число таких пациентов аналогично исходным данным было выше. Частота ГЛЖ, определенной по индексу Корнельского университета у пациентов с АГ без МАУ, но с диабетом, на фоне терапии уменьшилась значительно ($p=0,025$) (табл. 3).

Динамика наличия МС у пациентов была положительной и как статистически, так и клинически значимой в обеих группах пациентов ($p<0,001$). Сравнение динамики данного параметра между подгруппами в обеих группах пациентов также выявило статистически значимое различие ($p<0,001$). В группе 1 в подгруппе без диабета исходно МС проявлялся у 112 из 282 (39,7%) пациентов, к концу программы их число уменьшилось и составило 45 из 276 (16,3%) пациентов. В подгруппе с СД исходно МС был выявлен у 211 из 261 (80,8%) пациента, к концу программы у 129 из 254 (50,9%) больных (табл. 2). В группе 2 в подгруппе без диабета исходно МС обнаружен у 83 из 247 (33,6%) пациентов, к концу программы – у 28 из 239 (11,7%) пациентов. В подгруппе с диабетом

исходно МС был выявлен у 158 из 220 (71,8%) пациентов, к концу программы их число уменьшилось и составило 85 из 220 (40,7%) пациентов (табл. 3). Также была оценена динамика отдельных симптомов МС. Во всех группах и подгруппах было отмечено статистически значимое снижение числа больных с превышением нормальных значений окружности талии. По динамике числа пациентов с низким уровнем ЛПВП группы не отличались, за исключением пациентов с МАУ и СД, где процент таких больных значительно уменьшился. Число больных с повышенным уровнем глюкозы значительно изменилось только в подгруппах с диабетом, что закономерно обусловило значимую разницу в итоге программы при сравнении подгрупп в обеих группах. Как симптом МС, АГ встречалась значительно реже во всех четырех подгруппах по отношению к исходу, в итоге обе группы по частоте АГ в рамках МС не различались. Динамика числа пациентов с повышенным уровнем ТГ была незначимой в 1-й группе у пациентов без диабета и во 2-й группе пациентов с диабетом (табл. 2 и 3).

Риск развития фатальных ССЗ у пациентов в течение 10 лет на терапии фозиноприлом и ГХТЗ представлен на рисунках 4 и 5. В группе 1 (с наличием МАУ) у пациентов в обеих подгруппах наблюдалась положительная динамика изменения степени риска от исходного уровня к концу программы, которая была статистически и клинически значимой в каждой подгруппе ($p<0,001$). Сравнение

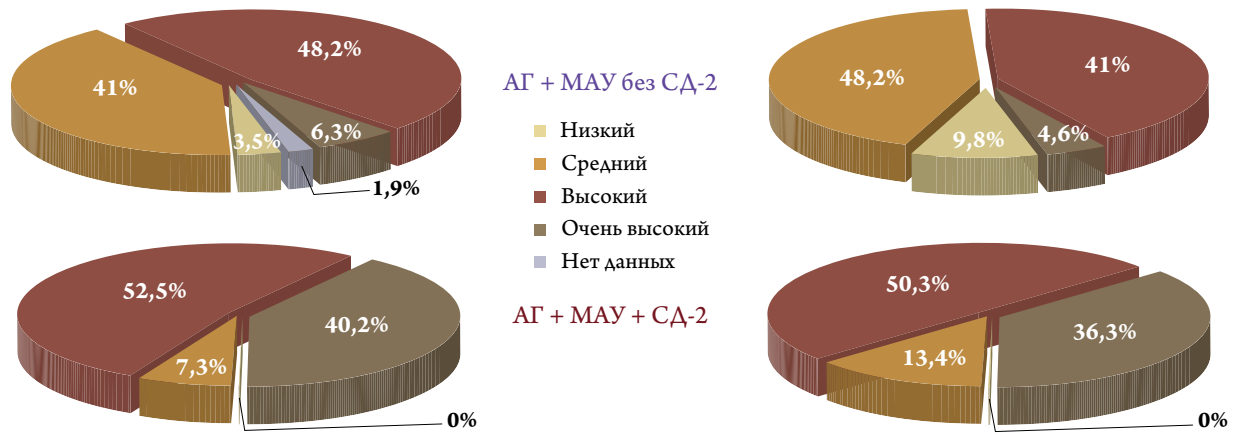


Рисунок 4. Динамика сердечно-сосудистого риска при лечении фозиноприлом и ГХТЗ в подгруппах больных с АГ и МАУ плюс с наличием или отсутствием СД-2

динамики изменений выявило статистически значимое различие между подгруппами пациентов (рис. 4). Так, в подгруппе без диабета высокий и очень высокий риск исходно имели 155 из 284 (54,5%) пациентов, к концу программы их число составило 129 из 276 (46,7%) пациентов (-7,8%). Низкий риск развития фатальных ССЗ имелся на исходном уровне у 10 из 284 (3,5%) пациентов, тогда как к концу программы их число увеличилось и составило 27 из 276 (9,8%) пациентов (+6,3%). В подгруппе с СД 2 типа высокий и очень высокий риск на исходном уровне имели 242 из 261 (92,7%) пациентов, к концу лечения их число уменьшилось и составило 220 из 254 (86,7%) больных (-5,8%). Пациенты с низким уровнем риска отсутствовали как на исходном уровне, так и в конце программы. Средний риск развития фатальных ССЗ имелся на исходном уровне у 19 из 261 (7,3%) пациентов, тогда как к концу программы их число увеличилось и составило 34 из 254 (13,4%) больных (+6,1%).

В группе 2 у пациентов в обеих подгруппах наблюдалась небольшая положительная динамика степени риска от исходного уровня к концу программы, которая была статистически значимой ($p < 0,001$ для подгруппы без диа-

бета и $p = 0,025$ для подгруппы с СД 2 типа). Выявлено статистически значимое различие между подгруппами пациентов (рис. 5). Так, в подгруппе без диабета высокий и очень высокий риск исходно имели 88 из 247 (35,6%) пациентов, к концу программы их число составило 74 из 239 (31,0%) пациентов (-4,6%). Низкий ССР исходно имели 23 из 247 (9,3%) пациентов, тогда как к концу программы их число увеличилось и составило 42 из 239 (17,6%) пациентов (+8,1%).

В подгруппе с СД высокий и очень высокий риск на исходном уровне имели 201 из 220 (91,4%) пациентов, к концу лечения их число уменьшилось и составило 180 из 209 (86,1%) больных (-5,3%). Низкий уровень риска на исходном уровне был у 2 из 220 (0,9%) пациентов, к концу программы низкий риск отмечался у 4 из 209 (1,9%) пациентов. Средний риск развития фатальных ССЗ имелся на исходном уровне у 17 из 220 (7,7%) пациентов, тогда как к концу программы их число увеличилось и составило 25 из 209 (12,0%) пациентов.

Данные, полученные при тестировании пациентов по опроснику качества жизни (SF-36), анализировались отдельно по 8 категориям (боль, жизнеспособность, пси-

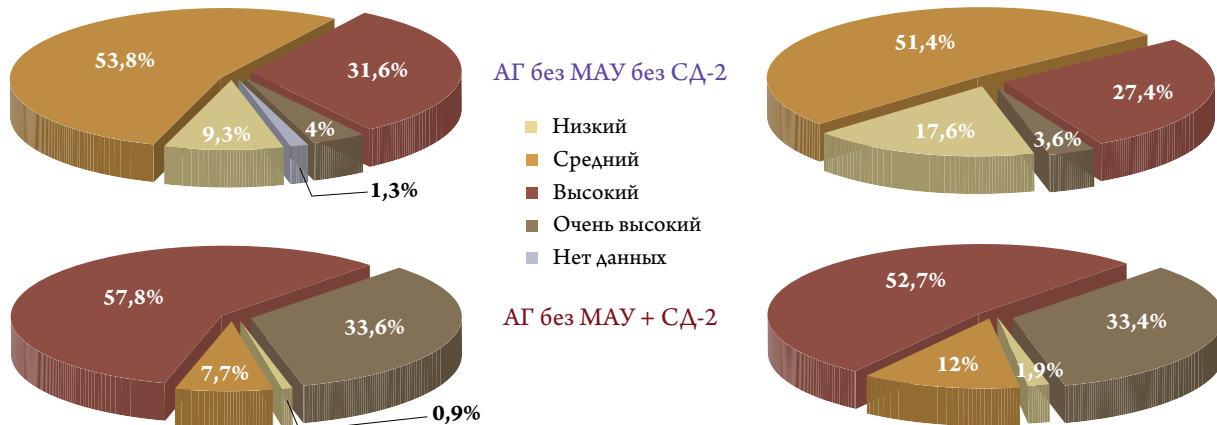


Рисунок 5. Динамика сердечно-сосудистого риска при лечении фозиноприлом и ГХТЗ в подгруппах больных с АГ без МАУ плюс с наличием или отсутствием СД-2

хическое здоровье, физическое состояние, эмоциональные факторы, состояние здоровья в целом, социальная активность, физическая активность). По всем категориям произошло увеличение оценочных баллов и изменение баллов во всех категориях от исходного уровня к концу программы и было статистически и клинически значимым ($p < 0,001$), что свидетельствует о достоверном улучшении качества жизни во всех четырех подгруппах пациентов.

Несмотря на достоверное улучшение качества жизни в процессе лечения, по категории физическое состояние как при наличии МАУ (1 группа), так и без нее (2 группа) больные СД имели достоверно худшие показатели: 67,6 баллов (16) против 75,6 баллов (1а) ($p = 0,007$) и 70,1 баллов (2б) против 76,3 (2а) ($p = 0,017$). По категории состояние здоровья в целом во 2-й группе (пациенты без МАУ) подгруппа больных СД 2 типа (2б) имела значимо худшие показатели: 55,4 балла против 63 ($p = 0,011$) у пациентов без СД 2 типа (2а). Меньшее количество баллов в группах пациентов с диабетом, наличие которого, как известно, снижает качество жизни пациентов с АГ, отмечалось исходно и сохранилось к концу наблюдения.

Оценка безопасности

Оценка безопасности традиционно основывается на анализе НЯ. В ходе программы у 102 из 1012 (10,1%) пациентов были зарегистрированы какие-либо НЯ: у 56 из 545 (10,3%) пациентов в группе 1 и у 46 из 467 (9,9%) пациентов в группе 2.

Все НЯ были сгруппированы по тяжести и связи с приемом препарата. В обеих группах пациентов преобладали НЯ в основном легкой и, в меньшей степени, умеренной степени тяжести. НЯ тяжелой степени были единичными и зарегистрированы лишь у 7 из 1012 (0,7%) пациентов (без различий по подгруппам).

Наиболее распространенным НЯ был кашель, который зарегистрирован у 34 из 1012 (3,4%) пациентов: у 17 из 545 (3,1%) пациентов в группе 1 (3,9% больных без диабета и у 2,3% с СД 2 типа) и у 17 из 467 (3,6%) пациентов в группе 2, причем частота кашля не была связана с наличием диабета. Отек гортани был зарегистрирован у 1 (0,1%), ангионевротический отек также у одного (0,1%) пациента. Метаболические НЯ (гиперкалиемия или повышение уровня креатинина) встречались крайне редко – у 5 (0,49%) пациентов. За время исследования не было зарегистрировано ни одного летального исхода.

Обсуждение

По материалам обследования, проведенного в 2009 г. в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», в стране около 69,5% больных получают антигипертензивные препараты, из них эффективно лечатся всего 27,3%, а контролируют АД

на целевом уровне лишь 23,2% пациентов [35]. Результаты исследования ЭССЕ-РФ подтвердили неудовлетворительный уровень контроля АД – 14,1% у мужчин и 30,2% у женщин в условиях реальной клинической практики [36].

Особенно печальной выглядит картина лечения пациентов с АГ, осложненной СД 2 типа и/или нарушениями функции почек. В этих случаях, по данным исследования ЭПОХА-АГ, всего не более 2% пациентов успешно контролируют уровень АД. Именно эта группа больных обследовалась в программе ФАУСТ. На первом этапе с помощью несложных методов исследования, к сожалению, редко используемых в реальной клинической практике, мы оценили встречаемость нарушений метаболизма глюкозы и нарушений функции почек у больных АГ. Оказалось, что тяжесть пациентов сильно недооценена – реальная встречаемость СД 2 типа составила 47,5% (30,1% с впервые выявленным СД 2 типа), а МАУ 53,9% (у 46,9% диагноз поражения почек был выставлен впервые). Это полностью соответствует результатам Европейского исследования по СД 2 типа и ССЗ [37] и данным исследования EuroAspire IV [38, 39]. Так, можно констатировать необходимость постоянной работы по внедрению несложных и весьма информативных методов оценки метаболизма глюкозы (уровень гликированного гемоглобина и ТТГ) и функции почек (МАУ и расчет СКФ), что позволит своевременно диагностировать осложнения АГ на обратимой стадии заболевания.

Несмотря на широкий выбор лекарственных препаратов для снижения АД и проведение многочисленных рандомизированных клинических исследований, вопрос предпочтения практических врачей при выборе комбинации препаратов остается открытым. Выбор в исследовании ФАУСТ свободной комбинации иАПФ и диуретика, который в значительной степени усиливает гипотензивный ответ, идентичен исследованию ПИФАГОР III, в котором подавляющее большинство (около 70%) врачей предпочитали использовать комбинированную терапию в виде свободных (69%) комбинаций. Среди комбинаций антигипертензивных препаратов 90% врачей предпочитали назначение иАПФ с диуретиком [40]. Данная комбинация считается рациональной и наряду с комбинацией иАПФ + ASa^{2+} показана при сочетании АГ с МАУ и с СД [41].

Выбор иАПФ фозиноприла (Моноприла®) в качестве основного препарата в программе ФАУСТ был связан с несколькими обстоятельствами. Разница в выраженности оранопротекторных (кардио-, нефро- и вазопротекторных) эффектов различных иАПФ определяется параметрами фармакокинетики и фармакодинамики. Фозиноприл является представителем последней (3-й) генерации иАПФ. Особенностью препарата является наличие в химической формуле фосфинильной кислоты. Первым положительным свойством фозиноприла является его высокая

липофильность (в 20 раз превосходящая липофильность эналаприлата). Индекс липофильности у фозиноприла выше, чем у всех других иАПФ или их активных метаболитов: для фозиноприла он превышает 6,61 ЕД, а для фозиноприлата 5,20, в то время как у периндоприла и эналаприла он равен соответственно 2,59 и 2,45 ЕД [42]. Благодаря высокой липофильности фозиноприлат легко проникает во все органы и ткани организма и тормозит активность не только циркулирующей, но и тканевых РААС, что имеет важное клиническое значение [9]. К преимуществам фозиноприла относится сбалансированный двойной путь выведения из организма – почечная экскреция с мочой и печеночная деградация активных метаболитов с последующим их удалением через желудочно-кишечный тракт, поэтому при почечной недостаточности при закономерном снижении выведения с мочой параллельно увеличивается выведение препарата через желудочно-кишечный тракт и наоборот – при печеночной недостаточности [33, 43, 44]. Показано, что даже при снижении СКФ <30 мл/мин концентрация препарата повышается значительно меньше, чем при применении других иАПФ. Таким образом, исчезает риск кумуляции препарата и не требуется дополнительная коррекция дозы при ХПН [32]. И, наконец, при применении фозиноприла отмечается низкая частота побочных эффектов, в частности, кашля [45, 46].

Достижение целевых уровней АД в исследовании ФАУСТ на фоне комбинации фозиноприла с диуретиком у подавляющего большинства пациентов свидетельствует о высокой гипотензивной эффективности лечения. Это особенно важно, так как в исследовании участвовали пациенты со 2-й степенью повышения АД и большим количеством сердечно-сосудистых ФР. У 47,2% пациентов АД сочеталась с наличием СД 2 типа, 53,6% обследованных имели признаки ХБП (наличие МАУ), практически у половины пациентов была диагностирована ГЛЖ.

Примененная схема антигипертензивного лечения в исследовании приводила к достоверному снижению средних показателей как САД, так и ДАД до целевых уровней в соответствии с последними Европейскими рекомендациями (2013 г.), что согласуется и с результатами достижения оптимального АД в других исследованиях с фозиноприлом, проводившихся ранее в РФ (ФЛАГ, ФАГОТ). Средние эффективные дозировки фозиноприла колебались от 18,6 мг/сут (подгруппа без СД 2 типа и без МАУ) до 23,8 мг/сут (подгруппа с сопутствующим СД и МАУ), ГХТЗ – от 11,6 до 14,9 мг/сут соответственно. Проанализировав нашу когорту пациентов с сопутствующим диабетом, можно отметить, что, как и следовало ожидать, по многим описанными сходным параметрам эти больные были тяжелее, имели худшую функцию почек, но при этом исследуемая комбинация антигипертензивных препаратов была у них столь же эффективна. Эти данные

подтверждают результаты исследования ТРИ Ф, в котором при ретроспективном анализе сравнивалась эффективность контроля гипертензии у аналогичной выборки пациентов с АД, осложненной СД: разница в достижении целевого уровня АД при применении фозиноприла и других препаратов составила 25,8% [47]. Важно учесть, что на момент проведения исследования ФАУСТ, также как и исследования ТРИ Ф, рекомендованный уровень АД для больных с СД был более жестким (130/80 мм рт. ст.), чем рекомендованный последними рекомендациями ESH и ESC 2013 г. (140/85 мм рт. ст.). Это позволяет сделать вывод о наличии большего числа пациентов, достигших целевых значений АД с точки зрения современных позиций. При пересчете на современные рекомендованные уровни 81% больных АД и СД 2 типа плюс МАУ и 84% пациентов АД и СД 2 типа без МАУ успешно контролировали уровень АД. Необходимо отметить даже большую эффективность комбинации фозиноприла с диуретиком у наших больных именно в подгруппах с диабетом, поскольку у них изначально были достоверно более высокие цифры САД. Эти данные подтверждаются результатами крупного многоцентрового исследования ФЛАГ, где эффект фозиноприла с ГХТЗ нарастал параллельно увеличению степени АД. В программе ФЛАГ оценивалась возможность контроля АД при АД 1 и 2 степени в амбулаторных условиях с помощью фозиноприла у 2553 больных из 17 регионов России в течение 3 месяцев. Фозиноприл назначался в стартовой дозе 10 мг/сут с последующим увеличением до 20 мг/сут, и если АД сохранялось на уровне не ниже 140/90 мм рт. ст., добавлялся ГХТЗ в дозе 12,5–25 мг/сут. В итоге целевого уровня АД достигли 62,1% больных. На фоне лечения отмечалось достоверное снижение САД и ДАД, причем при АД 1-й степени САД и ДАД снизились на 13,2 и 13,1%, при 2-й степени – на 18 и 16,7%, а наибольшее снижение АД наблюдалось у больных с 3-й, тяжелой степенью повышения АД (наличие таких больных было выявлено только во время обработки карт, и эти больные также были включены в анализ) – 21,2 и 21,5% соответственно [48].

Эффективность фозиноприла в плане достижения целевых уровней АД была подтверждена в крупном исследовании ФАГОТ, где обследовались гораздо более тяжелые пациенты, не только с АД, но и с другими ФР (ГЛЖ, курение, ожирение, гиперлипидемия, МАУ, ИБС, СД), то есть выборка во многом была аналогичной выборке исследования ФАУСТ. Исследования совпадали и по времени наблюдения (16 недель). При лечении фозиноприлом (n=3581) 67,8% больных достигли целевого АД в сравнении с 51,2% в группе сравнения (819 больных, получавших любые рекомендованные антигипертензивные препараты, кроме иАПФ). Разница в достижении целевого АД была значимой и составила 16,28% в пользу фозиноприла или его комбинации с диуретиками, а шансы

нормализовать АД были в 2,96 раза выше, чем при использовании других групп антигипертензивных препаратов при наличии фармакоэкономической выгоды [49].

Второй главной целью исследования исследования ФАУСТ была оценка возможных нефропротективных свойств комбинации иАПФ и тиазидного диуретика как по динамике альбуминурии, так и по величине СКФ. Связь между нарушением функции почек и смертностью в популяции пациентов с АГ впервые была убедительно доказана в исследовании Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group [50], в котором проводилось лечение и наблюдение 10940 пациентов. Первичными конечными точками исследования была смерть от всех причин. У пациентов с базовым уровнем креатинина 1,7 мг/дл смертность в течение 8 лет была в 3 раза выше, чем у остальных участников исследования. Являясь сильными предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [51–53], как МАУ, так и сниженная СКФ рассматриваются, как проявление общей эндотелиальной дисфункции [54]. Можно полагать, что МАУ и СКФ, как «две стороны одной медали», в то же время имеют самостоятельное и взаимодополняющее диагностическое значение, позволяют выявлять больных с патогенетически разным поражением почек, отражают протеинурический и протеинурический механизмы прогрессирования нефропатии при АГ с СД и без него [55]. Независимое значение МАУ и СКФ делает необходимым поиск возможностей нефропротекции, эффективной в отношении не только замедления прогрессирования протеинурии, но и интерстициального повреждения почек, сопровождающегося снижением СКФ, и наибольшей доказательной базой в этом плане обладают иАПФ, блокаторы рецепторов АП (БРА) и прямые ингибиторы ренина (алискирен). Сравнимая эффективность всех трех стратегий лечения показана именно в профилактике перехода нормоальбуминурии в микро- и макроальбуминурию и возможности редукции микроальбуминурии [56]. Анализ 49 исследований, приведенных в Кокрановской библиотеке, с участием 12 067 пациентов с диабетической болезнью почек показал одинаковую эффективность иАПФ и БРА в низких дозах в формировании почечных исходов, но лидерство, судя по всему, все-таки было и остается за иАПФ в максимально переносимых дозах или с преимущественно почечным путем выведения, и это сопровождается достоверным снижением смертности от всех причин при СД 2 типа [56].

Способность фозиноприла снижать экскрецию альбумина почками при разной степени МАУ и влиять на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность даже у практически здоровых лиц была продемонстрирована в исследовании PREVEND-IT [57]. В нашем исследовании при включении больше половины больных АГ уже

имели МАУ, как начальную стадию поражения почек. Из 100% этих больных на фоне лечения фозиноприлом она сохранилась лишь у половины (51,4%) больных с АГ без диабета и у трети (36,4%) при сочетании АГ и СД 2 типа, что свидетельствует о выраженном нефропротекторном эффекте. Однако известно, что показатель МАУ колеблется более значительно и гораздо больше реагирует на проводимое лечение, чем реальные показатели функции почек, что может вести к переоценке полученных результатов. Для минимизации ошибок МАУ исходно и в конце лечения определялась трижды и фиксировалась только при 2-х или 3-кратной повторяемости результатов. Помимо этого, важное значение имела и динамика расчетной СКФ (по формуле Cockcroft–Gault) в процессе проводимого лечения. Увеличение СКФ зарегистрировано во всех подгруппах пациентов, но достоверным оно было только в подгруппах с сопутствующим СД 2 типа. В этих же подгруппах достоверно снизилось число пациентов, имеющих СКФ <60 мл/мин (критерий наличия ХПН или более 3-й стадии ХБП). При этом у 34 из 515 (6,6%) больных АГ без СД 2 типа с исходной СКФ <60 мл/мин отмечено повышение СКФ выше этого порога. Среди 463 больных АГ и СД 2 типа в процессе лечения 56 (12,1%; $p=0,02$) перешли из группы с ХПН в группу пациентов со СКФ >60 мл/мин, что соответствует критериям ХБП 1–2 стадий. Всего 90 из 978 (9,2%) пациентов качественно повысили показатели СКФ в процессе 16-недельного лечения фозиноприлом в сочетании с ГХТЗ.

Необходимо упомянуть данные недавнего обширного мета-анализа всех исследований ($n=6\,546$) по базам данных MEDLINE, EMBASE, CINAHL в период с 1950 по 2010 год, включающих пациентов с диабетом и различной степенью поражения почек, у которых оценивалось влияние отдельно разной степени альбуминурии, а также в сочетании с СКФ > или <60 мл/мин на прогноз. После систематизации были отобраны данные 31 исследования, анализ которых показал, что МАУ (в свете настоящей актуальности приводим этот показатель нарушения функции почек) в 1,76 раза увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности, в 1,6 раза – смертности от всех причин и в 3,21 раза – почечных осложнений. Сочетание альбуминурии с низкой СКФ повышает риск сердечно-сосудистой смертности в 2,46 раза, и это в 4,2 раза выше в сравнении с пациентами, не имевшими таких ФР [58].

Как известно, на фоне применения иАПФ может наблюдаться ухудшение функции почек. В нашем исследовании переход в макроальбуминурию имелся у 2 из 261 пациентов с диабетом и у 23 пациентов впервые зарегистрирована МАУ, что составило 2,5%. Это диктует целесообразность анализа функции почек (МАУ, СКФ) в начальной стадии лечения иАПФ, особенно у больных с сочетанием АГ и СД 2 типа. Довольно редкие показа-

тели возможного прогрессирования альбуминурии противостояли 48,6% случаев улучшения почечной функции у больных АГ без диабета и 63,6% случаев у больных АГ и диабетом. Эти данные особенно важны в свете того, что МАУ – последняя обратимая стадия диабетической нефропатии. Именно в этот период применение иАПФ может быть особенно эффективным [27–29].

Достижение хорошего гликемического контроля в подгруппах пациентов с СД, как с МАУ, так и без нее, на фоне применяемой комбинации препаратов объясняется дополнительными эффектами фозиноприла (в частности, влиянием на чувствительность к инсулину). Ранее в исследованиях была продемонстрирована способность фозиноприла повышать индекс чувствительности к инсулину [59], что во многом обусловлено снижением уровня АП и ингибированием деградации кининазы-II с увеличением уровня брадикинина [60, 61]. Последний приводит к повышению продукции простагландинов (простагландин E1 и E2) и NO, способствует увеличению транспортера глюкозы GLUT 4, тем самым восстанавливая функциональное состояние эндотелия и улучшая тканевой кровоток, повышает инсулинстимулированный периферический захват глюкозы клетками, ускоряя окисление глюкозы и снижая ее эндогенную продукцию [62, 63]. Доказано, что иАПФ также уменьшают печеночную инсулинорезистентность и воздействуют на жировые клетки, что приводит к снижению уровня свободных жирных кислот и скорости глюконеогенеза в печени [64]. Еще одним важным моментом является то, что иАПФ, ингибируя образование АП, блокируют его вазоконстрикторное действие на сосуды поджелудочной железы и, в частности, на β -клетки. Таким образом улучшаются кровоток островков и высвобождение инсулина из β -клеток [65]. Исследование ФАУСТ продемонстрировало положительное влияние фозиноприла на гликемический статус при том, что все пациенты находились на сопутствующей терапии диуретиками, которые могли негативно влиять на показатели гликемии. Можно предположить, что терапия фозиноприлом нивелировала эти недостатки.

Во многом благодаря этим свойствам в нашем исследовании в обеих группах к концу программы значительно уменьшилось число пациентов с наличием МС по сравнению с исходными данными. Динамика в отношении наличия МС была статистически и клинически значимой в обеих группах пациентов ($p < 0,001$). Также произошло значимое снижение частоты отдельных его компонентов, а в наиболее тяжелой когорте (пациенты с МАУ и диабетом) произошли максимальные сдвиги размера ОТ, уровня глюкозы, ТГ, ЛПВП и частоты АГ, как симптомов МС. Ингибиторы АПФ являются препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС [66]. Это также обусловлено отсутствием у них отрицательного влияния на липид-

ный и пуриновый обмена (FASET, ABCD, CAPPP, HOPE, UKPDS); вазопротективным действием – регресс сосудистого ремоделирования; антиатеросклеротическим действием (SECURE – HOPE-substudy); нефропротективным действием при диабетической и недиабетической формах нефропатии (FACET, MICRO-HOPE, REIN, EUCLID, AIPRI, BRILLIANT); коррекцией эндотелиальной дисфункции, благоприятным воздействием на тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз (TREND). Подтверждением этому служат положительные сдвиги в липидном спектре плазмы в нашем исследовании именно у пациентов с МАУ и СД, несмотря на непродолжительный срок наблюдения. Также проявлением антиишемических свойств и способностью замедлять ремоделирование сердца и увеличение ЛЖ можно объяснить тенденцию к уменьшению ишемии миокарда и ГЛЖ во всех исследуемых группах с достоверным уменьшением ГЛЖ в группе без МАУ, но с диабетом. Конечно, для получения более выраженной динамики морфологии миокарда во всех группах нужен больший срок наблюдения, но учитывая, что сегодня ГЛЖ рассматривается в качестве основного звена в цепи сердечно-сосудистого континуума, начиная с АГ и СД, как ФР, и до развития ХСН [67], показанная тенденция к ее регрессу, особенно выраженная в группе с диабетом, имеет важное научно-практическое значение и является проявлением кардиопротективных свойств иАПФ.

Важными результатами исследования ФАУСТ следует считать положительное влияние проводимой терапии на прогноз пациентов во всех исследуемых подгруппах. В целом снижение риска было более выраженным среди пациентов без СД, но и при диабете увеличение числа больных со средним ССР и уменьшение с высоким и очень высоким свидетельствуют об эффективности исследуемой комбинации в прогностическом плане для этой более тяжелой когорты пациентов. Исследование с фозиноприлом, оценивающее не только гипотензивный эффект терапии, но и влияние на прогноз, максимально приближенное к исследованию ФАУСТ (в нем были исследованы пациенты именно с АГ и СД, который не просто случайным образом присутствовал как ФР, а был критерием включения) – это протокол FASET. Больные были распределены в группу фозиноприла или амлодипина, в последующем в случае невозможности монотерапии их переводили на комбинацию препаратов. Период наблюдения составлял 2,8 (2–5) года. В результате в рамках оценки вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений риск оказался на 51% меньше у больных на фозиноприле в сравнении с амлодипином. На комбинации препаратов дополнительное снижение риска было незначимым по сравнению с монотерапией фозиноприлом [68]. Хотя целью программы ФАУСТ не являлась оценка риска раз-

вития отдельно фатального и нефатального ИМ, инсульта, нестабильной стенокардии, общей и сердечно-сосудистой смертности, как в исследовании FASSET, положительная динамика распределения больных по степеням риска свидетельствует о крайне важном влиянии фозиноприла на прогноз пациентов с АГ, осложненной диабетом и нарушением функции почек. О влиянии на прогноз терапии иАПФ или БРА свидетельствуют и данные крупного обсервационного американского исследования 141 413 ветеранов с разной степенью ХБП, без гемодиализа. В специально отобранной когорте (n=40 494) половина пациентов получала блокаторы РААС, из которых лишь 8,4% продолжили прием препаратов в течение всего периода наблюдения, а 66% принимали препараты на протяжении половины периода исследования. Тем не менее, и у этих пациентов наблюдалось снижение риска общей смерти на 19%, причем в большей степени у пациентов с диабетом, которые изначально были более тяжелыми ввиду наличия сопутствующих патологий [69].

Нельзя не отметить влияние проводимого лечения на такой клинически важный показатель, как качество жизни, которое улучшилось по всем категориям опросника SF-36. Конечно, по многим категориям количество баллов у пациентов без диабета было выше, нежели при его наличии.

Следует отметить хорошую переносимость лечения. Об этом свидетельствует низкая частота побочных реакций – всего у 10,1% больных, при этом частота серьезных НЯ равнялась 0,7%, частота кашля составила 3,4% и метаболических нарушений – 0,5%, что соответствует данным литературы [45, 70]. Результаты анализа всех НЯ с распределением по степени тяжести и по связи с приемом препарата во всех группах свидетельствуют о хорошей переносимости исследуемой комбинации препаратов. Учитывая средний возраст пациентов программы, отяго-

щенный медицинский анамнез и наличие у них сочетанной патологии, а также полученные в ходе программы результаты, можно говорить о приемлемой безопасности комбинации фозиноприла с ГХТЗ у пациентов с АГ I и II степени, СД 2 типа и МАУ.

Таким образом, результаты программы ФАУСТ позволяют рекомендовать комбинацию фозиноприла и ГХТЗ больным с эссенциальной гипертензией I и II степени и сопутствующим МАУ и/или СД 2 типа.

Проводимое лечение:

- хорошо контролирует уровень АД (более 90% пациентов без сопутствующего СД 2 типа и более 80% с сочетанием АГ и СД 2 типа);
- позволяет устранить МАУ почти у 48,6% пациентов с АГ без СД 2 типа и у 63,6% пациентов с СД 2 типа;
- достоверно увеличивает СКФ и нормализует этот показатель у 6,6% больных АГ без СД 2 типа и у 12,1% больных с сочетанием АГ и СД 2 типа;
- при этом возможное ухудшение показателей почечной гемодинамики и увеличение протеинурии не превышает 2,5%;
- отмечено положительное влияние комбинации фозиноприла с диуретиком на гликемический профиль и уровень ТГ в подгруппах больных с сочетанием АГ и СД 2 типа;
- проводимое лечение достоверно снизило частоту встречаемости МС и показателей сердечно-сосудистого риска при отличной переносимости лечения и значимом улучшении качества жизни;
- эффективность фозиноприла оказалась большей у больных с наличием СД 2 типа, в том числе при сопутствующей МАУ, что позволяет рекомендовать иАПФ и их комбинации с диуретиками самым тяжелым пациентам с осложненной АГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360 (9349):1903–13.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012 Jul;33 (13):1635–701.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 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). *J Hypertens*. 2013 Jul;31 (7):1281–357.
4. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете. – Новосибирск: Издательство НГУ, 2014. – 44с [Klimontov V.V., Myakina N.E. Xronicheskaya bolezn` pochek pri saxarnom diabete. – Novosibirsk: Izdatel`stvo NGU, 2014. – 44s].
5. Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия и патология почек. *Здоров'я України*. 2006:13–17 [Svishhenko E.P. Arterial' naya gipertenziya i patologiya pochek. *Zdorov'ya Ukraini*. 2006:13–17].
6. O'Connor NR, Corcoran AM. End-Stage Renal Disease: Symptom Management and Advance Care Planning. *Am Family Physician*. 2012;85 (7):705–10.
7. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenti P. The role of renin-angiotensin aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005 Dec;99: S57–65.
8. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicki N et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2009 May;20 (5):933–9.
9. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2010;31 (6):541–50.
10. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardio-renal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52 (19):1527–39.
11. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 17;50 (3):217–24.
12. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1996 Nov 28;335 (22):1682–3.

13. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens*. 2002 Mar;20 (3):353–5.
14. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension*. 2000 Apr;35 (4):898–903.
15. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med*. 2004 Dec 13–27;164 (22):2459–64.
16. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003 Oct 28;108 (17):2154–69.
17. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001 Jul 25;286 (4):421–6.
18. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*. 2003 Dec 2;139 (11):901–6.
19. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Mar;19 (3):617–24.
20. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1998 Sep;16 (9):1325–33.
21. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005 Aug 16;112 (7):969–75.
22. Арутюнов Г. П., Чернявская Т. К., Лукичева Т. И., Баланина Н. О., Корсунская М. И., Рылова А. К. Микроальбуминурия: клинические аспекты и пути медикаментозной коррекции. *Клиническая фармакология и терапия*. 1999;8 (3):23–28 [Arutyunov G. P., Chernyavskaya T. K., Lukicheva T. I., Balanina N. O., Korsunskaya M. I., Rylova A. K. Mikroal'buminuriya: klinicheskie aspekty i puti medikamentoznoy korrekczii. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 1999;8 (3):23–28].
23. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375 (9731):2073–81.
24. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet*. 2000 Dec 9;356 (9246):1955–64.
25. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure: a meta-analysis. *Lancet*. 2001 Oct 20;358 (9290):1305–15.
26. Pahor M, Psaty B, Alderman M, Applegate WB, Williamson JD, Furberg CD. Therapeutic benefits of ACE inhibition and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Jul;23 (7):888–92.
27. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007 Apr 7;369 (9568):1208–19.
28. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008 Jan 1;148 (1):30–48.
29. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Iliev IP, Chiurciu C, Rubis N et al. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertens*. 2011 Feb;29 (2):207–16.
30. Lau T, Carlsson PO, Leung PS. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*. 2004 Feb;47 (2):240–8.
31. Califf RM. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies. *Eur Heart J*. 2003 Apr 1;5 (Suppl C): C13–8.
32. Sica DA, Cutler RE, Parmer RJ, Ford NF. Comparison of the steady-state pharmacokinetics of fosinopril, lisinopril and enalapril in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet*. 1991 May;20 (5):420–7.
33. Hui KK, Duchin KL, Kripalani KJ, Chan D, Kramer PK, Yanagawa N. Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther*. 1991 Apr;49 (4):457–67.
34. Singhvi SM, Duchin KL, Morrison RA, Willard DA, Everett DW, Frantz M. Disposition of fosinopril sodium in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1988 Jan;25 (1):9–15.
35. Шальнова С. А., Кукушкин С., Манюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*. 2009;12:39–42 [Shal'nova S. A., Kukushkin S., Manoshkina E., Timofeeva T. Arterial' naya gipertenziya i priverzhennost' terapii. *Vrach*. 2009;12:39–42].
36. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13 (4):4–14 [Bojczov S. A., Balanova Yu. A., Shal'nova S. A., Deev A. D., Artamonova G. V., Gatagonova T. M. i dr. Arterial' naya gipertoniya sredi licz 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol' Po materialam issledovaniya E'SSE. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014;13 (4):4–14].
37. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *The Euro Heart Survey on diabetes and the heart*. *Eur Heart J*. 2004 Nov;25 (21):1880–90.
38. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Apr;23 (6):636–48.
39. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Oct 1;14:133.
40. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Штейнберг Л. Л., Галицкий А. А., Белоусов Ю. Б. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). *Фарматека*. 2009;12:114–9 [Leonova M. V., Belousov D. Yu., Shtejnberg L. L., Galiczkiy A. A., Belousov Yu. B. Analiz vrachebnoj praktiki provedeniya antigipertenzivnoj terapii v Rossii (po danny'm issledovaniya PIFAGOR III). *Farmateka*. 2009;12:114–9].
41. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В., Карпов Ю. А., Белоусов Ю. Б. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010;3:5–26 [Chazova I. E., Ratova L. G., Bojczov S. A., Nebieridze D. V., Karpov Yu. A., Belousov Yu. B. i dr. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii (rekomendaczii Rossijskogo mediczinskogo obshhestva po arterial'noj gipertonii i vsrossijskogo nauchnogo obshhestva kardiologov). *Sistemny'e gipertenzii*. 2010;3:5–26].
42. Remko M. Acidity, Lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some ACE inhibitors. *Chem Pap*. 2007;61 (2):133–41.
43. Shahinfar S, Shaw WC. Pharmacokinetics of fosinopril. *Clin Pharmacol Ther*. 1992 Nov;52 (5):569.
44. Ford NF, Lasseter KC, Van Harken DR, Hammett JL, Raymond R, Manning J. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of fosi-

- nopril and fosinoprilat in patients with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 1995 Feb;35 (2):145–50.
45. David D, Jallad N, Germino FW, Willett MS, de Silva J, Weidner SM, Mills DJ. A Comparison of the cough profile of fosinopril and enalapril in hypertensive patients with a history of ACE inhibitor-associated cough. *Am J Ther.* 1995 Oct;2 (10):806–13.
 46. Wagstaff AJ, Davies R, McTavish D. Fosinopril: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in essential hypertension. *Drugs.* 1996 May;51 (5):777–91.
 47. 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). Журнал Сердечная Недостаточность. 2003;4 (5):261–5 [Karpov Yu. A., Mareev V. Yu., Chazova I. E. Rossijskie programmy` ocenki e`ffektivnosti lecheniya fozinoprilom bol`ny`x s arterial`noj gipertoniej i serdechnoj nedostatochnost` yu. Proekt TRI F (FLAG, FASON, FAGOT). Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost`. 2003;4 (5):261–5].
 48. Карпов Ю. А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертонии (ФЛАГ): российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. Русский медицинский журнал. 2001;10:406–10 [Karpov Yu. A. Fozinopril pri lechenii arterial`noj gipertonii (FLAG): rossijskaya programma ocenki prakticheskoj dostizhimosti czelevy`x urovnej arterial`nogo davleniya. Russkij medicinskij zhurnal. 2001;10:406–10].
 49. Чазова И. Е. Первые результаты исследования ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с артериальной гипертонией осложненного генеза). *Consilium medicum.* 2002;4 (11):596–8 [Chazova I. E. Pervye rezul`taty` issledovaniya FAGOT (Farmako-e`konomicheskaya ocenka ispol`zovaniya ingibitorov APF v ambulatornom lechenii bol`ny`x s arterial`noj gipertoniej oslozhnennogo geneza). Consilium medicum. 2002;4 (11):596–8].
 50. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA. Prognostic value of serum creatinine and the effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension.* 1989 May;13 (5 Suppl): 180–93.
 51. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt D, Hughes JM et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. *Diabetes.* 1998 Nov;47 (11):1786–92.
 52. Mann JF, Yi QL, Gerstein HC. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2004 Nov;92: S59–62.
 53. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Feb;12 (2):218–25.
 54. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007 Jul;116 (1):85–97.
 55. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А. Самостоятельное диагностическое значение микроальбуминурии и расчетной скорости клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертонией для выявления субклинического поражения почек. *Кардиология.* 2010;50 (4):12–7 [Kobalava Zh. D., Villeval`de S. V., Efreimovczeva M. A. Samostoyatel`noe diagnosticheskoe znachenie mikroal`buminurii i raschetnoj skorosti klubochkovoij fil`tracii u bol`ny`x arterial`noj gipertoniej dlya vy`avleniya subklinicheskogo porazheniya pochk. Kardiologiya. 2010;50 (4):12–7].
 56. Di Micco L, Manno C, Cianciaruso B, Strippoli G. The usefulness of Cochrane systematic reviews in nephrology. *G Ital Nefrol.* 2009 Jan-Feb;26 (1):38–54.
 57. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation.* 2004 Nov 2;110 (18):2809–16.
 58. Toyama T, Furuichi K, Ninomiya T, Shimizu M, Hara A, Iwata Y et al. The impacts of albuminuria and low eGFR on the Risk of cardiovascular death, all-cause mortality, and renal events in diabetic patients: meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Aug 30;8 (8):e71810.
 59. Reneland R, Andersson PE, Haenni A, Lithell H. Metabolic effects of long-term angiotensin-converting enzyme inhibition with fosinopril in patients with essential hypertension: relationship to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46 (5):431–6.
 60. Мамедов М. И., Космагова О. В., Хадипаш Л. А., Ратникова Л. А., Киселёва Н. В., Оганов Р. Г. Сочетается ли гипотензивный эффект эналаприла с действием на метаболические нарушения у больных с синдромом инсулинорезистентности. Российский кардиологический журнал. 2002;3:55–8 [Mamedov M. I., Kosmatova O. V., Hadipash L. A., Ratnikova L. A., Kiselyova N. V., Oganov R. G. Sochetaetsya li gipotenzivny`j e`ffekt e`nalapriila s dejstviem na metabolicheskie narusheniya u bol`ny`x s sindromom insulinorezistentnosti. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2002;3:55–8].
 61. Ueahara M, Kishikawa H, Isami S, Kisanuki K, Ohkubo Y, Miyamura N et al. Effect on insulin sensitivity of angiotensin-converting enzyme inhibitors with or without a sulphhydryl group: bradykinin may improve insulin resistance in dogs and humans. *Diabetologia.* 1994 Mar;37 (3):300–7 [Ueahara M, Kishikawa H, Isami S, Kisanuki K, Ohkubo Y, Miyamura N et al. Effect on insulin sensitivity of angiotensin-converting enzyme inhibitors with or without a sulphhydryl group: bradykinin may improve insulin resistance in dogs and humans. *Diabetologia.* 1994 Mar;37 (3):300–7].
 62. Tomiyama H, Kushiro T, Abeta H, Ishii T, Takahashi A, Furukawa L et al. Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension.* 1994 Apr;23 (4):450–5 [Tomiyama H, Kushiro T, Abeta H, Ishii T, Takahashi A, Furukawa L et al. Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension.* 1994 Apr;23 (4):450–5].
 63. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Youngblood EB, Schmit MB, Dietze GJ. ACE inhibition and glucose transport in insulin-resistant muscle: roles of bradykinin and nitric oxide. *Am J Physiol.* 1999 Jul;277 (1 PT 2):R332–6.
 64. Torlone E, Rambotti AM, Perriello G, Botta G, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB. ACE-inhibition increases hepatic and extrahepatic sensitivity to insulin in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and arterial hypertension. *Diabetologia.* 1991 Feb;34 (2):119–25.
 65. Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia.* 1998 Feb;41 (2):127–33.
 66. Мычка В. В., Верткин А. Л., Вардаев Л. И., Ипаткин Р. В., Калинин А. Л., Кузнецова И. В. и др. Рекомендации экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. Третий пересмотр. 2013. – С54 [My`chka V. V., Vertkin A. L., Vardaev L. I., Ipatkin R. V., Kalinkin A. L., Kuzneczova I. V. i dr. Rekomendaczii e`kspertov Rossijskogo kardiologicheskogo obshhestva po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma. Tretij peresmotr. 2013. – S54].
 67. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991 Apr;121 (4 Pt 1):1244–63.
 68. Tatti P, Pahor M, Byington RP, 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.
 69. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb 25;63 (7):650–8.
 70. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int.* 1997 Mar;51 (3):793–7.