

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики эналаприла у лиц старческого возраста с артериальной гипертонией

В.В. Гребенникова¹, М.М. Петрова², О.П. Боброва³

ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ, Красноярск, Россия

¹Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, фармтехнологии и последипломного образования

²Кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО

³КГБУЗ «Красноярский краевой госпиталь для ветеранов войн»

Гребенникова В.В. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, фармтехнологии и последипломного образования ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ; Петрова М.М. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ, проректор по научной работе ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ; Боброва О.П. — ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, фармтехнологии и последипломного образования, клинический фармаколог КГБУЗ «Красноярский краевой госпиталь для ветеранов войн».

Контактная информация: КГБУЗ «Красноярский краевой госпиталь для ветеранов войн», ул. Вильского, д. 11, Красноярск, Россия, 660062. Тел.: 8 (965) 909-70-27, 8 (3912) 47-78-29. E-mail: BOP_351971@mail.ru (Боброва Ольга Петровна).

Резюме

У пациентов старческого возраста с артериальной гипертонией изучены фармакокинетические и фармакодинамические параметры ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла. У пациентов старше 75 лет обнаружены изменения фармакокинетических и фармакодинамических показателей, что диктует необходимость индивидуализации при проведении лечения артериальной гипертонии: индивидуальный подбор разовой и суточной дозы эналаприла, использование комбинированной терапии для достижения гипотензивного эффекта, проведение фармакокинетического и фармакодинамического мониторинга.

Ключевые слова: артериальная гипертония, старческий возраст, фармакокинетика, эналаприл, эналаприлат.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enalapril in elderly hypertensive patients

V.V. Grebennikova¹, M.M. Petrova², O.P. Bobrova³

Corresponding author: Krasnoyarsk Region War Veterans Hospital, 11 Vil'skiy st., Krasnoyarsk, Russia, 660062. Phone: 8 (965) 909-70-27, 8 (3912) 47-78-29. E-mail: BOP_351971@mail.ru (Olga P. Bobrova, MD, an Assistant at the Pharmacology Department at Krasnoyarsk Region War Veterans Hospital).

Abstract

The pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril were assessed in the elderly hypertensive patients. Patients older than 75 years demonstrate changes in pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters that require an individual approach for treatment, i.e. individual selection of single and daily dose of enalapril, use of combined therapy, pharmacokinetic and pharmacodynamic monitoring.

Key words: arterial hypertension, senile age, pharmacokinetics, enalapril, enalaprilat.

Статья поступила в редакцию: 16.12.10. и принята к печати: 01.02.11.

Введение

Артериальная гипертония (АГ) — распространенное сердечно-сосудистое заболевание во всем мире. Важной демографической чертой современного мира является старение населения и увеличение числа людей старческого возраста. Однако с ростом доли лиц старшей возрастной группы растет и доля больных АГ. По данным

анализа национальной репрезентативной выборки, в России распространенность АГ (артериальное давление [АД] $\geq 140/90$ мм рт. ст.) у лиц старше 60 лет превышает 60 %, а в популяции старше 80 лет приближается к 80 % [1–5]. Согласно Европейским рекомендациям 2007 г. ведущая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе АГ определяет широкое назначение

препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), в том числе и у лиц старческого возраста [6–7].

Выбор тактики использования гипотензивных средств у лиц старческого возраста является одной из наиболее важных проблем современной кардиологии [8]. Данные литературы свидетельствуют об отсутствии тождественности фармакокинетических параметров лекарственных средств старших возрастных групп и лиц среднего возраста [9], так как возрастные изменения органов и систем могут определять изменения фармакокинетики лекарственных средств, в том числе и антигипертензивных [10]. В этой связи фармакокинетические исследования имеют решающее значение у лиц старших возрастных групп для осуществления терапевтического мониторинга, который позволяет оптимизировать и индивидуализировать режим назначения антигипертензивного лекарства для получения максимального терапевтического эффекта и безопасности лечения. В нашей работе мы оценивали особенности фармакокинетики эналаприла и эналаприлата у лиц старше 75 лет с АГ. Ингибитор АПФ эналаприл, (S)-1-N-1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил-L-аланин-L-пролин в виде малеата (I), является пролекарством, из которого в организме образуется более активный метаболит эналаприлат — (S)-1-N-1-(карбокси)-3-фенилпропил-L-аланин-L-пролин [11–12, 17–18]. Данное превращение происходит путем деэстерификации под влиянием гидралазных ферментов печени [15]. Пик концентрации эналаприла малеата у здоровых добровольцев и лиц среднего возраста, страдающих АГ, при оральном дозировании в системе циркулирующей крови достигается через 1 час после приема оральной дозы [4, 17–18]. Пик концентрации эналаприлата определяется между 3,5 и 4,5 часами у

нормальных волонтеров и у пациентов с АГ [16]. Период полувыведения эналаприлата составляет 11 часов [17]. Элиминация эналаприлата происходит главным образом с помощью клубочковой фильтрации без дальнейшего метаболизма [15].

Цель исследования

Цель нашего исследования — изучение особенностей фармакокинетики и фармакодинамики эналаприла у лиц старческого возраста с АГ.

Материалы и методы

Изучение фармакокинетики эналаприла у лиц старше 75 лет с АГ проводилось с использованием оригинального эналаприла (MSD, Нидерланды) и дженерика эналаприла (Хемофарм, Сербия). Выбор данного дженерического препарата для проведения исследования объясняется наличием биоэквивалентности эналаприла компании Хемофарм оригинальному эналаприлу (MSD, Нидерланды) по данным отчета о биоэквивалентности от 24 сентября 2006 г. [19].

Дизайн исследования. Исследование проводилось открытым рандомизированным сравнительным методом. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. От каждого участника исследования было получено письменное информированное согласие. Для исследования были отобраны пациенты старше 75 лет с АГ. Критериями исключения из исследования были вторичные формы АГ, тяжелые нарушения функции печени и почек, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в течение предшествующих 6 месяцев, стенокардия выше III функционального класса (ФК), сердечная недостаточность выше III ФК, нарушения ритма и проводимости сердца, ангионевротический

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатель	Группа 1 (эналаприл Хемофарм, n = 20)	Группа 2 (эналаприл MSD, n = 20)
Мужчины/женщины, n (%)	55 (11)/45 (9)	50 (10)/50 (10)
Средний возраст, лет (M ± m)	84,04 ± 3,47	82,35 ± 5,23
Давность АГ, лет (M ± m)	20,33 ± 5,79	24,85 ± 5,73
Систолю-диастолическая АГ, n (%)	27,5 (11)	30 (12)
ИСАГ, n (%)	22,5 (9)	20 (8)
Клиренс креатинина, мл/мин. (M ± m)	49,33 ± 8,23	46,73 ± 10,48
ИМТ, кг/м ² (M ± m)	26,39 ± 2,11	26,32 ± 2,12
САД, мм рт. ст. (M ± m)	158,58 ± 5,02	157,65 ± 13,8
ДАД, мм рт. ст. (M ± m)	93,00 ± 3,54	92,25 ± 6,6
ПАД, мм рт. ст. (M ± m)	65,58 ± 3,15	65,4 ± 3,1
Сочетание СД тип 2 и ИБС, n (%)	12,5 (5)	17,5 (7)
ИБС, n (%)	37,5 (15)	32,5 (13)
ХСН II ФК, n (%)	75 (15)	70 (14)
ХСН III ФК, n (%)	25 (5)	30 (6)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	12,5 (5)	15 (6)
Инсульт в анамнезе, n (%)	2,5 (1)	5 (2)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИСАГ — изолированная систолическая АГ; ИМТ — индекс массы тела; САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ПАД — пульсовое артериальное давление; ФК — функциональный класс; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет.

Рисунок 1. Кривая «концентрация-время» при приеме внутрь 10 мг эналаприла (Хемофарм) и эналаприла (MSD)



Примечание: C_{max} — максимальная пиковая концентрация.

отек в анамнезе. Всего в исследование было включено 40 пациентов с АГ в возрасте 75–90 лет. Все больные были рандомизированы на две сопоставимые по полу, возрасту, массе тела, типу АГ (систолическая и ИСАГ) группы, одна из которых в качестве гипотензивного средства принимала оригинальный эналаприл, другая — дженерический эналаприл. Сравнительная характеристика больных (до исследования) представлена в таблице 1.

АД клиническое определяли как среднее трех измерений аппаратом для измерения АД (Little doctor, LD70, Сингапур) в положении больного сидя и после пятиминутного отдыха.

Протокол исследования. За семь дней до исследования всем больным отменялись иАПФ. В день исследования больные получали дженерический эналаприл (Хемофарм) 10 мг или оригинальный эналаприл (MSD) 10 мг утром. Забор крови проводился из кубитальной вены для изучения фармакокинетики эналаприла (после однократного приема) в объеме 3 мл через 1, 2, 4, 6, 8, 11 и 24 часа от момента приема таблетки «Эналаприл» в дозе 10 мг. Пробы забирали в стерильные, герметично закрывающиеся пластиковые пробирки («эппендорф»), замораживали и хранили в холодильнике при температуре до -20° до проведения исследования. Определение эналаприла и эналаприлата осуществляли методом высокоэффективной хромато-масс-спектрометрии на приборе Agilent Technologies 1200 с масс-селективным детектором [20–22]. При проведении хроматографического исследования определяли следующие фармакокинетические параметры: C_{max} — максимальная концентрация, T_{max} — время достижения максимальной концентрации, MRT — время удержания препарата в плазме крови,

AUC — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время».

Для оценки эффективности гипотензивного действия эналаприла проводили измерение уровня АД в тех же временных точках, в которых проводился забор проб крови для изучения фармакокинетики. Контроль АД проводился через 2 и 4 недели терапии (утром, до приема очередной дозы препарата). При недостаточном гипотензивном эффекте через 2 недели, согласно протоколу, увеличивали дозу эналаприла и/или добавляли гидрохлортиазид 12,5 мг и/или амлодипин 5 мг в сутки. Препарат считали эффективным, если АД снижалось менее 150/80 мм рт. ст. или отмечалось снижение диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. и более и/или систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст. и более. Функциональное состояние почек оценивали по уровню креатинина сыворотки крови, клиренсу эндогенного креатинина [23]. Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов осуществляли на всем протяжении терапии.

Для статистической обработки данных использовали программу «Статистика» версия Excel 3.0. Применяли стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик). Для сравнения данных использовали параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (χ^2 , точный критерий Фишера) критерии. Различия расценивали как значимые при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В исследование включено 40 пациентов, завершило исследование 40 человек.

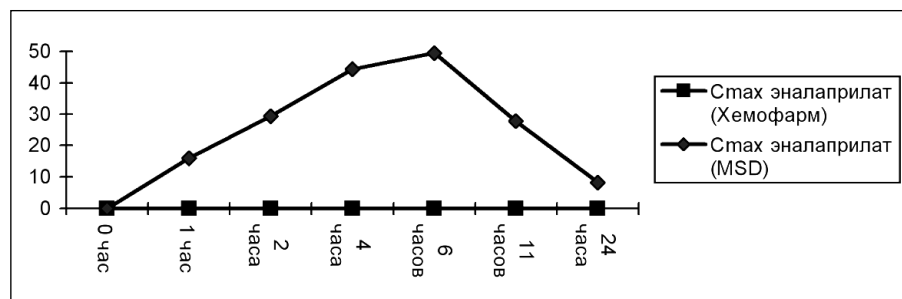
Таблица 2

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭНАЛАПРИЛА (ХЕМОФАРМ) И ЭНАЛАПРИЛА (MSD) ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИЕМЕ В ДОЗЕ 10 мг

Параметры	Доза, мг	C_{max} , нг/мл	T_{max} , час	AUC, нг*ч/мл	MRT, час
Эналаприл (Хемофарм)	10	$31,72 \pm 1,69$	$2,01 \pm 0,1$	$136,15 \pm 1,85$	$4,88 \pm 0,06$
Эналаприл (MSD)	10	$33,94 \pm 4,03$	$1,97 \pm 0,1$	$204,05 \pm 3,99$	$5,47 \pm 0,46$

Примечание: C_{max} — максимальная пиковая концентрация; T_{max} — время выхода на пик; AUC — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»; MRT — время удержания препарата в плазме крови.

Рисунок 2. Динамика концентрации эналаприлата при однократном пероральном приеме эналаприла (Хемофарм) и эналаприла (MSD) нг/мл



Примечание: Смах — максимальная пиковая концентрация, нг/мл.

Фармакокинетический анализ

Кривая «концентрация-время» эналаприла по показателю Смах всех обследованных больных представлена на рисунке 1, параметры пероральной фармакокинетики — в таблице 2.

По результатам проведенного исследования было показано, что при применении дженерического (Хемофарм) и оригинального (MSD) эналаприла 10 мг у лиц старше 75 лет с АГ основные фармакокинетические параметры различаются между собой. Смах регистрируется через $1,97 \pm 0,1$ и $2,01 \pm 0,1$ часа ($p_{1-2} > 0,05$) и составляет $31,72 \pm 1,69$ и $33,94 \pm 4,03$ нг/мл соответственно ($p_{1-2} > 0,05$), что значительно отличается от известных фармакокинетических параметров эналаприла у лиц среднего возраста с АГ [24] и здоровых добровольцев [18]. *Отсутствуют статистически достоверные различия времени удержания препарата в плазме крови ($p_{1-2} > 0,05$). Определены статистически достоверные различия уровня AUC ($p < 0,001$) для эналаприла Хемофарм и Нидерланды. Существенные индивидуальные различия уровня Смах через 2 часа после перорального приема препаратов свидетельствуют о различиях в скорости абсорбции эналаприла у разных индивидуумов и различии состава наполнителей лекарственных форм.*

Увеличение времени достижения Смах у лиц старческого возраста в сравнении с общеизвестными фармакокинетическими данными объясняется снижением скорости абсорбции эналаприла при пероральном дози-

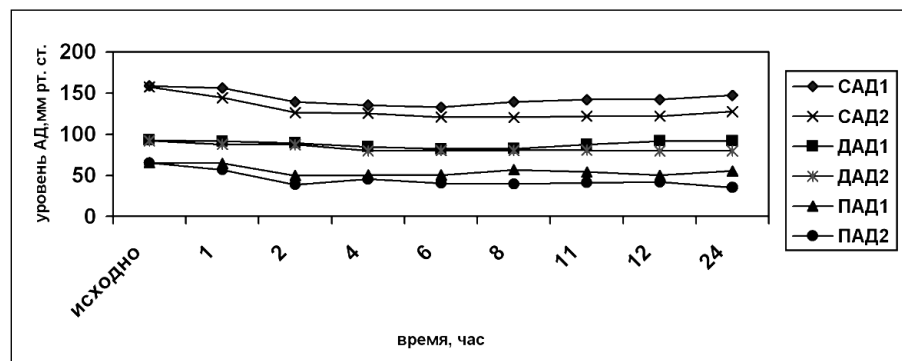
ровании, что соответствует данным литературы [25–26], а также хорошо известным влиянием структурных и функциональных изменений стареющего организма.

Из представленного графика (рис. 2) видны значительные различия основных параметров, характеризующих кинетику циркуляции эналаприлата, его распределение и элиминацию в организме при приеме оригинального и дженерического эналаприлов.

Фармакодинамический анализ

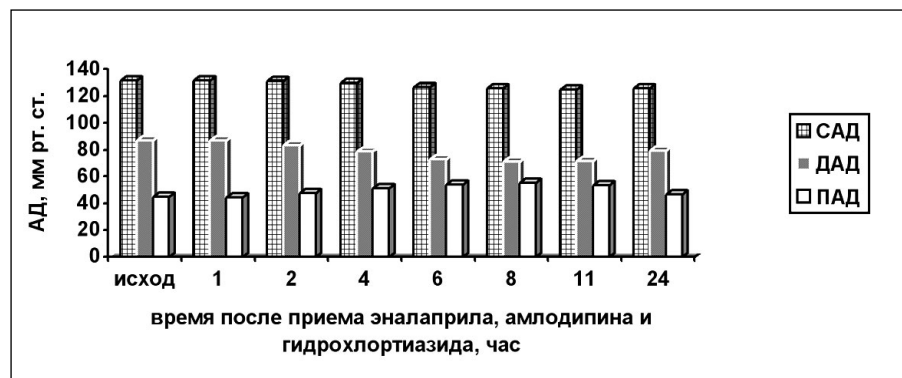
Эффективность гипотензивной терапии оценивали по суррогатным точкам — снижению САД и ДАД, а также оценивали уровень пульсового АД, являющегося самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых катастроф [27]. Изучение динамики АД после однократного приема эналаприла у пациентов старше 75 лет с АГ показало, что время наступления гипотензивного эффекта составляет $1,2 \pm 0,13$ (эналаприл Хемофарм) и $1,15 \pm 0,08$ часа (эналаприл MSD), максимальный гипотензивный эффект регистрировался через $5,7 \pm 0,5$ часа для эналаприла компании Хемофарм и $5,78 \pm 0,46$ часа для эналаприла компании MSD. В результате исследования определена корреляционная связь между гипотензивным эффектом и динамикой усредненной максимальной концентрации эналаприла после однократного приема эналаприла. Динамика снижения АД на фоне разового приема дженерического (Хемофарм) и оригинального (MSD) эналаприла представлена на рисунке 3.

Рисунок 3. Динамика снижения артериального давления после разового приема эналаприла (Хемофарм-1) и эналаприла (MSD-2) 10 мг



Примечание: САД — систолическое артериальное давление после приема эналаприла (1 — Хемофарм, 2 — Нидерланды); ДАД — диастолическое артериальное давление после приема эналаприла (1 — Хемофарм, 2 — Нидерланды); ПАД — пульсовое артериальное давление после приема эналаприла (1 — Хемофарм, 2 — Нидерланды).

Рисунок 4. Динамика снижения артериального давления при применении комбинированной терапии через 4 недели терапии



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление.

Из рисунка видно, что после разового приема дженерического эналаприла (Хемофарм) и оригинального эналаприла (MSD) происходило снижение как САД, так и ДАД. Уровень пульсового АД в течение суток был стабильным. Уровень снижения САД на фоне приема эналаприла Хемофарм составил 12,0 %, ДАД — 11,5 %, пульсового АД — 12,2 %, но гипотензивный эффект был стойким в течение всех суток у 5 (25 %) больных. На фоне приема эналаприла (MSD) уровень снижения АД в течение суток составил: САД — 19,7 %, ДАД — 14,1 %, пульсового АД — 17,7 %, и гипотензивный эффект сохранялся у 15 (75 %) больных. Недостаточный гипотензивный эффект монотерапии эналаприлом объясняется активацией патологических механизмов, направленных на восстановление АД до повышенного исходного уровня, и сниженным уровнем максимальной пиковой концентрации эналаприлата.

Присоединение гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг/сут. или амлодипина 5 мг/сут. и/или увеличение суточной дозы эналаприла до 20 мг для усиления антигипертензивного действия в конечном итоге позволило достичь целевых величин АД в обеих группах (рис. 4).

На фоне четырехнедельной терапии эналаприлом MSD и эналаприлом Хемофарм достоверных изменений уровня креатинина крови не выявлено. Скорость клубочковой фильтрации исходно составляла в группе больных, принимающих эналаприл (Хемофарм), $49,33 \pm 8,23$ мл/мин., в группе больных, принимающих эналаприл (MSD), $46,73 \pm 10,48$ мл/мин., после лечения соответственно $49,72 \pm 7,81$ и $47,11 \pm 10,16$ мл/мин. Биохимические показатели углеводного, липидного обмена, уровни электролитов крови в процессе лечения оригинальным (MSD) и дженерическим (Хемофарм) эналаприлами достоверно не изменились. Наиболее типичный для иАПФ побочный эффект — сухой кашель — был не выражен и не потребовал отмены лечения ни в одной из групп.

Заклучение

1. У пациентов старческого возраста выявлены выраженные нарушения фармакокинетических параметров эналаприла, подвергающегося печеночному метаболизму

и экскретирующегося через почки, что предопределяет необходимость индивидуального подбора режима дозирования эналаприла.

2. Основные фармакокинетические параметры оригинального эналаприла (MSD) и дженерического эналаприла (Хемофарм) не совпадают. Оригинальный препарат эналаприл (MSD) обладает лучшими фармакокинетическими характеристиками.

3. При проведении исследования не получено данных о терапевтической эквивалентности оригинального (MSD) и дженерического эналаприла (Хемофарм), но при этом оба препарата имели сходный профиль безопасности.

4. При проведении терапии эналаприлом у лиц старческого возраста необходимо проведение фармакодинамического мониторинга с учетом корреляционной связи между гипотензивным эффектом и динамикой концентрации эналаприлата, длительности пребывания эналаприлата в плазме крови.

Литература

1. Fagard R. Epidemiology of hypertension in the elderly // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* — 2002. — Vol. 11, № 1. — P. 24–27.
2. Мирошниченко И.И., Тюляев И.И., Зуев А.П. Биодоступность лекарственных средств. — М., 2003. — С. 80–88.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль // *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.* — 2001. — № 2. — С. 3–7.
4. Beckett N., Peters R., Fletcher A. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 1. — P. 1887–1898.
5. Bulpitt C., Fletcher A., Beckett N. et al. The hypertension in the very elderly trial (HYVET). Protocol for the main trial // *Drugs Aging.* — 2001. — Vol. 18, № 3. — P. 151–166.
6. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
7. Заключение экспертов Европейского общества кардиологов по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Рационал. фармакотер. в кардиол.* — 2005. — № 1. — С. 49–69.
8. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Рыбкина Т.Е., Зыкова А.А., Кузьмичев И.А. Результаты многоцентровых исследований по лечению артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста // *Рос. кардиол. журн.* — 2000. — № 2. — С. 888–893.

9. Carter B.L., Noyes M.A., Demmler R.W. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly // *Pharmacotherapy*. — 1993. — Vol. 13, № 4. — P. 359–368.
10. Forette B. Hypertension very old subjects // *Clin. Exp. Hypertens.* — 1999. — Vol. 21, № 5–6. — P. 917–925.
11. Государственный реестр лекарственных средств. Интернет версия www.regmed.ru 2010 г. Типовые клинико-фармакологические статьи.
12. Opie L.N. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance continues. — 3d ed. — N.Y.: Authors Publishing House, 1999. — P. 275.
13. Brown N.J., Vaughan D.E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97, № 14. — P. 1411–1420.
14. Kostis J.B. Angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension // *Cardiovasc. Drug Rev.* — 1989. — Vol. 7, № 3. — P. 173–176.
15. Toco D.L., de Luna F.A., Duncan A.E., Vassil W.T.C., Ulm E.H. The physiological disposition and metabolism of enalapril maleate (MK421) in laboratory animals // *Drug Metab. Dispos.* — 1982. — № 10. — P. 15–19.
16. Biollaz J., Schelling J.L., Jacot des Combes B. et al. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521) in normal volunteers; relationship between plasma drug levels and the renin angiotensin system // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 14, № 3. — P. 363–368.
17. Davies R.O., Gomez H.J., Irvin J.D., Walker J.F. An overview of the clinical pharmacology of enalapril // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 18, № 2. — P. 215S–229S.
18. Hockings N., Ajayi A.A., Reid J.L. Age and the pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme inhibitors enalapril and enalaprilat // *Br. Clin. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 21, № 4. — P. 341–348.
19. A bioavailability (Bioequivalence Study of Prilenap 20 mg tablets Compared to Renitec 20mg tablets in 20 Fasted Healthy Subjects of Both Sexes. Report No. NPCC-27-156/06-final. Клиника неотложной и клинической токсикологии, Национальный центр по контролю отравлений; Отделение токсикологической химии, институт токсикологии и фармакологии. — Белград, 2006. — С. 100.
20. Кокорина Н.О., Новоселов В.П., Ханина М.А. Определение лекарственных препаратов в биожидкостях методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // *Сибирский мед. журн.* — 2008. — № 4, вып. 2. — С. 51–53.
21. Мирошниченко И.И., Федотов Ю.А., Горшкова Е.В., Иващенко А.А. Хромато-масс-спектрометрия в фармакокинетических исследованиях // *Качеств. клинич. практика*. — 2008. — № 3. — С. 29–36.
22. Писарев В.В., Москалева Н.Е., Зверков Ю.Б. и др. Определение эналаприла и эналаприлата в плазме крови методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием // *Хим.-фармацевт. журн.* — 2005. — Т. 39, № 2. — С. 49–52.
23. Cockcroft D.W., Gault M.N. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // *Nephron*. — 1976. — Vol. 16, № 1. — P. 31–41.
24. Johnston C.J., Jackson B.J., Larmour I., Cubella R., Casley D. Plasma enalapril levels and hormonal effects after short — and long-term administration in essential hypertension // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 18, № 2. — P. 233S–239S, 241S.
25. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Особенности применения лекарств в гериатрической практике // *Фарматека*. — 2008. — Т. 162, № 8. — С. 13–19.
26. Лазебник Л.Б. Практическая гериатрия (избранные клинические и организационные аспекты). — М., 2002. — С. 555.
27. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Аргус — артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. — М.: ООО Мединформ, 2002. — С. 448.