

# СНИЖЕНИЕ СУММАРНОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В СВЕТЕ НОВЫХ ЕВРОПЕЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

М.Н. Мамедов, Н.А. Чепурина, З.Н. Токарева, А.А. Евдокимова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

## Снижение суммарного сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией: роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в свете новых Европейских рекомендаций

М.Н. Мамедов, Н.А. Чепурина, З.Н. Токарева, А.А. Евдокимова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

В обновленных Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии концепция суммарного сердечно-сосудистого риска занимает важное место в определении тактики лечения. Выбор антигипертензивной терапии основан на мета-анализе крупных клинических исследований с твердыми конечными точками. Рекомендуется применение пяти классов антигипертензивных препаратов в виде монотерапии и в комбинации. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) по-прежнему занимают важное место в лечении артериальной гипертензии в сочетании с факторами риска и ассоциированными заболеваниями. Эналаприл является одним из широко применяемых ингибиторов АПФ, эффективность которого была доказана в проспективных клинических исследованиях. У пациентов с высоким риском монотерапия Энамом (эналаприл, Д-р Редди'с) способствует снижению артериального давления и позитивным метаболическим изменениям, что приводит к достоверному уменьшению прогнозируемого риска сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, высокий сердечно-сосудистый риск, эналаприл.

**РФК 2007;3:72-76**

## Reduction of cumulative cardiovascular risk in patients with arterial hypertension: the role of angiotensin converting enzyme inhibitors according to the new European recommendations

M.N. Mamedov, N.A. Chepurina, Z.N. Tokareva, A.A. Evdokimova

State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

Conception of total cardio-vascular risk plays important role in defining tactics of arterial hypertension therapy according to the new European recommendations. Choice of antihypertensive therapy is based on meta-analysis of large clinical studies with hard end points. It is recommended to use five classes of antihypertensive drugs in mono- and combined therapy. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors keep important place in the therapy of arterial hypertension accompanying with risk factors and associated diseases. Enalapril is one of the widely used ACE inhibitors, its efficiency was proved in prospective clinical studies. In high risk patients monotherapy with Enam (enalapril, Dr. Reddy's) decreases blood pressure and leads to positive metabolic changes. This results in significant risk reduction of cardio-vascular complications.

**Key words:** arterial hypertension, high cardio-vascular risk, enalapril.

**Rational Pharmacother. Card. 2007;3:72-76**

## Основные положения новых рекомендаций Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов

В июне 2007 г. в Милане на 17-й конференции Европейского общества гипертензии были представлены новые рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ). Сессия с обсуждением основных ее положений стала наиболее ярким событием конференции [1].

На протяжении последних десятилетий в Европе и в других странах мира врачи руководствовались рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Международного общества гипертензии. В советский период в нашей стране применялся модифицированный вариант этих рекомендаций [2]. В 2003 г. были опубликованы первые объединенные рекомендации Европейских обществ кардиологов и гипертензии. Разработку именно Европейских рекомендаций по гипертензии эксперты объясняют тем, что на этом континенте течение АГ у взрослого населения имеет некоторые особенности, равно как и диагностические возможности и подходы к лечению. В разработке этих рекомендаций широко использовались данные доказательной медицины, внедрение которых позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых заболева-

ний (ССЗ) на популяционном уровне.

На первый взгляд, новые рекомендации по лечению артериальной гипертензии принципиально не отличаются от предыдущих. У многих врачей возникает вопрос: чем обусловлен пересмотр рекомендаций и что нового произошло за 4 года? Безусловно, в стратегическом плане в диагностике и лечении артериальной гипертензии революционные изменения не наблюдаются. Однако за этот период получены результаты широкомасштабных исследований по комплексной оценке риска развития ССЗ и изучению эффективности медикаментозной коррекции с использованием различных гипотензивных препаратов, что должно найти отражение в алгоритмах выявления и лечения этого социально значимого заболевания.

На наш взгляд, некоторые моменты обновленных рекомендаций заслуживают особого внимания, поскольку имеют практическое значение для широкого применения.

Длительное время повышенный уровень систолического артериального давления (АД) считался важным фактором риска ССЗ, особенно у пожилых, однако мета-анализ более 60 работ с участием 1 млн человек в европейской популяции показал, что систолическое и диастолическое АД являются независимыми фактора-

ми риска и одинаково предшествуют смерти, обусловленной сердечно-сосудистыми осложнениями. У лиц среднего и пожилого возраста пульсовое АД является строгим предиктором ССЗ и причиной поражения органов-мишеней, что необходимо учитывать при определении тактики лечения.

Классификация уровня АД не изменилась. В отличие от Американских рекомендаций (JNC 7), в которых нормальное и высокое нормальное АД объединены в термин "прегипертония", в Европейских рекомендациях эти категории имеют отдельную градацию. Эксперты объясняют это тем, что в том же американском Фремингемском исследовании пациенты с высоким нормальным АД имели больший риск развития ССЗ, чем лица с нормальным АД. Более того, стратегия терапевтического подхода к этим двум категориям (например, у пожилых пациентов с АД 120/80 мм рт. ст. без осложнений и с наличием диабета или инсульта) должна быть различная.

Концепция суммарного сердечно-сосудистого риска в новых рекомендациях занимает важное место. Примечательно, что этот вопрос поставлен на первое место в определении и классификации АГ. Оценка суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений имеет большое значение в реальной клинической практике. По данным отдела метаболических нарушений ГНИЦ ПМ, только в 10% случаев пациенты с АГ имеют повышенные цифры АД без сочетания с другими факторами риска; в остальных случаях встречается сочетание 2-х и более факторов риска [3]. В совокупности сочетание различных факторов риска определяет отдаленный прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений у конкретного индивидуума. В европейских странах, включая Россию, широко применяется одна из систем оценки суммарного сердечно-сосудистого риска - SCORE. По этой таблице пациенты распределяются на 4 категории риска: низкий, средний, высокий и очень высокий. Несмотря на некоторые ограничения этой системы, оценка риска по таблице SCORE имеет явные преимущества для разработки тактики лечения на индивидуальном уровне (первичная профилактика). В отличие от европейских стран в России эта концепция часто имеет только теоретическое значение.

В разделе «Диагностические аспекты АГ» приводится классификация АД согласно методу его измерения. Например, при суточном мониторинге АД нормальными значениями дневного АД являются 130-135/85 мм рт.ст., ночного - 120/70 мм рт. ст. Цифры домашнего измерения АД имеют меньшее значение по сравнению с офисным измерением (130-135/85 мм рт. ст.).

Новым в рекомендациях по гипертонии является раздел, посвященный клиническим исследованиям с твердыми конечными точками. Исследования распределены на следующие категории: плацебоконтролируемые, различные степени снижения АД, сравне-

ние различных гипотензивных препаратов и влияние на органы-мишени. В частности, по данным плацебоконтролируемых исследований, долгосрочная гипотензивная терапия достоверно снижает риск ССЗ, тогда как общая смертность снижается в меньшей степени. Сердечно-сосудистый риск снижается пропорционально вне зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности. При этом снижение риска смертельного и несмертельного инсульта примерно в 2 раза больше (около 30-40%) по сравнению с риском коронарных событий (20%). С целью выявления преимуществ различных гипотензивных препаратов в тех или иных случаях были проведены десятки крупных клинических исследований. Например, в мета-анализе с участием 68 000 пациентов было продемонстрировано, что при одинаковом снижении АД терапия антагонистами кальция сопоставима с обычной терапией (диуретики и бета-блокаторы) в плане снижения общей смертности и сердечно-сосудистых событий, тогда как риск развития инсульта выражен в меньшей степени. В сравнительных исследованиях с участием 26 000 пациентов при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов кальция было показано, что обе группы препаратов примерно одинаково снижают частоту сердечно-сосудистых событий и смертность, тогда как на фоне применения антагонистов кальция снижение вероятности инсульта оказалось больше. В то же время риск развития сердечной недостаточности в большей степени снижается при длительном применении иАПФ.

В 5 крупных исследованиях была изучена эффективность новой группы препаратов – антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА). В исследовании LIFE было показано, что риск инфаркта миокарда одинаково снижается в группах лечения АРА и бета-блокаторами, тогда как риск инсульта снижается на 25% больше в группе лечения АРА. В исследовании VALUE продемонстрировано, что антагонисты кальция достоверно больше снижают риск развития инфаркта миокарда, а АРА уменьшают риск сердечной недостаточности. Большой интерес вызывает точка зрения экспертов в оценке сравнительного эффекта иАПФ и АРА, хотя подобные исследования малочисленны. При сердечной недостаточности и у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе не выявлено статистических различий между двумя группами в плане развития инсульта, крупных сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности [4]. Суммируя результаты сравнительных исследований, можно предполагать, что при одинаковом снижении уровня АД различия по частоте развития сердечно-сосудистых инцидентов составляют 5-10%, что и определяет преимущества назначения различных гипотензивных препаратов в тех или иных случаях.

В обновленных рекомендациях дан четкий ответ на вопрос, в каких случаях необходимо начинать медикаментозную гипотензивную терапию. Наряду со степенью АГ определяющими обстоятельствами для подбора медикаментозной коррекции являются уровень суммарного сердечно-сосудистого риска, наличие факторов риска и сопутствующих заболеваний. Пациентам с АГ 2 и 3 степени показана немедленная медикаментозная терапия. У пациентов с АГ I степени (в некоторых случаях также с высоким нормальным АД) наличие 3-х факторов риска, или диабета, или диагностированных ССЗ является показанием для назначения лекарственной терапии в сочетании с изменением образа жизни.

Анализ спектра применения различных гипотензивных препаратов показывает, что по сравнению с предыдущими рекомендациями произошли некоторые изменения в показаниях для определенных классов гипотензивных препаратов. В первую очередь, необходимо подчеркнуть, что агонисты имидазолиновых рецепторов и альфа-блокаторы не вошли в список основных гипотензивных препаратов, поскольку отсутствуют убедительные данные по их влиянию на конечные точки. Для тиазидных диуретиков и антагонистов кальция дигидропиридинового ряда представлено отдельное показание – применение у чернокожих. Впервые в число показаний для назначения антагонистов кальция дигидропиридинового ряда вошла гипертрофия левого желудочка.

Определенные изменения произошли в плане рекомендуемых комбинаций гипотензивных препаратов. Так, комбинация бета-блокаторов и тиазидных диуретиков не считается рациональной из-за увеличения риска метаболических нарушений. Более того, в связи с ограниченным применением альфа-блокаторов комбинации их с другими гипотензивными препаратами не входят в число рекомендуемых.

### Изменились ли взгляды на применение ингибиторов АПФ?

В обновленных Европейских рекомендациях иАПФ входят в число 5-и классов основных гипотензивных препаратов. По-прежнему иАПФ имеют широкий спектр показаний: сердечная недостаточность, левожелудочковая дисфункция, состояние после инфаркта миокарда, нефропатия, в том числе диабетическая, гипертрофия левого желудочка, каротидный атеросклероз, протеинурия/микроальбуминурия, мерцательная аритмия и метаболический синдром. Как видно, иАПФ могут применяться на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Широкий спектр показаний обусловлен, в первую очередь, наличием достаточного количества клинических исследований, в которых доказано снижение частоты различных сердечно-сосудистых осложнений при применении препаратов этого класса. В этих исследованиях была показана эффективность

иАПФ как при монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами [4]. Комбинации иАПФ с тиазидными диуретиками, антагонистами кальция считаются наиболее оптимальными.

### Мета-анализ клинических исследований с применением эналаприла в первичной и вторичной профилактике ССЗ

За последние 20 лет проведены десятки крупных исследований с применением различных иАПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл, фозиноприл, периндоприл и лизиноприл) с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из первых и хорошо изученных иАПФ является эналаприл. Еще в 1987 г. были опубликованы результаты исследования CONSENSUS, которое входит в число первых исследований с твердыми конечными точками. В этом исследовании оценивалось улучшение прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. В течение 3,5 лет смертность, обусловленная сердечно-сосудистыми осложнениями, снизилась на 30% [5]. Спустя 5 лет результаты исследования SOLVD свидетельствовали о том, что применение эналаприла при бессимптомной дисфункции левого желудочка приводило к статистически значимому снижению суммарного показателя смертности и частоты развития хронической сердечной недостаточности по сравнению с плацебо [6]. Ретроспективный анализ этого исследования показал, что при дисфункции ЛЖ эналаприл в 4 раза снижал частоту мерцательной аритмии (5,4% эналаприл против 24% плацебо,  $p < 0,0001$ ) [7]. Представляет большой интерес применение эналаприла в сравнении с тиазидным мочегонным – гидрохлортиазидом - у пожилых пациентов с АГ (65-84 лет). На момент включения в исследование среднее значение систолического АД у пациентов было не менее 160 мм рт. ст. (или среднее диастолическое АД не менее 90 мм рт. ст.), и в течение предшествующих 6 мес не регистрировались обострения ССЗ. Через 5 лет снижение АД в этих группах оказалось одинаковым – 26/12 мм рт. ст. Достоверные различия между группами по частоте развития первого коронарного события не выявлены, однако в группе эналаприла частота развития инфаркта миокарда была достоверно ниже. Эффективность эналаприла оказалась более выраженной у мужчин, так как первые события сердечно-сосудистых осложнений у них были на 17% реже, чем в группе женщин [4, 8].

Роль эналаприла в снижении сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертонией была изучена в 5-летнем сравнительном исследовании ABCD, включавшем 470 больных сахарным диабетом 2 типа. На фоне терапии эналаприлом число смертельных и несмертельных случаев инфаркта миокарда было в 5 раз меньше по срав-

нению с терапией антагонистом кальция нисолдипином [9]. Таким образом, с точки зрения доказательной медицины иАПФ эналаприл статистически более значимо снижает риск развития коронарных событий.

На российском рынке эналаприл – один из широко применяемых иАПФ, что способствует появлению рекордного числа генериков по сравнению не только с другими иАПФ, но и гипотензивными препаратами в целом. В справочнике «Видаль» 2007г. присутствуют 14 генериков эналаприла. Применение генериков характерно не только для России и стран Восточной Европы; в фарминдустрии развитых стран доля генериков достигает 70% от общего числа используемых лекарственных препаратов. В последние годы генерики стали объектом дискуссии среди клиницистов и фармакологов, основным тезисом которой является то, что определение биоэквивалентности (необходимое фармакокинетическое исследование для регистрации) у здоровых добровольцев еще не гарантирует клиническую эквивалентность между оригинальным препаратом и генериком [10]. С этой точки зрения, перенос доказанных свойств одного препарата на другой той же группы абсолютно не обоснован. Для оценки клинической эквивалентности генериков необходимо проведение сравнительных исследований с участием нескольких клинических центров.

Энам (эналаприл компании «Д-р Редди'с») – один из первых генериков эналаприла, который успешно применяется в клинической практике на протяжении 15 лет. В сравнительном перекрестном рандомизированном исследовании, проведенном С.Ю. Марцевичем и соавторами, показано, что у больных мягкой и умеренной АГ Энам имеет сопоставимый гипотензивный эффект с оригинальным препаратом - Ренитеком. При этом, лечение Энамом оказалось экономически более выгодным [10]. В отечественной литературе опубликованы результаты многочисленных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности Энама. Было показано, что его применение приводит к улучшению эндотелиальной функции у пациентов с артериальной гипертензией в разных возрастных группах (суточная доза 5-20 мг, продолжительность наблюдения 3 мес), достоверному снижению воспалительных маркеров и улучшению параметров системы свертывания крови у лиц с гипертонической болезнью (суточная доза 10-40 мг, продолжительность наблюдения 6 мес), регрессу гипертрофии левого желудочка (суточная доза 10-20 мг, продолжительность наблюдения 6 мес), улучшению функционального класса хронической сердечной недостаточности, повышению фракции выброса левого желудочка, снижению конечного систолического и диастолического объемов у пожилых пациентов с ХСН (суточная доза 2,5-10 мг, продолжительность наблюдения 12 мес) [10-15].

## Динамика сердечно-сосудистого риска при монотерапии препаратом Энам: новые возможности в оценке системных эффектов

Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний является залогом снижения сердечно-сосудистой смертности. Актуальность проблемы заключается в том, что только у 39% лиц с наличием факторов риска, в частности АГ 1-2 степени, выявляется низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск, тогда как у большинства пациентов имеется высокий и очень высокий (35 и 25% соответственно) риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет [3]. Для успешного предотвращения риска развития сосудистых событий необходима коррекция основных факторов риска на индивидуальном уровне. Применение европейской шкалы SCORE позволяет оценивать не только исходный уровень риска, но и отслеживать эффективность проводимой терапии.

В отделе метаболических нарушений ГНИЦ ПМ проведено исследование по оценке динамики суммарного сердечно-сосудистого риска на фоне терапии Энамом 20 мг в сутки у пациентов с наличием 3-х и более факторов риска. В исследование был включен 41 больной (20 мужчин и 21 женщина) в возрасте 40-65 лет. Исходно у пациентов была диагностирована артериальная гипертензия 1-2 степени, ожирение I степени, гиперлипидемия; 17% из них курили. Всем пациентам был проведен тест толерантности к глюкозе, в ходе которого у 60% был выявлен преддиабет и у 12% сахарный диабет 2 типа (см. таблицу). Расчет исходного суммарного сердечно-сосудистого риска с учетом дополнительных факторов риска (гипертриглицеридемия, ожирение, нарушение углеводного обмена) показал, что его среднее значение составляет  $13 \pm 2\%$ . Всем пациентам был назначен Энам в суточной дозе 20 мг.

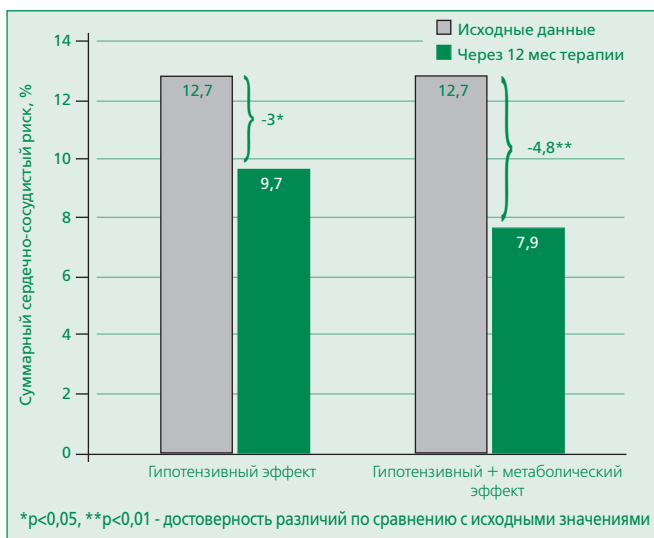
На фоне 12-недельной терапии было отмечено достоверное снижение систолического АД на 13% и диастолического АД на 9%. Целевые уровни АД достигнуты у 65% пациентов с высоким риском. Кроме того, были отмечены позитивные метаболические сдвиги, а именно – уровни глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки снизились на 8 и 15% соответственно, что сочеталось с уменьшением уровня триглицеридов на 25% и увеличением ХС ЛПВП на 12%. С учетом гипотензивного эффекта Энама было показано, что абсолютный суммарный сердечно-сосудистый риск снижается на 3% или на 19% от исходного уровня (см. рисунок). При учете положительных метаболических эффектов этот показатель риска снижается в среднем на 4,8% или на 35% от исходного уровня. Другими словами, дополнительные метаболические эффекты способствуют снижению абсолютного суммарного сердечно-сосудистого риска на 1,8%. Применение концепции оценки



Клинико-биохимические параметры у пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском на фоне 12-недельной монотерапии Энамом

Показатель	Исходные данные	Через 12 нед терапии	p
Систолическое АД, мм рт ст	159±3	138±5	<0,001
Диастолическое АД, мм рт ст	97±1	88±2	<0,01
Частота сердечных сокращений, уд/мин	74±2	75±3	нд
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32±1	33±1	нд
Общий холестерин, ммоль/л	7,8±0,5	7,5±0,4	нд
Триглицериды, ммоль/л	3,8±0,5	2,7±0,3	<0,05
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	0,96±0,1	1,1±0,07	нд
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,6±0,2	5,1±0,4	нд
Глюкоза после теста толерантности к глюкозе, ммоль/л	8,5±0,5	7,2±0,2	<0,05

нд – недостоверные изменения



### Динамика абсолютного суммарного сердечно-сосудистого риска (по таблице SCORE) на фоне монотерапии Энамом

суммарного риска до и после гипотензивной терапии позволяет оценивать системные эффекты Энама в совокупности.

### Литература

- 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Чазов Е.И., Чазова И.Е., редакторы. Руководство по артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика; 2005.
- Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Артериальная гипертензия в клинической практике врача: современная стратегия диагностики и лечения. Качество жизни. Медицина 2005;3 (10): 10-16.
- Valensi P. All in one. *Monde Moderne*; 2004.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- Jong P., Yusuf S., Rousseau M., et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-8.
- Wing L.M., Reid C.M., Ryan P., et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348(7):583-92.
- Гиляревский С.Р. Двадцать лет спустя: эналаприл остается "золотым стандартом" лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Трудный пациент*. 2006;4(1):7-10.

### Заключение

Таким образом, в обновленных Европейских рекомендациях иАПФ названы одним из 5 важнейших классов гипотензивных препаратов. Наличие обширной доказательной базы является серьезным аргументом к широкому применению иАПФ на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. Эналаприл – один из первых представителей иАПФ, являющийся препаратом выбора для применения как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с факторами риска и ассоциированными заболеваниями.

Концепция суммарного сердечно-сосудистого риска позволяет не только прогнозировать возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, но и оценить эффективность профилактических мероприятий. У пациентов с высоким риском монотерапия препаратом Энам способствует снижению АД и улучшению метаболических показателей, что приводит к достоверному уменьшению прогнозируемого риска сердечно-сосудистых осложнений.

- Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R., et al. The effect of nisoldipine as been compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
- Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Кутишенко Н.П., и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Кардиоваск тер профилакт* 2003;(3):35-41.
- Мамедов М.Н. Выбор антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом: клиническая эффективность Энама. *Новые лекарственные препараты* 2005;(5):53-59.
- Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., и др. Изучение клинической эквивалентности двух препаратов эналаприла у больных артериальной гипертензией. *РКЖ* 2003;(5):68-71.
- Кательнищкая Л.И., Хаишева Л.А., Плещачев С.А. Влияние эналаприла на функцию эндотелия у больных артериальной гипертензией в разных возрастных группах. *РКЖ* 2005;(6):71-6.
- Моисеева О.М., Беркович О.А., Виллевалде С.В., Емельянов И.В. Влияние терапии эналаприлом на развитие тромботических и воспалительных изменений при гипертонической болезни. *РКЖ* 2005;(4):76-80.
- Якусевич В.В., Можейко М.Е., Галимская Л.Ю., и др. Эффективность и безопасность эналаприла при лечении больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. *КВТП* 2002;(2):23-7.