

Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функцию почек и печени у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп

Л.Б. ЛАЗЕБНИК, д. мед. н., профессор; И.А. КОМИССАРЕНКО, д. мед. н., профессор;
С.В. ЛЕВЧЕНКО, к. мед. н.; О.М. МИХЕЕВА, д. мед. н., профессор; С.Ю. СИЛЬВЕСТРОВА, к. биол. н.;
А.В. ПЕТРАКОВ, к. хим. н.

/Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва, Россия/

Резюме

Вплив інгібіторів ангиотензинперетворюючого ферменту на функцію нирок та печінки у хворих на артеріальну гіпертензію старших вікових груп

Л.Б. Лазебник, І.А. Комісаренко, С.В. Левченко, О.М. Міхеєва, С.Ю. Сільвестрова, А.В. Петраков

У статті висвітлено особливості медикаментозного лікування хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією з урахуванням особливостей перебігу захворювання у даній віковій категорії, а також особливостей фармакокінетики і фармакодинаміки антигіпертензивних препаратів на прикладі одного класу – інгібіторів ангиотензинперетворюючого ферменту.

Призначаючи гіпотензивні препарати хворим на артеріальну гіпертензію старшого віку, лікар має враховувати стан інших органів і систем, насамперед – функцію нирок і печінки, проводити індивідуальний підбір лікарського засобу з урахуванням поліморбідності та враховувати прихильність пацієнтів до лікування.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, лікування хворих похилого віку, інгібітори ангиотензинперетворюючого ферменту

Summary

The Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors on Renal and Hepatic Function in Patients with Hypertension in Older Age Groups

L.B. Lazebnyk, I.A. Komisarenko, S.V. Levchenko, O.M. Mikhejeva, S.Yu. Silvestrova, A.V. Petrakov

The article highlights the issue of therapeutic treatment of elderly patients with hypertension, proceeding from the specifics of the disease in this age group, as well as peculiarities of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antihypertensive agents, on the example of the class of angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Prescribing antihypertensive drugs in elderly patient with hypertension, the physician should consider the condition of various organs and systems, and assess, in the first place, patient's kidney and liver function. Thus, individual selection of agents for therapy, which would take into account the polymorbidities and patient's adherence to treatment, is precondition of proper treatment.

Key words: hypertension, treatment of elderly patients, angiotensin converting enzyme inhibitors

Медикаментозное лечение пожилых больных с артериальной гипертензией (АГ) имеет ряд особенностей:

- постепенное снижение артериального давления – АД (на 25–30%), поскольку резкая гипотензия может усугубить мозговую и почечную недостаточность;
- предотвращение ортостатических нарушений (контроль лечения посредством измерения АД, в том числе стоя);
- низкая начальная доза препарата и осторожность при повышении дозы;
- контроль функции почек, печени, электролитного, липидного, углеводного и пуринового метаболизма;
- простая терапевтическая модель (использование пролонгированных препаратов);
- сочетание с немедикаментозными методами лечения;
- индивидуальный подбор лекарственного средства с учетом полиморбидности.

Большая группа разнообразных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) по-прежнему остается не до конца реализованной с точки зрения заложенного потенциала: одни и те же препараты в некоторых медицинских учреждениях пациенты до последнего времени получали без индивидуального учета особенностей течения заболевания, хотя имеются клинико-фармакологические обоснования к назначению отдельных лекарственных средств. Начальный антигипертензивный эффект ИАПФ обусловлен подавлением активности АПФ и снижением образования ангиотензина II, что приводит к вазодилатации, снижению выработки альдостерона, натрийурезу и диурезу, некоторому увеличению содержания калия в плазме. Кроме этого, АПФ, будучи идентичным киназе 2, вмешивается в деградацию вазодепрессорного пептида – брадикинина или простагландина E₂, что также имеет значение для терапевтической активности препаратов. Антигипертензивный эффект ИАПФ определяется



Ко-ДИРОТОН®

10 або 20 мг лізиноприлу + 12,5 мг гідрохлоротіазиду
по 10 або 30 таблеток в упаковці

ЄДИНА
ФІКСОВАНА КОМБІНАЦІЯ
БЕЗ ВПЛИВУ НА ПЕЧІНКУ

NB! Посилення гіпотензивної дії

NB! Зниження частоти
побічних ефектів

NB! Зручність прийому — 1 раз на день



ПОДВІЙНИЙ ЗАХИСТ

Р.п. №UA/8634/01/01(02). **Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Склад.** 1 таблетка Ко-Диротону® 10 мг + 12,5 мг містить лізиноприлу 10 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг; 1 таблетка Ко-Диротону® 20 мг + 12,5 мг містить лізиноприлу 20 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг. **Форма випуску.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і діуретики. **Код АТС С 09В А03.** **Фармакологічні властивості.** Комбінація лізиноприлу та гідрохлоротіазиду виявляє більш виражений антигіпертензивний ефект, ніж кожен компонент окремо. **Показання.** Артеріальна гіпертензія, якщо монотерапією гідрохлоротіазидом або лізиноприлом не досягнуто бажаного зниження артеріального тиску. **Побічні реакції.** З можливих побічних реакцій: запаморочення, головний біль, парестезія, артеріальна гіпотензія, кашель, діарея, нудота, блювання, шкірні висипання, м'язові спазми, імпотенція, астенія, відчуття втоми, підвищений рівень креатиніну, печінкових ферментів і сечовини в крові, знижений рівень гемоглобіну. Нечасті: сухість слизової оболонки рота, біль у грудній клітці, зниження рівня гематокриту, подагра. Поодинокі: анемія, гіперурикемія, гіпер- або гіпокаліємія, гіперглікемія, відчуття серцебиття, панкреатит, реакції гіперчутливості, м'язова слабкість, підвищення сироватково-го білірубину. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лізиноприлу та інших інгібіторів АПФ, до гідрохлоротіазиду й похідних сульфонамідів або до інших компонентів препарату; ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ; спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; анурія, тяжке порушення функції нирок і печінки; загострення подагри; вагітність і період годування груддю; вік до 18 років. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 (10x1) або 30 (10x3) таблеток у блистерах, у картонній коробці. **Заявник.** ВАТ «Геден Ріхтер», Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина. **Виробник.** ТОВ «Геден Ріхтер Польща».

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією.



РІХТЕР ГЕДЕОН

Засновано у 1901 році

www.richter.com.ua

Таблица 1. Фармакокинетика ингибиторов АПФ [7]

Препарат	Максимальная суточная доза, мг	Активное вещество	Биодоступность натощак/во время еды, %	C_{max} / время полувыведения, ч	Связь с белками плазмы, %	Кратность приема в сутки и зависимость от приема пищи	Путь выведения
Каптоприл	150	Каптоприл	75/35	1/3	25–30	3, за 1 час до еды	Печень 10%, почки 90%
Эналаприл	40	Эналаприлат	60/60	4/11	50	2, не зависит	Печень 10%, почки 90%
Лизиноприл	80	Лизиноприл	25/25	6/12	5	1, не зависит	Почки 100%
Рамиприл	10	Рамиприл и рамиприлат	60/60	2/24	75	1, не зависит	Печень 40%, почки 60%
Фозиноприл	40	Фозиноприлат	36/36	3/11,5	95	1–2, не зависит	Печень 50%, почки 50%
Трандолаприл	4	Трандолаприлат	10/10	4–10/ 16–24	94	1, не зависит	Печень 67%, почки 33%
Квинаприл	40	Квинаприлат	38/38	1/3	97	2, не зависит	Печень 50%, почки 50%
Периндоприл	8	Периндоприлат	65/65	3/5	20	2, не зависит	Печень 10%, почки 90%
Цилазаприл	10	Цилазаприлат	60/50	2/9	30–60	1–2, натощак	Почки 100%
Моэксиприл	30	Моэксиприлат	13/3	1,5/7	50	2, натощак	Печень 60%, почки 40%
Беназеприл	80	Беназеприлат	37/37	1/10	97	2, не зависит	Печень 10%, почки 90%
Спираприл	6	Спираприлат	50/50	2/20	90	1, не зависит	Печень 55%, почки 45%

Таблица 2. Фармакокинетическая классификация ингибиторов АПФ (по L. Orle, 1994)

Класс/подкласс	Лекарства
Класс I	Липофильные лекарства: Каптоприл Альцеприл Альтиоприл
Класс II подкласс IIA	Липофильные пролекарства Препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60%): Беназеприл Квинаприл Периндоприл Цилазаприл Эналаприл
подкласс IIB	Препараты с двумя основными путями элиминации: Моэксиприл Рамиприл Фозиноприл
подкласс IIC	Препараты с преимущественно печеночной элиминацией (более 60%): Спираприл Трандолаприл
Класс III	Гидрофильные препараты: Лизиноприл Либензаприл

уменьшением общего периферического сопротивления сосудов (постнагрузки на левый желудочек – ЛЖ), которое обусловлено расслаблением гладкомышечного слоя сосудистой стенки в связи с уменьшением вазоспастического действия ангиотензина II

с одновременным увеличением податливости стенок резистивных артерий. Это способствует улучшению коллатерального кровообращения в органах с нарушенной перфузией и снижению активности симпатoadренальной системы, уменьшению давления наполнения желудочков (преднагрузки), а также возрастанию концентрации вазодилатирующих натрийуретических веществ. Гипотензивный эффект не сопровождается снижением кровотока в органах-мишенях (сердце, мозг, почки). Большое значение имеет способность ИАПФ уменьшать гипертрофию и массу миокарда ЛЖ, улучшать диастолическую функцию сердца за счет регрессии коллагенового материала. При этом сократительная способность миокарда не страдает. По результатам исследований Dahlof V. et al. ИАПФ являются наиболее

эффективными препаратами, уменьшающими степень гипертрофии миокарда ЛЖ на 13–25% [13, 17]. Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский (1998) предлагают классифицировать ИАПФ по продолжительности их действия [8]:

- препараты короткого действия, которые необходимо назначать 2–3 раза в сутки (например, каптоприл);
- препараты со средней продолжительностью действия, которые необходимо принимать не менее 2 раз в сутки (например, эналаприл);
- препараты длительного действия, которые в большинстве случаев можно принимать 1 раз в сутки (например, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл и др.).

Химическая классификация ИАПФ не имеет практического значения, так как основные фармакокинетические и фармакодинамические особенности препаратов не зависят от того, какая химическая группа в их молекуле взаимодействует с активными центрами АПФ.

По фармакокинетическим особенностям (табл. 1) ИАПФ разделяются на две группы: первые – первично активные препараты (каптоприл и лизиноприл), вторые (все остальные) – неактивные вещества, образующие активный метаболит после трансформации его в печени и/или в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Соответственно, при заболеваниях ЖКТ и печени препараты, нуждающиеся в трансформации для приобретения активности, действуют слабее [5]. Таким образом, все ИАПФ можно разде-

лить на две группы: активные лекарственные формы и пролекарства. Учитывая данные о физико-химических свойствах ИАПФ, L. Orle в 1994 г. предложил фармакокинетическую классификацию ИАПФ, согласно которой все ИАПФ разделяются на три класса (табл. 2). Среди побочных эффектов ИАПФ выделяют: гипотензию после приема первой дозы, кашель, головную боль и головокружение, преходящую почечную недостаточность (креатинин повышается в среднем на 0,5 мг/дл), гиперкалиемию, кожную сыпь, дисгезию и «синдром обожженного языка», ангионевротический отек (синдром Стивенса–Джонсона), утомляемость, тошноту, диарею, бессонницу (очень редко). В таблице 3 перечислены побочные эффекты и симптомы передозировки ИАПФ. Среди побочных эффектов основным для всех ИАПФ является кашель. Большинство препаратов этой группы могут вызвать ангионевротический отек, для некоторых свойственна фотосенсибилизация. Симптомы передозировки связаны с гипотензией и как следствие – развитием острой недостаточности коронарного и/или мозгового кровотока [7].

В настоящее время оптимальным (с позиций приверженности к лечению) является однократный прием лекарственного средства. Однако такой прием применим не ко всем ИАПФ. Кратность приема определяется по времени достижения максимальной концентрации препарата, времени полувыведения и проценту связывания препарата с белками плазмы (это удлиняет действие лекарства). Среди ИАПФ есть средства, образующие с активным центром этого фермента как относительно слабую (каптоприл), так и прочную (рамиприл, периндоприл, лизиноприл) связь [4]. Так, константа ингибирования АПФ у рамиприла в 47 раз больше,

Таблица 3. Побочные эффекты и симптомы передозировки ингибиторов АПФ

Препарат	Возможное побочное действие	Симптомы передозировки
Каптоприл	Кашель, импотенция, синдром Стивенса–Джонсона	↓АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА
Эналаприл	Кашель, синдром Стивенса–Джонсона	↓АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА
Периндоприл	Кашель, повышение уровня креатинина, импотенция, синдром Стивенса–Джонсона	↓АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА, смерть
Лизиноприл	Кашель, синдром Стивенса–Джонсона	↓АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА
Фозиноприл	Кашель, повышение уровня креатинина, синдром Стивенса–Джонсона, фотосенсибилизация	↓АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА
Квинаприл	Кашель, повышение уровня креатинина, синдром Стивенса–Джонсона, фотосенсибилизация, импотенция	↓АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА
Трандолаприл	Кашель, повышение уровня креатинина, синдром Стивенса–Джонсона, фотосенсибилизация, импотенция	↓АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА
Рамиприл	Кашель, синдром Стивенса–Джонсона	↓АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА
Моэксиприл	Кашель, импотенция, синдром Стивенса–Джонсона, отеки, гинекомастия	↓АД, ОИМ, ОНМК, ТЭЛА

Примечания: АД – артериальное давление, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

чем у каптоприла, и в 7 раз больше, чем у эналаприла, что может влиять на продолжительность действия [4]. Опасность однократного приема препарата, действующего менее суток, в том, что, принимая лекарство утром после пробуждения, больной остается без защиты в предутреннее время (самое опасное для развития сердечно-сосудистых осложнений) следующего дня. Чем лучше фармакокинетика (однократный прием и независимость от приема пищи), тем более удобен для больного препарат, тем выше приверженность к лечению [4]. Часто бывает трудно отличить биологические изменения при старении от патологических процессов, обусловленных возрастом. При анализе симптомов заболеваний у лиц пожилого возраста и при оценке состояния сердечно-сосудистой системы необходимо учитывать большое количество анатомических и физиологических изменений, возникающих в течение жизни. Целый ряд физиологических изменений, обусловленных возрастом, также может нарушать функцию сердечно-сосудистой системы и влиять на характер проводимого лечения. Почечная клубочковая фильтрация снижается примерно на 1% в год у лиц старше 40 лет, так же как канальцевая реабсорбция и секреция. Возрастные особенности функции почек приводят к изменению метаболизма лекарств, удлинению периода полужизни препаратов, экскреция которых осуществляется преимущественно почками. Нарушения моторной функции ЖКТ и процессов всасывания приводят наряду со снижением общего содержания воды в организме к изменениям распределения лекарств у больных в пожилом возрасте. На эффективность антигипертензивных препаратов в пожилом возрасте влияют следующие факторы: наличие сочетанных заболеваний, изменение секреторной и моторной функций желудка (повышение pH, снижение скорости опорожнения и активной абсорбции), снижение активности печеночных ферментов, снижение уровня сывороточного альбумина, снижение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), почечного клиренса, снижение активности β_1 -адренорецепторов. Печень – основное место биотрансформации неактивных ИАПФ в активные диацидные метаболиты. Поэтому тяжелые заболевания печени могут оказывать существенное влияние на фармакокинетику неактивных ингибиторов. Например, у больных с циррозом печени максимальная концентрация квиноприла уменьшается на 70%.

При циррозе печени наиболее безопасны гидрофильные ИАПФ (лизиноприл), метаболизм которых не происходит в печени. По данным ЦНИИГ за три года (1999–2001) в гепатологических отделениях было обследовано и пролечено 1200 больных циррозом печени, среди них гипертоническая болезнь I–III стадии встречалась в 18,4% случаев. Учитывая выявленный процент встречаемости сочетанной патологии (практически у каждого пятого больного с циррозом печени имелась АГ), авторы провели исследование, целью которого явилось изучение антигипертензивной эффективности ИАПФ эналаприла и лизиноприла на основании их фармакокинетических особенностей. Обследовано 80 больных в возрасте от 61 до 78 лет, имеющих АГ I и II степени по критериям ВОЗ 1999 г. Среди пациентов было 35 мужчин, 45 женщин (56,6%). Длительность АГ составила $10,7 \pm 4,2$ года.

Все больные были разделены на две группы в зависимости от получаемого препарата: I группа (40 больных) получала эна-

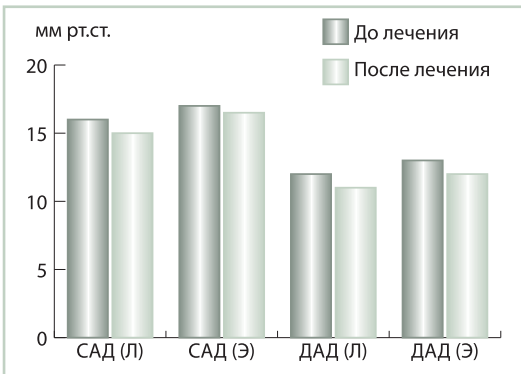


Рис. 1. Динамика вариабельности систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления на фоне лечения лизиноприлом (Л) и эналаприлом (Э)

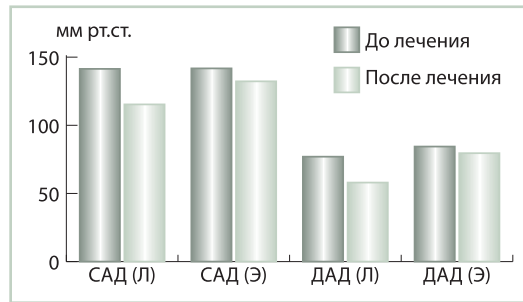


Рис. 2. Динамика систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления на фоне лечения лизиноприлом (Л) и эналаприлом (Э)

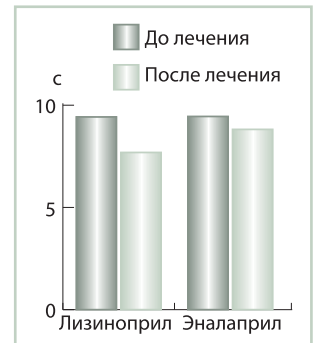


Рис. 3. Динамика продолжительности ишемии миокарда на фоне лечения лизиноприлом и эналаприлом

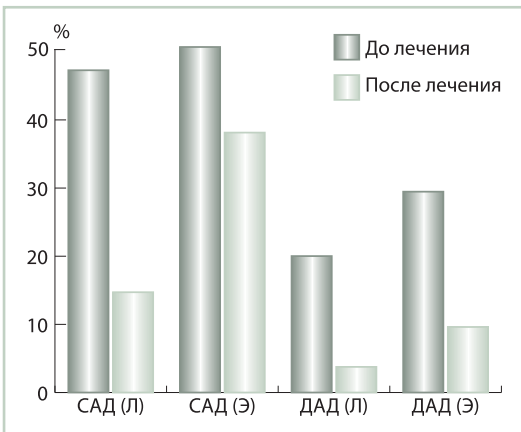


Рис. 4. Динамика индекса времени на фоне лечения лизиноприлом (Л) и эналаприлом (Э)

Таблица 4. Изменение параметров фармакокинетики на фоне приема эналаприла и лизиноприла у больных с сочетанной патологией (подгруппы Ia, IIa) и у больных артериальной гипертензией (подгруппы Ib и IIb) ($M \pm m$)

Показатель	Эналаприл		Лизиноприл	
	Подгруппа Ia (n=6)	Подгруппа Ib (n=5)	Подгруппа IIa (n=6)	Подгруппа IIb (n=6)
AUC, нг ч/мл	212,0±10,2	260,0±11,4*	563,0±85,1	499,1±62,5
С _{max} , нг/мл	37,4±4,1	57,9±5,6*	42,2±4,3	46,2±6,0
T _{max} , ч	5,34±0,9	3,25±0,8*	6,8±0,5	6,2±0,7
MRT, ч	7,85±1,8	4,5±0,7*	11,3±0,6	11,2±0,8

Примечание: * – $p < 0,05$.

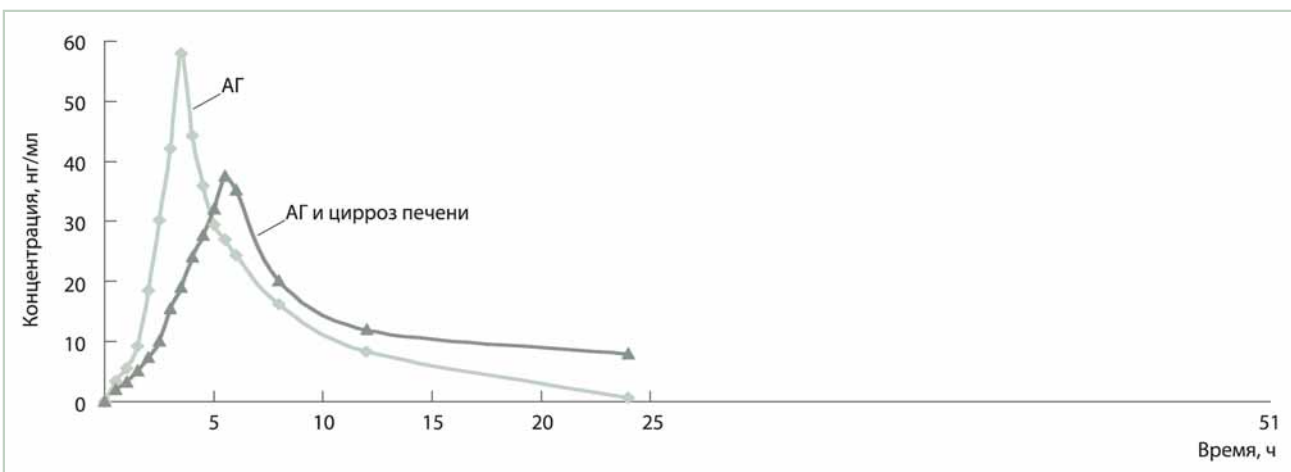


Рис. 5. Фармакокинетика эналаприла у больных с сочетанной патологией (подгруппа Ia) и артериальной гипертензией (подгруппа Ib)

лаприл, II группа (40 больных) – лизиноприл. Каждая группа была разделена на подгруппы (по 20 больных): Ia и IIa – больные АГ I и II степени и поражением печени (цирроз печени), Ib и IIb – больные АГ I и II степени без поражения печени. Цирроз печени у пациентов компенсированный, без клинических и лаборатор-

ных признаков почечной недостаточности (креатинин сыворотки крови – $65,4 \pm 10,3$ ммоль/л).

Наряду с общеклиническими методами обследования, клиническим и биохимическим анализом крови всем больным до и после лечения проводилось суточное мониторирование АД

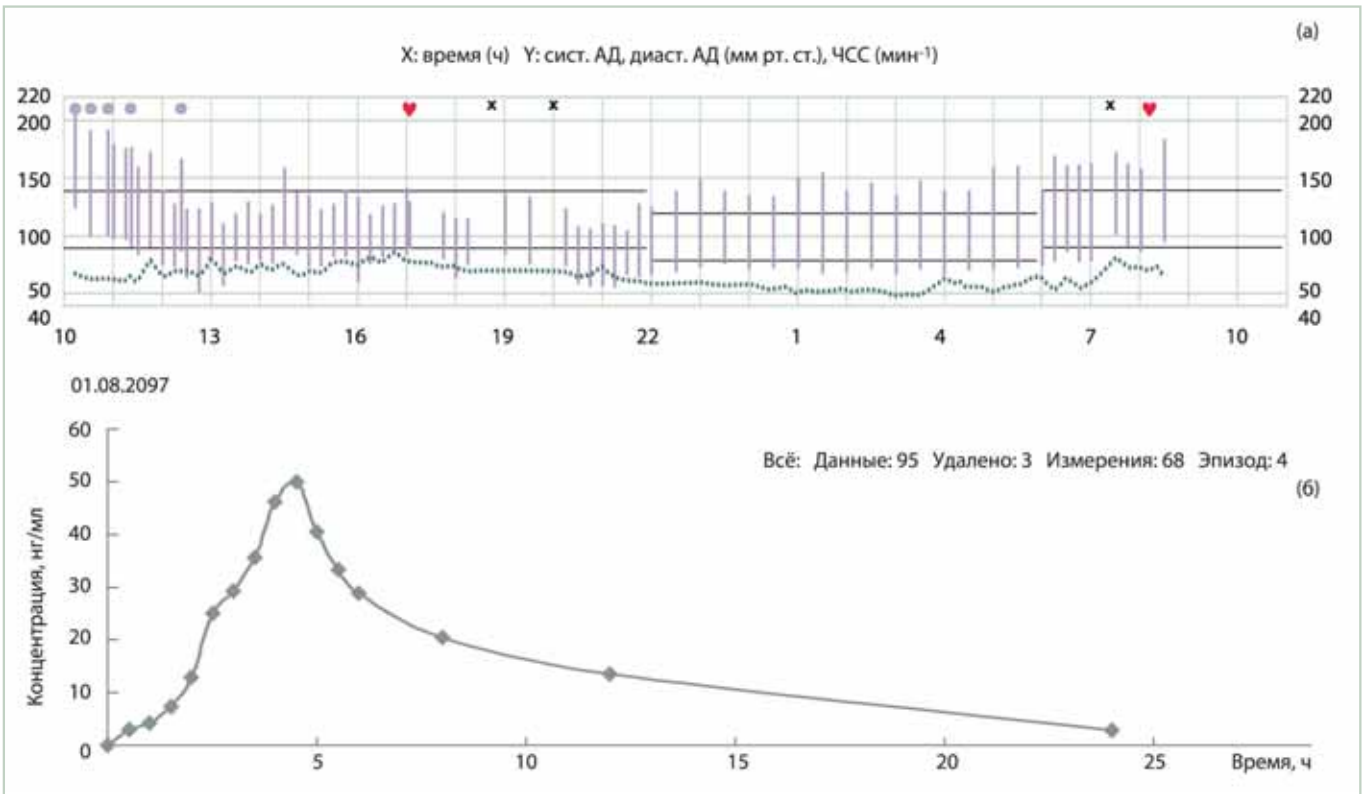


Рис. 6. Данные АД-моделирования (а) и фармакокинетическая кривая (б) больной М. с циррозом печени при приеме 10 мг эналаприла

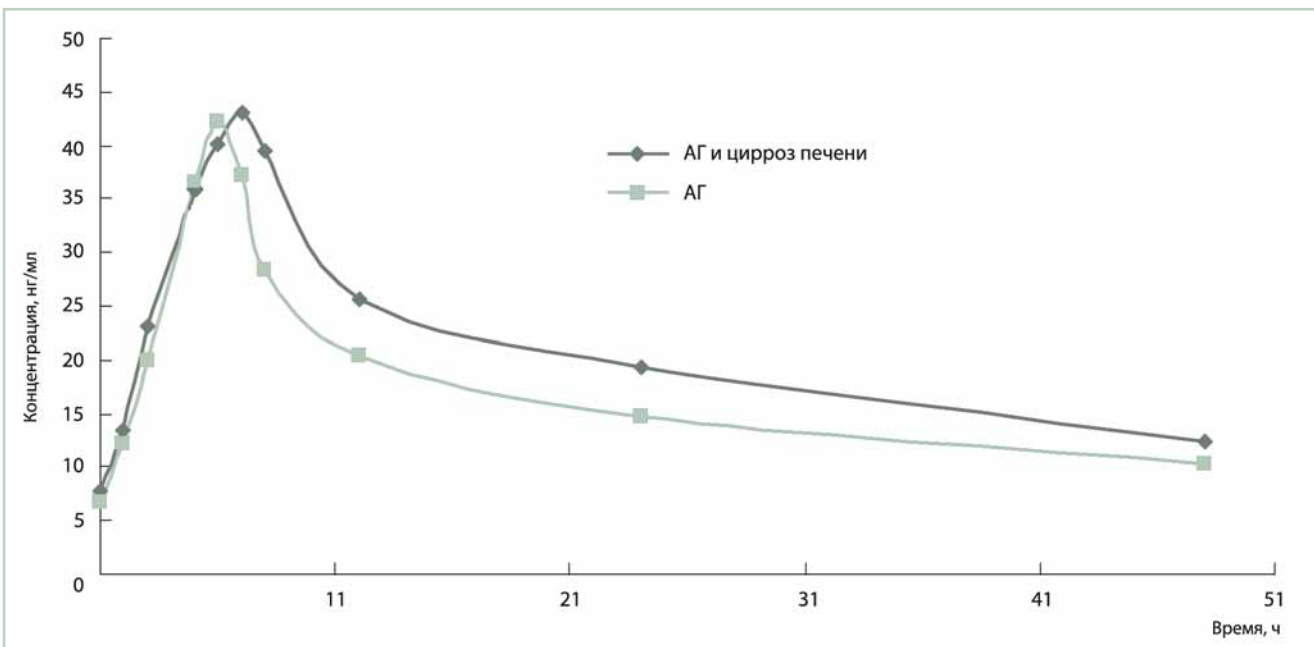


Рис. 7. Фармакокинетика лизиноприла у больных подгрупп IIa и IIб

и ЭКГ (Cardio Tens, Венгрия). Начальная доза эналаприла и лизиноприла была 10 мг, при необходимости проводилась коррекция дозы каждые 2 недели. Общий курс лечения составил 6 месяцев. Оценивались также показатели фармакокинетики, которые

включали в себя: площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) – площадь фигуры, ограниченная фармакокинетической кривой и осями координат; C_{max} – максимальная концентрация препарата в сыворотке крови; T_{max} – время достижения макси-

мальной концентрации (ч) и MRT – среднее время удержания препарата (ч).

Изучение фармакокинетики эналаприла проводили у 11 больных (из подгруппы Ia – 6 больных, из Ib – 5 больных) и лизиноприла у 13 больных (6 и 7 больных соответственно) после однократного приема препаратов в дозе 10 мг.

Определение концентраций в сыворотке крови осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Динамика показателей суточного АД и ЭКГ-мониторирования на фоне лечения эналаприлом (Э) и лизиноприлом (Л) в подгруппах больных с сочетанной патологией (АГ и цирроз печени) представлена на рисунках 1–4.

Полученные результаты (снижение АД, вариабельности САД и ДАД, индекса времени и продолжительности эпизодов ишемии) отражают недостаточный (хотя и не достоверный) гипотензивный эффект у больных с сочетанной патологией на фоне приема эналаприла. В таблице 4 отражены изменения фармакокинетических параметров на фоне приема эналаприла: снижение AUC, C_{max} и повышение T_{max} и MRT у больных с циррозом печени по сравнению с больными подгруппы Ib. Показатели фармакокинетики после приема лизиноприла в подгруппах достоверно не различаются. Таким образом, цирроз печени меняет фармакокинетику эналаприла и не влияет на фармакокинетические параметры лизиноприла. Как видно из рисунка 5, концентрация эналаприла была снижена у больных с циррозом печени, достигла максимума к 6-му часу и составила 38 нг/мл. У больных без патологии печени максимум концентрации препарата наблюдался к 4-му часу и составил 60 нг/мл.

Приводим также пример недостаточной гипотензивной эффективности у больной М., 68 лет, на фоне приема эналаприла (рис. 6).

Другая картина наблюдалась у больных, принимавших лизиноприл, который является активным лекарством, его метаболизм не проходит в печени.

На рисунке 7 отражены кривые концентрации лизиноприла у больных подгрупп Ia и Ib. Представленные результаты практически не отличаются в двух группах.

Эффективность лизиноприла оценивалась более чем в 50 различных исследованиях, в которых участвовали 30 000 пациентов. Наиболее крупные из них: SAMPLE, STOP-Hypertension 2, CALM, APHN.

В заключение следует отметить, что, назначая гипотензивные препараты больным АГ старшего возраста, врач должен учитывать состояние других органов и систем, в первую очередь – функцию почек и печени. При терапии эналаприлом вследствие недостаточного образования его активного метаболита (эналаприлата) для достижения терапевтического эффекта у больных с сопутствующей патологией печени необходимо увеличивать его суточную дозу.

Лизиноприл представляет собой активное вещество, а не пролекарство, не подвергается биотрансформации в печени, является препаратом выбора у пациентов с циррозом печени и не требует коррекции дозы.

Литература

1. Арабидзе Г.Г. // Рус. мед. журн. – 1999. – Т. 7, №15 (97). – С. 702.
2. Борисов И.А. Патология почек у лиц пожилого и старческого возраста: дис. ... д. мед. н. – М., 1990. – 340 с.
3. Гогин Е.Е. // Клини. фармакол. и тер. – 1998. – Т. 7, №3. – С. 13.
4. Джанашия П.Х. и др. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. – М., 1998. – С. 38.
5. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. – СПб., 1995. – С. 243–253.
6. Преображенский Д.В. и др. // Consilium Medicum. – 2000. – Т. 2, №3. – С. 99.
7. РЛС Энциклопедия лекарств. Изд. 10, перераб., доп. / Под ред. М.Д. Машковского. – М., 2002. – 1438 с.
8. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. // Кардиология. – 1998. – №5. – С. 80.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. – М., 1999.
10. Сура В.В., Гордеев А.В. // Кремлевская медицина. – 1999. – №1. – С. 60.
11. Alderman C. // Ann. Pharmacother. – 1996. – Vol. 30. – P. 55.
12. Chrysant S.G. et al. // Arch. Intern. Med. – 1983. – Vol. 143, №3. – P. 437.
13. Dahlof B., Hansson L. // J. Hypertens. – 1992. – Vol. 10. – P. 1513.
14. Fotino S., Sporn S. // Arch. Intern. Med. – 1983. – Vol. 143, №6. – P. 1252.
15. Oren S. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1991. – Vol. 17. – P. 1183.
16. Schmieler P.E. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1994. – Vol. 24 (Suppl. 2). – P. S55.
17. Tazek F.T. et al. // J. Hypertens. – 1995. – Vol. 13 (Suppl. 3). – P. S11.
18. Toto R.D. et al. // Am. J. Hypertension. – 1993. – №6. – P. 50.
19. Wagstaff A.J. et al. // Drugs. – 1996. – Vol. 51. – P. 777.