

УДК 615.015:616.12-008.331.1

ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.М. Пырочкин, В.А. Снежицкий, Е.В. Мирончик, П.Л. Зарецкий
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Этот обзор посвящен взаимодействию лекарств при лечении артериальной гипертензии на примере ингибиторов АПФ. Указываются преимущества препаратов, не вступающих в метаболические взаимодействия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы АПФ, метаболизм, взаимодействие лекарств.

This review is dedicated to drug interaction in the treatment of arterial hypertension as exemplified by ACE inhibitors. The advantages of the drugs which do not enter in to metabolic interactions are specified.

Keywords: arterial hypertension, ACE inhibitors, metabolism, drug interaction.

Современная медицина не может базироваться на эмпирических схемах лекарственной терапии. При лечении конкретного больного лечащему врачу необходимо решать ряд задач: выбрать конкретный препарат из имеющихся аналогов; подобрать схему лечения с учетом возрастных и других особенностей пациентов; учесть возможность взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами и средствами народной медицины; предупредить пациента о возможности развития побочных эффектов лекарственной терапии; объяснить пациенту необходимость выбора данной терапии и важность соблюдения врачебных рекомендаций, а также возможность или невозможность замены лекарственного препарата на аналогичный.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний. Повышение АД сопряжено со значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Основная цель лечения больных АГ заключается не только в снижении и стабилизации артериального давления (АД), но и в увеличении выживаемости и улучшении качества жизни за счет устранения клинической симптоматики и предотвращения развития побочных эффектов терапии. Однако существуют проблемы в лечении АГ. Монотерапия не у всех больных с АГ позволяет достигать целевой уровень АД. Полная доза препарата, назначаемая при снижении эффекта от средних доз, вызывает появление побочных действий, что также не способствует следованию рекомендациям врача. В связи с этим, представляется достаточно перспективным использование одновременно двух (а иногда и трех) гипотензивных препаратов. Но это, в свою очередь, увеличивает риск взаимодействия лекарственных средств, особенно при нерациональном их использовании, что повышает возможность развития побочных эффектов.

Определенные сложности в лечении АГ создают увеличение продолжительности жизни, т.е. по-

старение населения. Закономерно, что по мере старения возникают структурные и функциональные изменения со стороны органов и систем, снижаются адаптационные возможности организма. Чаще всего у пациентов старше 60 лет имеет место 4-5 заболеваний различного генеза. Старение характеризуется полиморбидностью, трудностью разграничения физиологических и патологических изменений в органах и тканях, нарушением фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств. Проблема полиморбидности зачастую требует назначения комбинированной медикаментозной терапии – применения нескольких медикаментозных препаратов с различными механизмами действия. По данным литературы, полипрагмазия встречается у пациентов старше 65 лет в 73% случаев. Обладая различными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, лекарственные средства вступают во взаимодействие между собой в организме. При этом одни препараты могут повлиять на эффект и проявления побочных действий других. Врач, используя в своей практике различные препараты, и зная основные их свойства, может предположить характер взаимодействия двух препаратов. Но весьма трудно представить, как будут в организме взаимодействовать 3, 4 и 5 препаратов, будет осуществляться их метаболизм. Прием двух препаратов вызывает лекарственные взаимодействия у 6% пациентов, 5 – у 50% больных [2]. Такие непрогнозируемые взаимодействия лекарств снижают эффективность лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ. Проблеме взаимодействия лекарственных средств, особенностям фармакокинетики ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ) посвящен данный обзор.

В современной кардиологии используются различные группы лекарственных препаратов. К ним относят ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), антикоагулянты, антиагреганты, диуретики, нитраты, сердечные

гликозиды, антиритмики и т.д.

В течение двух десятилетий при лечении артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности широко используют особый класс лекарственных препаратов – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ) [6]. В настоящее время этот класс препаратов широко применяется для лечения инфаркта миокарда и диабетической нефропатии [7].

На сегодняшний день при огромном количестве ингибиторов АПФ очень трудно определиться с выбором препарата. Для того, чтобы решить, какому из ингибиторов АПФ отдать предпочтение, необходимо проследить путь от места всасывания препарата до места выведения его из организма.

Почему нас так интересует фармакокинетика? Знание фармакокинетики лекарственных средств (ЛС) дает врачу возможность осуществить индивидуальный подбор лекарственной терапии больному, исходя из особенностей функции его организма, а также позволяет предвидеть появление нежелательных эффектов и помогает выбрать оптимальный режим дозирования при данном пути введения, чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию лекарственного вещества в области рецептора. Врачу в условиях ограниченности времени на прием пациента зачастую трудно учесть все аспекты взаимодействия лекарственных препаратов, их фармакокинетические особенности, хотя это является обязательным условием повышения безопасности проводимой терапии.

Под взаимодействием ЛС понимают изменение действия одного препарата под влиянием другого. Чаще это приводит к появлению побочных реакций, иногда это бывает клинически выгодным. Препарат, который вызывает взаимодействие, называют препаратом-индуктором, а препарат, действие которого изменяется – объектом взаимодействия. Иногда при взаимодействии ЛС могут изменяться эффекты обоих препаратов. Есть лекарственные препараты, которые склонны провоцировать взаимодействия. К ним относятся препараты, которые активно связываются с белками и вытесняют препарат-объект из комплекса с этими белками (ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды и др.) [2].

Мы все знаем фармакокинетическую классификацию ингибиторов АПФ (L. Opie), согласно которой они разделяются на три основных класса (таблица 1) [5].

Давайте проанализируем, как ведут себя в организме препараты второго и третьего классов. Нас будут интересовать такие параметры, как связывание препаратов с белками плазмы и их последующий метаболизм.

Альбумины являются универсальной транспортной системой ЛС и эндогенных веществ. В структуре транспортного белка имеются 4 связывающих участка (таблица 2):

Таблица 1 – Фармакокинетическая классификация ингибиторов АПФ

Класс I	Липофильные лекарства: каптоприл, алацеприл, фентиаприл
Класс II	Липофильные пролекарства:
Подкласс IIА	- препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки: эналаприл, беназеприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл
Подкласс IIВ	- препараты, активные метаболиты которых имеют два основных пути элиминации: моксиприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл
Класс III	Гидрофильные лекарства: лизиноприл

Таблица 2 – Лекарственные вещества, взаимодействующие с различными участками сывороточного альбумина

Билирубин-связывающий участок	Варфарин-связывающий участок	Индол-связывающий участок
Альдостерон	Билигност	Диазепам
Бромсульфалеин	Бромсульфалеин	Ибупрофен
Варфарин	Варфарин	Индометацин
Гидрокортизон	Кортизол	Оксазепам
Дезоксикортикостерон	Клофибрат	Производные пенициллина
Йодипамид	Производные гомопиримидазола	L – тироксин
Кортикостерон	Тестостерон	Хлордиазепоксид
Сульфаниламиды	Эндографин	Флубипрофен
Эстрадиол		

1. Участок, связывающий жирные кислоты.
2. Билирубин – связывающий участок.
3. Варфарин – связывающий участок.
4. Индол – связывающий участок.

Участок, связывающий жирные кислоты, в меньшей степени участвует в транспорте ЛС, а большинство из них распределяется между тремя оставшимися участками. В таблице 2 представлен ряд примеров связывания препаратов с различными участками альбумина. Так, например, варфарин связывается не только с варфарин-связывающим, но и билирубин-связывающим участком, а это характерно для многих препаратов.

Известно, что терапевтический эффект препаратов, связывающихся с белками плазмы, реализуется за счет свободной фракции. ЛС и эндогенные субстраты конкурируют за связь с одним и тем же участком, что приводит к увеличению их свободной фракции и повышению токсичности. Это явление имеет место как при высоких дозах препаратов, так и при недостаточном количестве альбумина. Факторами, определяющими степень связывания ЛС с белками крови, являются:

1. Химическая структура лекарственного вещества.
2. Концентрация лекарственного вещества (ограниченная емкость транспортных систем).
3. Концентрация альбумина.
4. Наличие других ЛВ, взаимодействующих с альбуминами (возможность вытеснения из связи с альбумином и изменение эффекта, а также развитие нежелательных эффектов).

5. Наличие веществ эндогенного происхождения, которые могут вытеснять ЛВ из связи с альбуминами (в первую очередь, жирные кислоты и билирубин).

Следовательно, свободная и связанная фракции ЛС находятся в состоянии динамического равновесия. Степень связывания с белками плазмы влияет на объем распределения ЛС и скорость наступления терапевтического эффекта.

Основные фармакокинетические параметры ингибиторов АПФ по связи с белками плазмы выглядят следующим образом: эналаприл – 50%, фозиноприл – 95%, периндоприл – 20%, каптоприл – 30%, лизиноприл – 5-10%.

При назначении лекарственных препаратов необходимо учитывать возможные причины гипоальбуминемии:

1. Снижение синтеза альбумина (недостаточное питание; нарушение всасывания; заболевания печени).

2. Увеличение объема распределения альбумина (избыточная гидратация; повышенная проницаемость капилляров; беременность).

3. Увеличение выведения или метаболизма альбумина (нефротический синдром; энтеропатии, сопровождающиеся потерей белка; ожоги; катаболические состояния (травма, лихорадка, сепсис)).

Следовательно, уже на этапе транспорта ЛС очень много факторов, которые могут повлиять на их эффективность и безопасность.

Если дозы ЛС мы еще можем отрегулировать, то можем ли мы повлиять на концентрацию альбумина у наших пациентов? Практически в настоящее время нет проблемы недостаточного питания, но огромный процент пациентов придерживаются неразумных диет, периодических «лечебных» голодовок, а в итоге мы получаем меньшую, в сравнении с нормой, концентрацию белка, увеличение свободной фракции и количества побочных эффектов. В эту группу можно еще добавить пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта и печени.

Таким образом, на этапе транспорта очень много факторов может повлиять на эффективность и безопасность препаратов, в частности, ингибиторов АПФ второго класса. Чем больше степень связывания, тем меньше свободного препарата находится в плазме крови, и тем меньше вызываемый им терапевтический эффект, т.к. связанный с белком-переносчиком препарат не может взаимодействовать с эффекторными системами (рецепторами), т.е. он выполняет роль депо. И здесь хотелось бы отметить, что диротон не требует связывания с белками плазмы для транспортирования.

Многие лекарственные средства могут стать объектом взаимодействия. Это те препараты, у которых высокая зависимость эффекта от дозы, когда незначительное изменение дозы сопровождается

существенным изменением терапевтического действия и приводит к токсическому действию. К ним относятся антикоагулянты, гипотензивные препараты, сердечные гликозиды. Различают несколько видов взаимодействия лекарственных средств – фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое. Фармацевтическое взаимодействие – это физико-химическое взаимодействие препарата с раствором для внутривенных вливаний или препаратов в одном растворе. Такие взаимодействия приводят к потере активности препарата-объекта. Чтобы избежать подобных реакций, желательно вводить в/венно препараты по одному.

Большое значение имеет фармакокинетика – процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения. Фармакокинетика трех активных ингибиторов АПФ неодинакова [5]. В то время как липофильный каптоприл частично метаболизируется в печени с образованием метаболитов, часть из которых обладает биологической активностью, гидрофильные ингибиторы АПФ типа лизиноприла (диротона) не метаболизируются в организме и выводятся почками в неизменном виде.

Печень – основное место биотрансформации неактивных ингибиторов АПФ в активные диацидные метаболиты, поэтому тяжелые заболевания печени могут оказывать существенное влияние на фармакокинетику неактивных ингибиторов АПФ. Например, максимальная концентрация квинаприла у больных циррозом печени уменьшается на 70% [10]. Теоретически при заболеваниях печени наиболее безопасны гидрофильные ингибиторы АПФ типа лизиноприла и церонаприла, которые не метаболизируются в печени.

С физиологической точки зрения, процессы биотрансформации основаны на том, что по своей природе большинство ЛС являются ксенобиотиками, которые характеризуются чрезвычайно разнообразной структурной вариабельностью. Одним словом, любой препарат, который подвергается пресистемному метаболизму, воспринимается организмом как чужеродное вещество и должен быть метаболизирован и выведен из организма. Создание пролекарств есть не что иное, как способ избежать влияния метаболических процессов на действующее начало ЛС. Примеры биотрансформации мы видим в таблице 3.

Таблица 3 – Примеры биотрансформации лекарственных средств в активные метаболиты

Исходное ЛВ	Метаболит
Аллопуринол	Алоксантин
Фенилбутазон	Оксифенилбутазон
Диазепам	Нордiazепам, Оксазепам
Рамиприл	Рамиприлат
Фенацетин	Ацетаминофен (Парацетамол)
Эналаприл	Эналаприлат
Хинаприл (Квинаприл)	Хинаприлат
Фозиноприл	Фозиноприлат

Но так уж ли безобидным является этот процесс и должны ли мы его игнорировать? Дело в том, что многие ксенобиотики могут существенно менять активность ферментов не только для самих себя, но и для других ЛС. В этом случае скорость метаболизма соответствующих ЛС изменяется. Нелекарственными индукторами являются кофеин, этанол, пищевые добавки. Корвалол, бесконтрольно принимаемый многими пациентами, содержит 2 мощных индуктора (этанол+фенобарбитал) в 1 флаконе.

Концентрация любого ксенобиотика не имеет значения для извращения метаболических процессов самого себя и других веществ, а в результате может быть получено токсическое соединение. Емкость систем, выводящих метаболиты ксенобиотиков, ограничена. Поэтому при избыточном поступлении ксенобиотиков в организм возможна ситуация, когда ксенобиотики избыточно захватываются гепатоцитами, а продукты метаболизма не успевают выводиться и накапливаются в клетках, приводя к их токсическому перерождению. Клинически это проявляется как токсический гепатит [2].

Необходимо отметить, что, помимо ЛС, гепатоциты постоянно метаболизируют ксенобиотики, поступающие из воздуха, воды, пищи. Поэтому большинство инструкций на лекарственные препараты указывают на необходимость контролировать функцию печени во время терапии. Схема пресистемного метаболизма представлена на рис. 1.

Учитывая вышеизложенное, преимущество имеют готовые ЛС, такие как ингибитор АПФ – диротон, которые не подвергаются метаболизму и, минуя печень, сразу воздействуют на точку приложения.

Наибольшее клиническое значение имеет взаимодействие препарата во время метаболизма в печени. Такое взаимодействие наблюдается, если метаболизм препарата-объекта ингибируется либо ускоряется другим препаратом.

Основным процессом метаболизма является окисление, зависимое от присутствия НАДФН + и гемсодержащего белка – цитохрома Р 450 (СУРs). Всего идентифицировано более 50 человеческих СУРs, из которых только несколько (СУР1А2,

СУР2С9, СУР2С19, СУР2D6, СУР2Е1, СУР3А4) ответственны за метаболизм большинства препаратов. СУР3А4 является одним из самых важных, т.к. с его участием трансформируется, по крайней мере, частично около 60% окисляемых веществ. Хотя активность СУР3А4 широко варьирует, он не подвержен генетическому полиморфизму. Расположение СУР3А4 на апикальных энтероцитах тонкой кишки и гепатоцитах облегчает выполнение им важной роли метаболизма препаратов, предшествующего попаданию вещества в системный кровоток, что известно как пресистемный метаболизм.

На рисунке 2 приведены основные изоформы цитохрома Р450, и некоторые примеры препаратов, которые метаболизируются с их помощью, а также некоторые ингибиторы метаболизма. Но надо обратить внимание на перекрестную субстратную специфичность, пересечение кружков, которыми представлены ферменты. Лекарственные вещества способны как повышать, так и понижать активность микросомальных ферментов. При низкой скорости метаболизма лекарственных веществ основным ферментом может наблюдаться его перекрестная утилизация другим ферментом, что в ряде случаев приводит к появлению токсических соединений. Если больному одновременно назначается несколько лекарственных веществ, метаболизирующихся с участием цитохрома Р450, то вероятность токсических осложнений лекарственной терапии возрастает. При этом степень возрастания вероятности развития токсической реакции зависит от способности лекарственных веществ взаимодействовать с цитохромом Р450. В таблице 4 приведено распределение ЛС по их способности взаимодействовать с цитохромом Р450.

Следует отметить, что лизиноприл на уровне печени не взаимодействует с цитохромом Р450.

Взаимодействие ЛС на уровне печеночного метаболизма может быть связано с изменением не только активности ферментов печени, но и пече-



Рисунок 1 - Схема пресистемного метаболизма

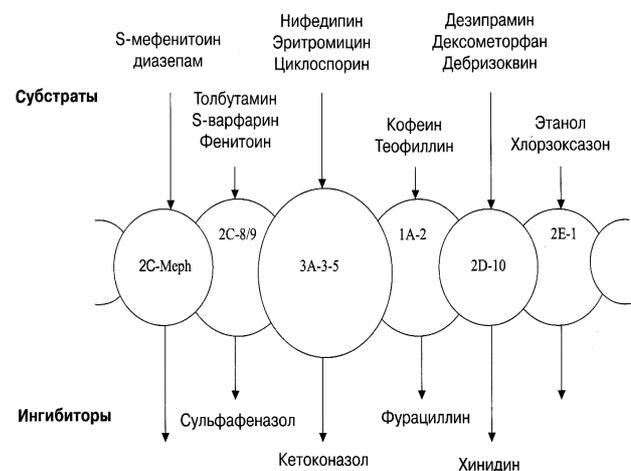


Рисунок 2 - Изоформы цитохрома Р450 (пересечения кружков означают перекрестную субстратную специфичность)

Таблица 4 – Классификация лекарственных веществ по их способности взаимодействовать с цитохромом P450

Класс	Примеры	Результаты взаимодействия
Необратимое взаимодействие	Астемизол, эритромицин, бензодиазепины, варфарин, сердечные гликозиды, цефалоспорины	Резкое снижение метаболизма препаратов в печени, повышение риска развития токсических осложнений
Обратимое взаимодействие	Вальпроевая кислота, кларитромицин, теофиллин, эстрогены	Возможно замедление метаболизма препаратов, риск развития токсических осложнений
Нет взаимодействия с C450	Азитромицин, лизиноприл, соли лития	На уровне печени взаимодействия отсутствуют

ночного кровотока. Особенно это касается препаратов с высоким уровнем пресистемного метаболизма (метопролол, большинство ингибиторов АПФ). Замедление печеночного кровотока, например, при сердечной недостаточности или под влиянием β -адреноблокаторов, ухудшает метаболизм указанных препаратов. В этом отношении из ингибиторов АПФ предпочтителен диротон.

При неэффективности одних систем метаболизма могут использоваться другие, альтернативные пути превращения лекарственных средств. В частности, в почках, помимо выделения ЛС, могут наблюдаться процессы их метаболизма. В тканях почек обнаружены СР450 и другие ферменты. Как правило, эти ферменты не играют существенной роли в метаболизме ЛВ, т.к. на них приходится не более 10% активности, по сравнению с печенью. Путем почечной экскреции удаляются преимущественно гидрофильные ЛС или их метаболиты, т.к. они хорошо растворяются в воде. Однако в результате процессов внутрипочечного метаболизма могут образовываться нефротоксические соединения. Если больному назначить несколько препаратов, метаболизирующихся с участием СР450, то вероятность развития токсических осложнений лекарственной терапии возрастает в несколько раз.

Как показывают данные социологических исследований, большинство пожилых пациентов предпочитают заниматься самолечением. Обычно лица пожилого возраста не только сами выбирают препараты, но и отменяют ЛС, назначенные врачом. Однако большинство врачей также допускают ошибки по отношению к пожилым пациентам, назначая терапию без учета возрастных особенностей и препаратов, которые самостоятельно применяют пациенты. В таблице 5 приведены основные факторы, осложняющие терапию у лиц пожилого возраста.

У лиц пожилого возраста выявлены особенности фармакокинетики. В таблице 6 представлены факторы, влияющие на основные фармакокинетические параметры. Изменение фармакокинетики ЛС потенциально повышает риск развития побочных эффектов фармакотерапии даже при исполь-

Таблица 5 – Основные факторы, осложняющие терапию у лиц пожилого возраста

Факторы, приводящие к токсическим осложнениям терапии	Факторы, повышающие риск развития нежелательных реакций
Самолечение	Одновременный прием нескольких ЛВ
Несоблюдение режима приема ЛВ (слишком частый прием или пропуск приема)	Низкий комплаенс Бесконтрольный прием ОТС-препаратов
Одновременный прием нескольких ЛВ	Изменение метаболизма ЛВ
Врачебные ошибки	Изменение эффектов ЛВ
Лекарственные взаимодействия	Врачебные ошибки
Возрастные особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛВ	

Таблица 6 – Особенности фармакокинетики у лиц пожилого возраста

Процесс	Характер изменения
Всасывание	Уменьшение образования соляной кислоты в желудке, снижение скорости опорожнения моторики ЖКТ, кровотока в мезентериальных сосудах, поверхности всасывания
Распределение	Уменьшение водной массы тела, мышечной ткани и увеличение жировой ткани, изменение тканевой перфузии
Связывание белками	Уменьшение содержания альбумина в плазме крови, увеличение содержания α_1 -кислого гликопротеина
Метаболизм	Уменьшение массы печени, печеночного кровотока, метаболической активности
Экскреция	Уменьшение степени клубочковой фильтрации и канальцевой секреции

зовании средних терапевтических доз ЛС [3].

У лиц пожилого возраста наблюдается замедление биотрансформации ЛС из-за атрофии паренхимы печени, уменьшения количества активных гепатоцитов, снижения активности микросомальных ферментов и извращения метаболизма. В пожилом возрасте снижается пресистемный метаболизм у ряда ЛС, которые выводятся из печени с высокой скоростью. Это способствует тому, что для достижения терапевтического эффекта и проявления токсичности может быть достаточно уже низких доз. Подобные изменения фармакокинетики у лиц пожилого возраста и данные таблицы 6 наглядно демонстрируют преимущества применения диротона у пожилых пациентов, в сравнении с другими ингибиторами АПФ.

Ритмические процессы характерны для любых живых организмов. По мнению ряда авторов, прекращение биоритмов означает прекращение жизни [1, 4]. Влияние циркадных ритмов на фармакокинетику, в первую очередь, опосредованное через гормональные системы организма, связано с влиянием на метаболизм и выведение лекарственных препаратов (рис. 3).

Такие заболевания, как бронхиальная астма, артериальная гипертензия и связанный с ними риск развития осложнений имеют выраженный циркадный характер течения.



Рисунок 3 - Циркадные особенности фармакокинетики

Очевидно, что при назначении фармакотерапии необходимо учитывать наличие биоритмов, т.к. это повышает эффективность лечения заболевания. Сравнивая ингибиторы АПФ II и III классов, следует отметить, что терапевтическая активность диуретона в наименьшей степени зависит от циркадных изменений фармакокинетики, так как он не связывается с альбумином плазмы и не подвергается метаболизму.

Все алкогольные напитки, а также ряд лекарственных препаратов, в качестве одного из активных компонентов содержащие этиловый спирт или этанол, вступают в фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия с большим числом лекарственных препаратов. Эти взаимодействия не только снижают эффективность проводимой терапии, но и повышают вероятность развития побочных эффектов. В ряде случаев этиловый спирт принципиально несовместим с ЛС.

Видимо, с уменьшением активности ферментов печени связана неэффективность применения большинства ингибиторов АПФ у лиц с хроническим алкоголизмом. Как видно, все ингибиторы АПФ, кроме лизиноприла и каптоприла, поступают в организм человека в неактивной форме и активируются при прохождении через печень. У лиц с

алкогольным поражением печени отмечено нарушение активации ингибиторов АПФ [8]. Так как обычно у этих пациентов имеется вторичная артериальная гипертензия, то для их лечения препаратом выбора является лизиноприл [9]. Кроме того, биотрансформация этанола может подвергаться модуляции под влиянием ЛС. В результате подобного взаимодействия алкоголя с ЛС повышается возможность развития интоксикаций и побочных эффектов.

Таким образом, следует отметить, что в лечении пациентов необходимо использовать лекарственные средства, не вступающие в метаболические взаимодействия, что обеспечивает безопасность комбинированной терапии.

Литература

1. Агаджанян, Н. А. Биологические ритмы / Н. А. Агаджанян. – Москва: Изд. Москва, 1967. – 186 с.
2. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакокинетика / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. – Москва: Литера, 2005. – 286 с.
3. Гериатрические аспекты внутренних болезней / А. С. Мелентьев [и др.]; под общ. ред. А. С. Мелентьева. – Москва: Изд. Москва, 1991. – 225 с.
4. Романов, Ю. А. Проблемы хронобиологии / Ю. А. Романов. – Москва: Изд. Москва, 1989. – 175 с.
5. О современной классификации ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента // Б. А. Сидоренко [и др.] // Кардиология. – 1998. – № 6. – С. 82 – 85.
6. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертонической болезни / Б. А. Сидоренко [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 74 – 82.
7. Силивончик, Н. Н. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на печень / Н. Н. Силивончик // Здоровоохранение. – 2006. – № 11. – С. 62 – 64.
8. Gill, M. A. Alcoholic liver disease / M. A. Gill, W. R. Kirchain. – USA: Stanford, 1997. – 78 p.
9. Leonetti, G. Choosing the right ACE inhibitor. A guide to selection / G. Leonetti, C. Cuspodi // Drugs. – № 49. – P. 516 – 35.
10. Wadworth, A. N. A review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders / A. N. Wadworth, R. N. Brogden // Drugs. – 1991. – № 41. – Vol. 3. – P. 378 – 399.

Поступила 12.08.08