

Выбор антигипертензивного препарата с позиций рациональной фармакотерапии

Д.И.Трухан¹, Л.В.Тарасова²

¹ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России;

²Медицинский факультет ФГБОУ ВПО Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова

Резюме. Артериальная гипертензия является одним из наиболее распространенных заболеваний. Однако эффективно лечатся лишь каждый 4–5-й пациент. В статье рассмотрен вопрос выбора антигипертензивного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Генерический препарат эналаприла Берлиприл® имеет близкое к оптимальному соотношение эффективности, безопасности и ценовой доступности, что позволяет использовать его в амбулаторно-поликлинической практике для эффективного лечения артериальной гипертензии и достижения целевого уровня артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рациональная фармакотерапия, генерик, эналаприл, Берлиприл®.

Select from the point antihypertensive drugs rational pharmacotherapy

D.I.Trukhan¹, L.V.Tarasova²

¹Omsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;

²Medical Faculty, I.N. Ulyanov Chuvash State University

Summary. Hypertension is one of the most common diseases. However, effectively treated only 4–5 each patient. In the article the question of the choice of antihypertensive drug from the standpoint of rational pharmacotherapy. Generic drug enalapril – Berlipril® is close to the optimal ratio of efficiency, safety and affordability, it can be used in outpatient practice for the effective treatment of hypertension and to achieve target blood pressure.

Key words: hypertension, rational pharmacotherapy, generic, enalapril, Berlipril®.

Сведения об авторах

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМА. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Тарасова Лариса Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВПО ЧГУ им. И.Н.Ульянова. E-mail: tlarisagast18@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых, являясь основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран. В Российской Федерации артериальная гипертензия (АГ) встречается у 1/3 взрослого населения и является одним из важнейших факторов риска (ФР) мозгового инсульта и ишемической болезни сердца.

Несмотря на усилия ученых, врачей и органов управления здравоохранением, АГ в РФ остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем [1, 2]. В динамике, по материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» [3, 4], распространенность АГ несколько увеличилась – с 39,5 до 40,8%. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла с 77,9 до 83,9–87,1%, увеличилось и число пациентов, принимающих антигипертензивные препараты (АГП), с 59,4 до 69,5% больных АГ. Однако сохраняется низким процент эффективного лечения АГ: соответственно 21,5 и 27,3% пациентов, при этом контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне лишь 23,2% пациентов.

Непосредственная цель антигипертензивной терапии – снизить АД до целевого уровня и изо дня в день поддерживать его на этом уровне, на протяжении 24 ч в сутки, не допуская при этом чрезмерного снижения АД на максимуме действия АГП и по возможности не ухудшая качества жизни больного.

Промежуточная цель заключается в предотвращении возникновения структурно-функциональных

изменений в органах-мишенях или в том, чтобы вызвать их обратное развитие:

- в сердце: уменьшить массу гипертрофированного миокарда левого желудочка и улучшить его диастолическую функцию;
- в почках: уменьшить экскрецию альбуминов с мочой и предотвратить прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации;
- в головном мозге: снизить нижний и верхний пределы ауторегуляции мозгового кровотока и замедлить развитие стенозирующих поражений вне- и внутричерепных артерий, снабжающих кровью головной мозг;
- в сетчатке глаз: предотвратить развитие гипертонической ретинопатии 3–4-й степени и связанного с ней ослабления зрения.

Конечная цель антигипертензивной терапии – предотвращение развития нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, сердечной и почечной недостаточности и в конечном итоге – улучшение отдаленного прогноза жизни.

Наиболее оптимальным и эффективным методом контроля АГ в амбулаторно-поликлинической практике является сочетание индивидуально подобранной постоянной медикаментозной терапии в сочетании с немедикаментозными методами лечения. Мероприятия по изменению образа жизни рекомендуются всем больным [1, 2, 5], в том числе получающим медикаментозную терапию, особенно при наличии ФР. Они позволяют:

- снизить АД (см. таблицу);
- уменьшить потребность в АГП и повысить их эффективность;

Влияние изменения образа жизни на снижение АД [6]	
Мера воздействия	Снижение АД
Снижение массы тела на каждые 10 кг	5–20 мм рт. ст.
Применение диеты	8–14 мм рт. ст.
Ограничение потребления соли	2–8 мм рт. ст.
Ограничение потребления алкоголя	2–4 мм рт. ст.
Физическая активность	4–9 мм рт. ст.

- благоприятно повлиять на имеющиеся ФР;
- осуществить первичную профилактику АГ у больных с высоким нормальным АД и имеющих ФР. Немедикаментозные методы включают в себя:
- отказ от курения;
- нормализацию массы тела (индекс массы тела менее 25 кг/м²);
- снижение потребления алкогольных напитков менее чем до 30 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин;
- увеличение физической нагрузки – регулярная аэробная (динамическая) физическая нагрузка по 30–40 мин не менее 4 раз в неделю;
- снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут;
- изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, увеличением в рационе калия, кальция (содержатся в овощах, фруктах, зерновых) и магния (содержится в молочных продуктах), а также уменьшением потребления животных жиров.

Несмотря на разнообразие и большой выбор современных АГП, проблема АГ не решена. Лекарственных препаратов много, но пациенты зачастую принимают их неправильно и/или непостоянно. Применение даже самого эффективного препарата или комбинации лекарственных средств при этом может не увенчаться успехом, если пациент не захочет регулярно принимать лекарство и четко выполнять все рекомендации врача, т.е. успех в достижении целевого АД во многом зависит от приверженности пациента лечению.

Важную роль играют правильный выбор препарата или комбинации препаратов не только на первоначальном этапе лечения, но и при длительном амбулаторном ведении пациента, а также безопасность и переносимость лечения. Препарат выбора должен не только быстро и ощутимо улучшить субъективное состояние больного (нормализовать АД, устранить клинические симптомы), но и обеспечить эффективную защиту органов-мишеней, улучшая тем самым прогноз пациента. Кроме того, очень важно, чтобы препарат был доступным по цене и удобным для приема. Пациент должен знать, что лечение АГ будет постоянным и длительным, соответственно, он должен быть уверен в безопасности лечения.

Выбор лекарственного препарата является одним из ключевых в сфере рациональной фармакотерапии и включает несколько последовательных этапов, которые проходит каждый врач при выборе терапии:

1. Выбор группы препаратов.
2. Выбор препарата внутри группы.
3. Выбор препарата с конкретным названием (оригинальный препарат или генерик).
4. Выбор конкретного генерика.
5. Выбор адекватного режима дозирования.

Под рациональной фармакотерапией, в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), понимается назначение пациентам лекарственных средств, соответствующих клинической ситуации, в дозах, отвечающих индивиду-

альным потребностям, на адекватный период времени и по наименьшей стоимости для пациентов и общества [7].

Вместе с тем именно в группе АГП и между разными представителями основных классов отмечается наиболее активное маркетинговое противостояние.

Наиболее обсуждаемым в последние десятилетия является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генериком, содержащими в своей основе одно и то же действующее вещество [8–14]. Драматично противоположные мнения по этому вопросу в сочетании с противоречиями мирового фармацевтического рынка, как и всей мировой экономики, позволяют считать эту дилемму если не вечной, то актуальной еще на протяжении достаточно длительного промежутка времени.

Оригинальный препарат – препарат, выпускающийся по оригинальной технологии, запатентованный компанией-разработчиком. Все крупные исследования, изучавшие влияние препарата на конечные точки, проводятся только с оригинальными препаратами. Термин «генерик» (дженерик) возник в 70-е годы XX в. В то время считалось, что препараты-аналоги надо называть родовым (генерическим) именем в отличие от оригинального лекарства, которое продавалось под специальным торговым наименованием. Это облегчало распознавание оригинального лекарства среди препаратов-аналогов.

Сегодня собственные торговые наименования имеют не только оригинальные препараты, но и генерики (брендированные генерики). Собственное название препарата – это один из способов для добросовестных производителей донести информацию о его эффективности, безопасности и качестве до врача, провизора, пациента. Недобросовестные производители не желают слышать о безопасности, эффективности и качестве продукции, поэтому активно лоббируют запрет на использование торговых названий лекарственных средств.

Генерик – копия оригинального препарата, которая выпускается на рынок по истечении срока патентной защиты и регистрируется на основании представления ограниченного досье. Генерик всегда дешевле оригинального препарата. Генерик должен обладать доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом, однако сравнительные клинические испытания оригинальных препаратов и генериков проводятся редко. С генериками редко проводятся исследования по изучению влияния на конечные точки.

В 1980-е годы мы лечили пациентов тем, что было в наших аптеках. Благодаря расширению российского фармацевтического рынка в середине 90-х годов мы стали отдавать предпочтение новым препаратам, но делали при этом оговорку: «желательно подешевле», помня о текущей экономической ситуации в стране. В начале века нынешнего у большинства врачей сформировалось мнение, что лучше лечить оригинальными препаратами. Однако все течет, все меняется, и фарминдустрия, как и другие отрасли экономики, не избежала влияния экономического кризиса. В результате влияния целого ряда факторов к началу второго десятилетия XXI в. препаратом выбора часто становится качественный генерик с доказанной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату [12, 14].

Вступивший в силу с 1 июля 2013 г. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 №1175н «Об утверждении

порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» предусматривает назначение и выписывание препарата по международному непатентованному наименованию (МНН), при его отсутствии – по групповому наименованию, а в случае отсутствия у препарата МНН или группового наименования – по торговому наименованию.

Однако МНН отнюдь не является критерием взаимозаменяемости лекарственных препаратов, которым сегодня уверенно пользуются составители нормативно-правовой базы, а также некоторые представители фармацевтического бизнеса. На сегодняшний день к общепринятым доказательствам эквивалентности лекарственных препаратов относятся:

- 1) сравнение фармацевтической эквивалентности (тесты на растворимость *in vitro*);
- 2) сравнение фармакокинетической эквивалентности (изучение биоэквивалентности на здоровых добровольцах);
- 3) сравнение терапевтической эквивалентности.

Фармацевтическая эквивалентность. При исследовании фармацевтической эквивалентности оценивается соответствие количественного и качественного состава, физико-химических свойств и лекарственной формы инновационному препарату по фармакопейным тестам и не оцениваются качество наполнителя, содержание токсических примесей, продукты деградации. При этом допускается отклонение в содержании действующего вещества до 5%.

Важным моментом, влияющим на качество препарата, является качество субстанции. Оно может быть невысоким вследствие изменения методов синтеза, приводящих к появлению токсичных примесей и продуктов деградации. Для выявления тонкостей в изменении синтеза необходима химико-аналитическая экспертиза субстанции. Стоимость субстанции составляет примерно 50% себестоимости производства генериков, поэтому производители часто закупают более дешевые субстанции.

Качество генериков во многом зависит от вспомогательных веществ (наполнителей), требования к которым должны быть такими же, как к активной субстанции. Любые изменения в составе вспомогательных веществ или оболочки лекарства могут существенно изменить качество препарата, его биодоступность, привести к токсическим или аллергическим явлениям.

Фармакокинетическая эквивалентность подразумевает одинаковую биодоступность оригинального и воспроизведенного препарата, т.е. одинаковую степень и скорость всасывания лекарственного вещества. Для определения биоэквивалентности сравнивается площадь под кривой «концентрация/время» (AUC). Однако существующие российские требования и регламент FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств, США) допускают различие по некоторым фармакокинетическим показателям до 20%. И различия между двумя генериками, фармакокинетически эквивалентными оригинальному препарату, таким образом, могут приближаться к 40%, что может объяснить, почему два препарата с одним МНН оказывают разный эффект у пациента.

Вместе с тем следует отметить, что биоэквивалентность не всегда гарантирует наличие клинической эквивалентности вследствие целого ряда причин:

биоэквивалентность изучают у здоровых добровольцев, фармакокинетика препарата у которых может сильно отличаться от таковой у больных, чаще изучаются только разовые дозы препаратов, не всегда есть возможность определять метаболиты, в том числе фармакологически активные, определяется только основное активное вещество, тогда как наполнители тоже могут влиять на эффективность и безопасность, не оценивается наличие посторонних примесей, критерии биоэквивалентности в определенной степени условны.

Терапевтическая эквивалентность означает, что два лекарства содержат один и тот же компонент в одинаковых количествах и производят одинаковый терапевтический эффект. К сожалению, факт терапевтической эквивалентности часто признается *a priori* на основании фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности. Сравнительные исследования с оригинальным препаратом единичны, чаще нерандомизированы, отсутствует стандарт допустимых отклонений в клинической эффективности и безопасности.

Административных требований к проведению таких исследований, как условия регистрации генерика, нет, однако рейтинг препаратов, доказавших свою терапевтическую эквивалентность инновационному лекарственному средству, бесспорно выше, чем у препаратов, регистрация которых осуществлена по двум первым стандартным параметрам. Вместе с тем представляется обоснованной точка зрения Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК; ныне Российское кардиологическое общество) о необходимости проведения для наиболее часто используемых генериков ограниченных, но строго спланированных научных испытаний [6, 8–14].

Понятие эквивалентности является одним из важнейших, но далеко не единственным критерием качества при сравнении генериков с оригинальными препаратами. Формальные требования для производства генериковых и оригинальных лекарственных препаратов должны быть сходными и соответствовать принципам и правилам надлежащей производственной практики – Good Manufacturing Practice (GMP).

GMP является общепризнанным международным стандартом, разработанным ВОЗ, который регламентирует процесс изготовления лекарств. GMP определяет параметры каждого производственного этапа – от материала, из которого сделан пол в цехе, до количества микроорганизмов на кубометр воздуха. Жесткие нормы служат одной непосредственной цели: обеспечить тотальный контроль качества лекарственных средств.

Целью генериков является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую [12, 14]. За 5 лет (2006–2010 гг.) продажа генерических лекарств на семи ключевых рынках мира возросла в объемном выражении на 46%.

Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов. Генериковая фармацевтическая ассоциация (GPhA) констатировала, что за последние 10 лет за счет генериков система здравоохранения

США сэкономила около 3/4 трлн дол. По итогам 2010 г. в США в десятке самых выписываемых рецептурных лекарств не было ни одного оригинального препарата. На генерики пришлось 78% рецептов, обработанных розничными аптеками, клиниками и госпиталями. Для сравнения, еще в 2006 г. доля генериков в США составляла 63% от выписанных рецептурных препаратов. Аналогичная ситуация сложилась и в Великобритании, где 4 из 5 назначаемых врачами лекарств относятся к генерикам.

При выборе генериков развитые страны обращают особенное внимание на гарантию их качества, безопасности и эффективности. Статья «Факты и мифы о лекарствах-генериках», опубликованная в 2009 г. на сайте FDA (www.fda.gov), в основном посвящена тому, что качественные генерики производятся по столь же высоким стандартам, что и оригинальные препараты.

Еще один актуальный вопрос возник в 1980-е годы: а все ли новые препараты являются инновационными? И оказалось, что далеко не все. Например, по данным исследования FDA, проанализировавшего 348 новых лекарств, созданных в 25 крупнейших фармацевтических компаниях США в 1981–1988 гг., оказалось, что лишь 3% (12 лекарств) внесли важный потенциальный вклад в современную фармакотерапию, еще 13% внесли скромный вклад, а остальные 84% лекарств внесли небольшой или не внесли никакого вклада. Не изменилась кардинально ситуация и в нынешнем веке – так, в 2010 г. ведущий мировой специалист по фармакоэкономике и рациональной фармакотерапии профессор Дональд Лайт отметил, что 85% широко рекламируемых новых медицинских препаратов малоэффективны, их побочные действия недостаточно изучены, поэтому они могут причинить серьезный вред из-за токсичности либо неправильной дозировки.

Начало XXI в. ознаменовалось двумя крупными провалами оригинальных лекарственных препаратов: церивастатина и рофеноксифа. В ходе широкого применения новых препаратов часто выявляются нежелательные реакции, которые отсутствовали в предрегистрационных исследованиях, не являются исключением и АГП [15].

Терапевт и кардиолог часто сталкиваются с информацией о том, что новый препарат «А» эффективнее снижает АД по сравнению с широко используемым им препаратом «В». Однако новый препарат «А» часто значительно дороже старого препарата «В». И возникает резонный вопрос: а какой будет приверженность пациента лечению новым препаратом «А» с учетом необходимости постоянного и длительного приема АГП? Любкой врач в своей практике сталкивается с разными схемами приема лекарственных препаратов, которые используют пациенты с целью экономии.

На сегодняшний день идеальный АГП должен соответствовать трем критериям: эффективность, безопасность и ценовая доступность для большинства пациентов. Именно оптимальное соотношение этих критериев позволит повысить процент эффективного лечения АГ и контроля АД на целевом уровне.

В международных и российских рекомендациях по АГ [1, 2, 5] отмечается, что все основные классы АГП (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, диуретики, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы) одинаково снижают АД. У каждого препарата есть доказанные эффекты и свои противопоказания в определенных клинических ситуациях.

ИАПФ продемонстрировали свою способность улучшать прогноз при ряде сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимость их назначения при наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваниях сегодня не вызывает сомнений. В многочисленных клинических исследованиях, а также в условиях реальной врачебной практики установлено позитивное влияние ИАПФ при АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете.

Эналаприл остается на сегодняшний день эталонным ИАПФ благодаря выгодным фармакологическим свойствам, хорошей переносимости и экономической доступности и по-прежнему пользуется заслуженным доверием как у врачей, так и у пациентов [16–18]. Сохраняет эналаприл свою актуальность и эффективность и в комбинированной терапии АГ [19–24].

Генерический препарат эналаприла Берлиприл® («BERLIN–CHEMIE/MENARINI GROUP», Германия) зарегистрирован в странах Евросоюза и производится в соответствии со стандартом GMP. Берлиприл® фармацевтически и фармакокинетически эквивалентен оригинальному препарату.

О высокой клинической эффективности препарата в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии АГ позволяют говорить результаты многочисленных исследований у пациентов с АГ и сопутствующей патологией, проведенных в РФ и Украине [25–33].

К основным показаниям препарата Берлиприл® наряду с АГ, в том числе и реноваскулярной, относятся хроническая сердечная недостаточность и профилактика развития клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомным нарушением функции левого желудочка.

На сегодняшний день препарат Берлиприл® имеет близкое к оптимальному соотношению эффективности, безопасности и ценовой доступности, что позволяет использовать его в амбулаторно-поликлинической практике для эффективного лечения АГ и достижения целевого уровня АД.

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 6 (Прил. 2).
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010. Системные гипертензии. 2010; 3: 6–26.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50.
4. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач. 2009; 12: 39–42.
5. Рекомендации Европейского общества по АГ, 2013 г. Электронный ресурс: <http://gipertonik.ru/recommendation-european-society> (дата обращения – 21.10.2013).
6. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. М., 2009.
7. Трухан Д.И., Викторова И.А. Артериальная гипертензия: Методическое пособие для практических врачей в рамках на-

- учно-исследовательской, образовательной, оздоровительной программы «ПЕРСПЕКТИВА». М.: Национальное Общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация», 2011.
8. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека*. 2003; 3: 103–4.
9. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. *Ремедиум*. 2003; 7–8: 4–9.
10. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. *Рус. мед. журн. Электронный ресурс*: http://rmj.ru/articles_5838.htm (дата обращения – 21.08.2013).
11. Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть. *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2006; 4: 41–6.
12. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справ. поликлин. врача*. 2012; 4: 32–6.
13. Трухан Д.И., Павлова Т.В., Викторова И.А. Оптимизация немедикаментозного и медикаментозного воздействия на патогенетические факторы развития и течения артериальной гипертензии в рамках новой научно-исследовательской образовательной оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА. *Справ. поликлин. врача*. 2012; 11: 18–22.
14. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справ. поликлин. врача*. 2013; 5: 21–6.
15. Новые ограничения и противопоказания к применению препаратов, содержащих алискирен. *Электронный ресурс*: http://www.rlsnet.ru/news_100061.htm (дата обращения – 21.10.2013).
16. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р. Роль эналаприла в дифференциальной диагностике и лечении различных форм низкорениновой артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2009; 4: 507–11.
17. Уранов В.Н. Вчера и сегодня ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: эналаприл остается в ряду препаратов сравнения и выбора. *Справ. поликлин. врача*. 2010; 3: 17–24.
18. Стрижаков Л. Прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью: роль эналаприла. *Врач*. 2012; 5: 57–60.
19. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия: когда эффективность и безопасность идут рука об руку. *Системные гипертензии*. 2009; 3: 25–7.
20. Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г. Влияние фиксированного комбинированного антигипертензивного препарата эналаприла с гидрохлортиазидом на толщину комплекса интима–медиа сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2009; 4: 39–44.
21. Остроумова О.Д., Стенура О.Б., Бондарец О.В. Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика: оптимизация эффективности и безопасности. *Системные гипертензии*. 2010; 3: 42–5.
22. Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Саргсян В.Д. Комбинированная терапия: ключ к успешному контролю артериальной гипертензии для практического врача. *Cons. Med*. 2011; 10: 32–6.
23. Галевич А.С. Фиксированные комбинации антигипертензивных средств. *Cons. Med*. 2011; 1: 24–7.
24. Таратухин Е.О. Терапия артериальной гипертензии блокатом кальциевых каналов и ингибитором АПФ. Преимущества комбинированной терапии. *Рос. кардиол. журн*. 2013; 3: 100–3.
25. Аметов А.С., Губина Е.В., Николаев О.Г. Эффективность Берлиприла у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом в сочетании с мягкой и умеренной артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления. *Терапевт. арх*. 1999; 8: 17–20.
26. Визирь В.А., Березин А.Е. Влияние Берлиприла на состояние кардиогемодинамики, нейрогуморальный статус и активность липидов у больных с симптоматической сердечной недостаточностью. *Укр. мед. журн*. 2002; 28: 88–92.
27. Коломиец В.В., Бобрышев К.А., Гринь В.К. Влияние Берлиприла на почечную гемодинамику при хронической сердечной недостаточности. *Укр. мед. журн*. 2002; 27: 121–5.
28. Кириченко А.А., Осипова М.В., Дмитриев А.А. Применение эналаприла у больных, находящихся на программном гемодиализе. *Справ. поликлин. врача*. 2007; 8: 16–20.
29. Морозова Т.Е., Стомакова С.А. Артериальная гипертензия и постменопауза. *Справ. поликлин. врача*. 2008; 1: 32–5.
30. Барышникова Г.А. Стартовая терапия артериальной гипертензии. *Справ. поликлин. врача*. 2009; 2: 21–5.
31. Корж А.Н., Краснокутский С.В. Оценка эффективности и безопасности препаратов Берлиприл® и Берлиприл® плюс у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике. *Справ. поликлин. врача*. 2012; 8: 18–23.
32. Джагани Н.А. Кардиопротективные и нефропротективные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Рус. мед. журн. Электронный ресурс*: http://rmj.ru/articles_4029.htm (дата обращения – 21.10.2013).
33. Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю., Токарева Т.А. Влияние антигипертензивной терапии на динамику цереброваскулярных расстройств. *Рус. мед. журн. Электронный ресурс*: http://rmj.ru/articles_4524.htm (дата обращения – 21.10.2013).