

angiotensin II receptor blockers for treating early and preventing clinical nephropathy // *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 387–393.

27. Ruggenenti P., Fassi A., Ilieva A.P. et al. and the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–1951.

28. Delles C., Klingbeil A.U., Schneider M.P. et al. Direct comparison of the effects of valsartan and amlodipine on renal hemodynamics in human essential hypertension // *Am J Hypertens* 2003; 16: 1030–1035.

29. Viberti G., Wheeldon N.M., for the MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect // *Circulation* 2002; 106: 672–678.

30. Estacio R.O., Jeffers B.W., Gifford N., Schrier R.W. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): B54–B64.

31. Wagstaff A.J., Davis R., McTavish D. Fosinopril. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in essential hypertension // *Drugs* 1996; 51(5): 777–91.

32. Hui K.K., Duchin K.L., Kripalani K.J. et al. Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function // *Clin Pharmacol and Ther-*

ap 1991; 49: 457–67.

33. Ford N.F., Lassefer K.C., van Harken D.R. et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of fosinopril and fosinoprilat in patients with hepatic impairment // *J Clin Pharmacol* 1995; Feb (35): 145–50.

34. Asselbergs F.W., Diercks G.F., Hillege H.L. et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria // *Circulation*. 2004 Nov 2; 110(18):2809–16.

35. Marin R., Ruilope L.M., Aljama P. et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease // *J Hypertension*. 2001; 19:1871–1876.

36. Tatti P., Guarisco R., Pahor M. et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM // *Diabetes Care* 1998; 21 (4):597–603.

37. Opie L.H., Parving H.H. Diabetic nephropathy. Can renoprotection be extrapolated to cardiovascular protection? // *Circulation* 2002; 106: 643–5.

38. Фомин В.В., Моисеев С.В. Органопротективные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертонии, ассоциированной с сахарным диабетом: в фокусе микроальбуминурия // *Consilium Medicum*. 2005. Т. 7. № 9.

Плейотропные эффекты ИАПФ

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

С позиций современной медицины гипертония уже не рассматривается только как «болезнь высоких цифр» [1]. Так, в новом определении Американского Общества по изучению гипертонии от 2005 г. заболевание характеризуется как прогрессирующий полиэтиологичный сердечно-сосудистый синдромокомплекс, приводящий к структурным и функциональным изменениям сердца и сердечно-сосудистой системы, причем на ранних стадиях болезнь может не сопровождаться подъемом артериального давления (АД), в связи с чем из классификации была удалена категория предгипертонии. По мере прогрессирования заболевания морфо-функционально повреждаются сердце, почки, головной мозг, сосуды и другие органы-мишени. При этом уровень АД и степень его коррекции не может служить достоверным критерием тяжести имеющихся изменений и полноты терапевтического воздействия, а игнорирование этого постулата увеличивает количество осложнений и смертность [2]. Именно поэтому для профилактики неблагоприятных исходов необходимы препараты, которые, снижая АД, оказывают множественные положительные (плейотропные) эффекты, нормализующие или максимально улучшающие работу органов, пострадавших в результате гипертонической болезни [3]. К таким лекарственным средствам относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [4].

Основной гипотензивный потенциал ИАПФ заложен в их нейрогуморальных эффектах, заключающихся в уменьшении образования ангиотензина II, альдостерона и ослаблении негативных последствий гиперреактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в целом [5]. Одновременно снижается активность симпато-адреналовой системы и повышается парасимпатическая афференция. Таким образом, восстанавливается

хрупкий нейрогуморальный и барорефлекторный баланс, утраченный по ходу прогрессирования гипертонической болезни [6].

Клинически описанные процессы сопровождаются нормализацией системного АД, общего периферического сосудистого сопротивления (снижение постнагрузки), венозного тонуса (снижение преднагрузки), восстановлением нормального регионарного кровотока в центральной нервной системе и паренхиматозных органах [7]. Обратное развитие гипертрофии левого желудочка, которая является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, а также уменьшение объема дилатированных камер, замедление темпов ремоделирования и их инволюция, частичный регресс миокардиофиброза связаны не только с уменьшением постнагрузки, но и с антипролиферативной активностью ИАПФ, продемонстрированной на примере эналаприла [8].

Существует еще множество других эффектов ИАПФ, которые реализуются на микроуровне сосудистого гомеостаза и скорость наступления которых может опережать синергичное системное нейро-рефлекторное воздействие препаратов, на которое ориентируются для оценки назначенной терапии в первую очередь [9].

Плейотропия ИАПФ неразрывно связана с воздействием на эндотелий, нормальная работа которого рассматривается как ключевая в поддержании сосудистого гомеостаза. Оксид азота является основным медиатором эндотелиальной функции: он потенцирует местную вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов, миграцию и пролиферацию кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток, адгезию моноцитов (торможение процесса воспаления) [10].

Кардиоваскулярный риск повышается при наличии эндотелиальной дисфункции, которая проявляется нарушением эндотелий-зависимой дилатации (дефицит оксида азота NO) и прокоагуляционно-провоспалительной активности на уровне простагландинов [11]. Оценка эндотелий-зависимой дилатации является общепринятым критерием гуморальной активности интимы при ее тестировании: с помощью ангиографии оценивается степень ответа на воздействие экзогенных эндотелиальных агонистов (с этой целью используется ацетилхолин). Другим способом является исследование диаметра плечевой артерии до и после реактивной гиперемии (неинвазивная методика) [12]. Отрицательные результаты тестирования говорят в пользу повышенного риска коронарного атеро-

склероза, стенокардии, рестеноза после стентирования, а также являются предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [13]. Эналаприл достоверно увеличивает абсолютное значение диаметра сосудов мелкого калибра на 34,6 %, а прирост его при дилатации в процентном отношении составляет 32,6 % [14].

Дисфункция эндотелия рассматривается сегодня как частично обратимый синдром, и с целью его фармакологической коррекции используют ИАПФ благодаря способности этой группы лекарственных средств увеличивать либерацию оксида азота на фоне их приема [15]. Подобным свойством обладают также блокаторы рецепторов ангиотензина (сартаны), статины, β -адреноблокаторы [16]. Показано, что эналаприл способствует эндотелий-зависимой вазодилатации, индуцируемой серотонином, что продемонстрировано результатами двойного слепого рандомизированного исследования [17]. В дополнение, ИАПФ уменьшают секрецию эндотелина-1 – мощного вазоконстриктора, что вносит еще больший вклад в нормализацию местного сосудистого тонуса [18]. Однако воздействие ИАПФ на интиму оказалось еще более широким, чем считалось ранее. Так, недавно доказано, что эналаприл способен расширять сосуды за счет стимуляции местной выработки эндотелий-секретируемого гиперполяризующего фактора, причем активность этой субстанции сопоставима с NO-зависимой дилатацией и действует изолированно от оксида азота [19]. Большой интерес представляет антиаритмический эффект ИАПФ. Анализ крупных исследований, проведенных в течение последних 10 лет, показал, что различные формы фибрилляции предсердий имеют в своей основе структурно-электрофизиологические изменения, которые возникают в результате миокардиального ремоделирования и выполняют пусковую роль для манифеста этого распространенного нарушения ритма [20]. Поэтому, наряду с использованием антиаритмиков, в основе действия которых лежит изменение функционирования ионных каналов (т. е. в некотором роде симптоматическое лечение), важная роль отводится применению средств, вызывающих регресс ремоделирования миокардиальной ткани и, предположительно, восстановление нормальной электрической активности сердца (так называемым non-channel drugs), к которым относятся ИАПФ [21]. В пользу изучения и верификации эффективности этих препаратов при фибрилляции предсердий и, возможно, других видах аритмий говорит хорошая патофизиологически обоснованная научная база, а также большой проаритмогенный потенциал многих антиаритмических лекарственных средств [22]. Так, результаты недавно проведенного исследования убедительно продемонстрировали возможность ИАПФ препятствовать переходу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в постоянную у 88,3 % пациентов при средней продолжительности наблюдения 5 лет [23]. Подобная антиаритмическая активность изучается и у других препаратов, например спиронолактона и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот [24].

Многие исследования косвенно свидетельствовали о способности ИАПФ оказывать антитромботическое действие. В исследованиях на животных подобная активность была неоднократно продемонстрирована [25], однако на сегодняшний день нет твердой доказательной базы антитромботической эффективности всех ИАПФ у человека. Имеются работы, демонстрирующие благоприятное влияние на активность тромбоцитов ИАПФ как в монотерапии, так и в комбинации с клопидогрелем или ацетилсалициловой кислотой [26]. Например, эналаприл (Энап) в течение 6 недель

Энап®

таблетки по 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 20 мг
эналаприла малеата

Энап-Н®

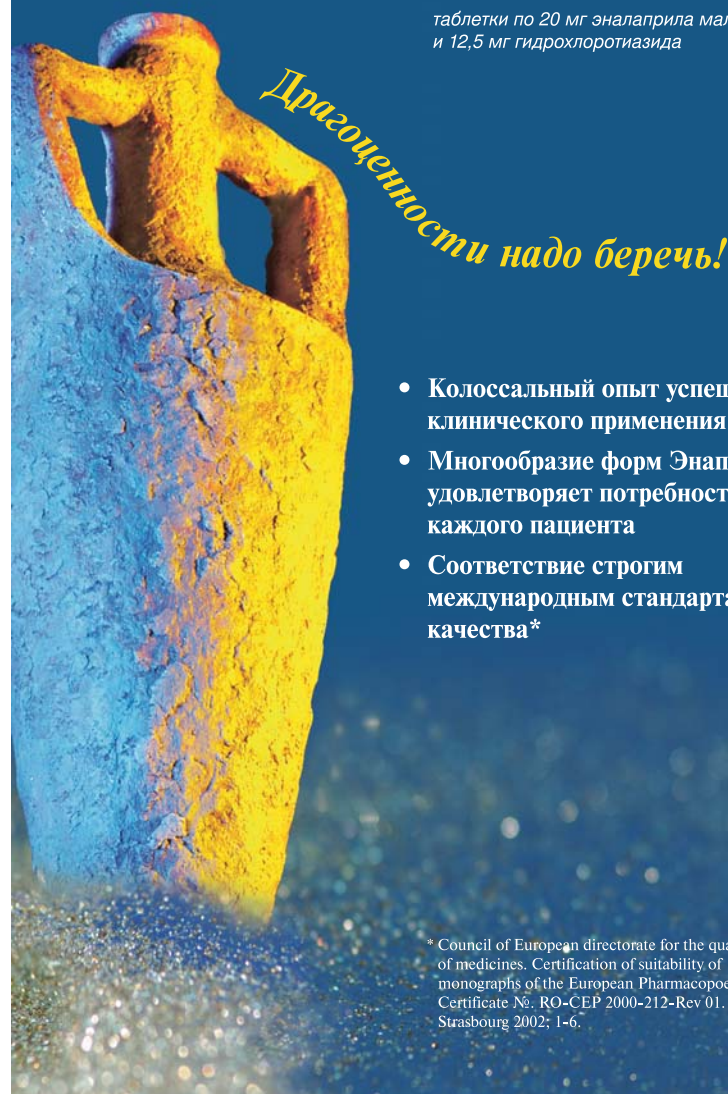
таблетки по 10 мг эналаприла малеата
и 25 мг гидрохлортиазида

Энап-НЛ®

таблетки по 10 мг эналаприла малеата
и 12,5 мг гидрохлортиазида

Энап-НЛ20®

таблетки по 20 мг эналаприла малеата
и 12,5 мг гидрохлортиазида



- Колоссальный опыт успешного клинического применения
- Многообразие форм Энапа удовлетворяет потребности каждого пациента
- Соответствие строгим международным стандартам качества*

* Council of European directorate for the quality of medicines. Certification of suitability of monographs of the European Pharmacopoeia. Certificate №. RO-CEP 2000-212-Rev 01. Strasbourg 2002; 1-6.

Показания: Препарат применяется при лечении первичной артериальной гипертензии, вторичной гипертензии при заболеваниях почек (также при почечной недостаточности и нарушении почечной функции, обусловленной сахарным диабетом), хронической сердечной недостаточности и бессимптомной дисфункции левого желудочка. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к эналаприлу и другим компонентам препарата или другим ИАПФ, беременность, период лактации, порфирия. При комбинации эналаприла и гидрохлортиазида – повышенная чувствительность к сульфониламидам, тяжелое нарушение функции почек, тяжелая печеночная недостаточность, первичный гиперальдостеронизм. **Препарат отпускается по рецепту врача.**



За более подробной информацией обращайтесь в представительство.

Представительство в РФ
123022, г. Москва ул. 2-4 Звенигородская, д.13, стр. 41, эт. 5
Тел. (495) 739 66 00, Факс (495) 739 66 01 E-mail: info@krka.ru www.krka.ru

KRKA

лечения снижает степень спонтанной агрегации тромбоцитов у больных гипертензией с 3,5 до 1,96 относительных единиц ($p < 0,05$), приближая этот показатель до уровня такового у здоровых лиц (1,56; $p < 0,01$); уровень агрегации, потенцированной аденозиндифосфатом, снижается с 61,1 до 35 % ($p < 0,005$), достигая нормы [14].

Гипертензия ассоциируется со снижением фибринолитического потенциала сыворотки [27], что способствует ускорению процессов атерогенеза и нарастанию клинических проявлений атеросклероза. Необходимость фармакологической коррекции этих нежелательных процессов очевидна. Скопление брадикинина как результат ингибирования АПФ имеет довольно большое значение, если рассматривать эту биологически активную субстанцию как мощный литический агент [28]. В свою очередь, этим свойством можно объяснить и антиишемический эффект ИАПФ [29]: активация фибринолиза дополнительно способствует реваскуляризации поврежденных сосудов венечного бассейна, что качественно повышает метаболические процессы в сердечной мышце, способствует накоплению в кардиомиоцитах макроэргических фосфатов [30], причем без перераспределения регионарного кровотока в ущерб ишемизированным участкам, свойственного старым поколениям метаболически активных препаратов [31].

Положительные эффекты брадикинина продолжают изучаться и рассматриваются как перспективные при планировании терапевтической стратегии ведения кардиологических больных [32], однако следует помнить, что ввиду особенностей фармакодинамики их невозможно получить при использовании сартанов [33]. В дополнение, благодаря АПФ-ингибированию высвобождающийся эндогенный оксид азота снижает синтез ингибитора активатора плазминогена и таким образом улучшает фибринолитическую активность сыворотки [34].

ИАПФ повышают синтез липопротеинов высокой плотности (антиатерогенных), распад липопротеинов низкой плотности (атерогенных) и триглицеридов [35]. Одновременно ускоряются процессы стабилизации имеющихся атеросклеротических бляшек [36]. На уровне сосудов мелкого калибра и микроциркуляторного русла ИАПФ, участвуя в нормализации эндотелиальной функции, описанной выше, несут высокое клиническое значение в свете понимания атеросклероза как воспалительного процесса [37].

Пациенты с гипертонической болезнью находятся в группе риска по развитию сахарного диабета 2 типа. Недавние крупные исследования продемонстрировали, что прием ИАПФ, в частности эналаприла, имеет протективный эффект в плане развития нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2 типа *de novo* у лиц из группы риска, что главным образом связывают с ликвидацией хронической ишемизации микрососудистого русла поджелудочной железы, а также утилизацией токсических продуктов извращенного метаболизма энергетических субстратов, накопление которых начинается с этапа нарушенной толерантности [38]. При изучении влияния эналаприла (Энапа) на состояние микроциркуляторного русла выяснилось, что после 6 недель применения препарата прирост напряжения кислорода вырастает на 34,5 % ($p < 0,05$), утилизация кислорода тканями согласно начальной скорости снижения pO_2 после компрессии увеличивается на 90 % ($p < 0,01$), скорость прироста pO_2 в коже при ингаляции кислорода – на 129,4 % [39]. Частично благодаря этим свойствам эналаприл снижает риск развития сахарного диабета у больных сердечной недостаточностью (исследование SOLVD) в целом

в 4 раза ($p < 0,0001$), а в подгруппе с нарушенной толерантностью к глюкозе – в 15 раз ($p < 0,0001$) по сравнению с плацебо [40].

Благоприятное влияние ИАПФ на работу клубочкового аппарата давно используется в нефрологии [41]. Так, эналаприл расширяет афферентные и эфферентные (в большей степени) артериолы гломерул, следствием чего становится уменьшение выраженности внутриклубочковой гипертензии [42]. Благодаря антипролиферативной активности снижается количество клеток мезангия и мезангиального матрикса, клубочковых и канальцевых фибробластов. В результате уменьшается размер пор гломерулярного фильтра, что клинически проявляется регрессом протеинурии, снижением вероятности развития восходящей инфекции мочевых путей и, в итоге, нефропротекцией [43]. Уменьшение высвобождения вазопрессина, являющееся результатом прерывания цепи тонких нейрогуморальных взаимоотношений [44], улучшает перфузию почек за счет вазодилатации и косвенно повышает диурез с элиминацией избыточного натрия [45]. Этому также способствует повышение секреции предсердного натрийуретического пептида под влиянием ИАПФ [46]. Незначительное повышение уровня плазменного калия во многих случаях рассматривается как относительно благоприятное явление: довольно частая комбинированная терапия с гидрохлортиазидом, который снижает уровень калия, в итоге приводит к его стабилизации [47].

Итак, при лечении гипертонической болезни, как и других сердечно-сосудистых заболеваний, высокая роль отводится множественным положительным эффектам ИАПФ, которые были выявлены и изучены на эталонных препаратах группы, в первую очередь на эналаприле, поэтому можно с уверенностью утверждать, что это лекарственное средство обладает полным спектром плейотропии, необходимым для возведения качества лечения каждого больного на более высокий уровень. Все описанные свойства способствуют снижению числа кардиоваскулярных событий, что было продемонстрировано результатами крупнейшего российского исследования РОСА: комбинированная терапия, включавшая Энап или Энап Н, в течение двух лет снизила частоту инфарктов миокарда в 8,5 раз, острых нарушений мозгового кровообращения – в 10 раз, тяжелых гипертонических кризов с госпитализацией – в 5,7 раза [48]. При этом коэффициент «стоимость/эффективность» у Энапа является наиболее приемлемым среди различных препаратов эналаприла малеата [49]. Энап является одним из наиболее популярных дженериков, который первым получил Сертификат соответствия Европейской фармакопеи. В 2000 г. FDA выдало заключение о том, что Энап полностью удовлетворяет требованиям соответствия оригинальному препарату эналаприла. В настоящее время Энап применяется в 53 странах мира.

Литература

1. Haas M. Hypertension, race, and glomeruli: more than simply a numbers game // *Kidney Int.* 2006 Feb;69(4):640–2.
2. New hypertension definition proposed. American Society of Hypertension annual meeting; San Francisco, California: 14–18 May 2005.
3. Dendorfer A., Dominiak P., Schunkert H. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists // *Handb Exp Pharmacol.* 2005;(170):407–42.
4. Borghi C., Cosentino E., De Sanctis D. Angiotensin-converting enzyme inhibition and cardiovascular prevention: more than twenty years of clinical success // *Ital Heart J Suppl.* 2005 Dec;6(12):769–79.
5. Mahmud A., Feely J. Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004 Sep;5(3):102–8.
6. Goldsmith S.R. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure // *Curr Heart Fail Rep.* 2004 Jul;1(2):45–50.
7. Dendorfer A., Dominiak P., Schunkert H. ACE inhibitors and angiotensin

- II receptor antagonists // *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(170):407–42.
8. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade // *J Hypertens Suppl*. 2005 Apr;23(1):S9–17.
 9. Gryglewski R.J., Uracz W., Swies J. et al. Comparison of endothelial pleiotropic actions of angiotensin converting enzyme inhibitors and statins // *Ann NY Acad Sci*. 2001 Dec;947:229–45.
 10. Walford G., Loscalzo J. Nitric oxide in vascular biology // *J Thromb Haemost*. 2003; 1(10):2112–2118.
 11. Cerqueira-Gomes M., Maciel M.J., de Faria D.B. Endothelium dysfunction in coronary artery disease // *Rev Port Cardiol*. 1992 Oct;11(10):873–86.
 12. Ioannides R., Bellini J., Thuilleux C. Clinical methods for the evaluation of endothelial function - a focus on resistance arteries // *Fundam Clin Pharmacol*. 2006 Jun;20(3):311–20.
 13. Linke A., Erbs S., Hambrecht R. Exercise and the coronary circulation-alterations and adaptations in coronary artery disease // *Prog Cardiovasc Dis*. 2006 Jan-Feb;48(4):270–84.
 14. Яковлев В.М., Семенкин А.А., Юдин С.М. и соавт. Влияние терапии эналаприла малеатом на функцию сосудистого эндотелия и тромбоцитарно-эндотелиальные взаимосвязи у больных гипертонической болезнью // *Терапевтический архив*. 2000. № 1. С. 40–44.
 15. Martelli A., Rapposelli S., Calderone V. NO-releasing hybrids of cardiovascular drugs // *Curr Med Chem*. 2006;13(6):609–25.
 16. Patti G., Melfi R., Di Sciascio G. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis and in clinical practice of atherosclerosis. Current evidences // *Recent Prog Med*. 2005 Oct;96(10):499–507.
 17. van Ampting J.M., Hijmering M.L., Beutler J.J. et al. Vascular Effects of ACE Inhibition Independent of the Renin-Angiotensin System in Hypertensive Renovascular Disease: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial // *Hypertension*. 2001 Jan;37(1):40–45.
 18. Bohm F., Beltran E., Pernow J. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in atherosclerotic patients on angiotensin converting enzyme inhibition // *J Intern Med*. 2005 Mar;257(3):263–71.
 19. Deja M.A., Golba K.S., Widenka K. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reveal non-NO-, non-prostacycline-mediated endothelium-dependent relaxation in internal thoracic artery of hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2005 Jul 20;102(3):455–60.
 20. Janko S., Hoffmann E. Drug treatment of atrial fibrillation // *MMW Fortschr Med*. 2006 Apr 13;148(15):32–5.
 21. Fazekas T., Liskai G. Non-channel drugs to prevent atrial fibrillation // *Orv Hetil*. 2005 Nov 6;146(45):2287–94.
 22. Lozano H.F., Conde C.A., Florin T. Treatment and prevention of atrial fibrillation with nonantiarrhythmic pharmacologic therapy // *Heart Rhythm*. 2005 Sep;2(9):1000–7.
 23. Hirayama Y., Atarashi H., Kobayashi Y et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy inhibits the progression from paroxysmal atrial fibrillation to chronic atrial fibrillation // *Circ J*. 2005 Jun;69(6):671–6.
 24. Di Biase M., Troccoli R., Brunetti N.D. Non-antiarrhythmic drugs for the prevention of cardiac arrhythmias // *Ital Heart J*. 2005 Mar;6(3):175–9.
 25. Pawlak R., Chabieliska E., Buczek W. Antithrombotic effect of enalapril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, on venous thrombosis in rats // *Pol J Pharmacol*. 1996 Jan-Feb;48(1):117–20.
 26. Skowasch D., Viktor A., Schneider-Schmitt M. et al. Differential antiplatelet effects of angiotensin converting enzyme inhibitors : Comparison of ex vivo platelet aggregation in cardiovascular patients with ramipril, captopril and enalapril // *Clin Res Cardiol*. 2006 Apr;95(4):212–6.
 27. Kothari S.A., Le M.K., Gandhi P.J. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on thrombotic mediators: potential clinical implications // *J Thromb Thrombolysis*. 2003 Jun;15(3):217–25.
 28. Tsikouris J.P., Suarez J.A., Meyerrose G.E. Plasminogen activator inhibitor-1: physiologic role, regulation, and the influence of common pharmacologic agents // *J Clin Pharmacol*. 2002 Nov;42(11):1187–99.
 29. Martorana P.A., Scholkens B.A. The possible role of bradykinin in the antichemical activity of ACE-inhibitors // *Agents Actions Suppl*. 1992;38 (Pt 3):98–102.
 30. Vogt M., Motz W., Strauer B.E. ACE-inhibitors in coronary artery disease? // *Basic Res Cardiol*. 1993;88 Suppl 1:43–64.
 31. Lanza G.A., Cianflone D., Buffon A. et al. Therapy of microvascular angina // *Cardiologia*. 1993 Dec;38(12 Suppl 1):169–79.
 32. Cruden N.L., Newby D.E. Clots, kinins and coronaries // *Atherosclerosis*. 2005 Dec;183(2):189–98.
 33. Matsumoto T., Minai K., Horie H. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition but not angiotensin II type 1 receptor antagonism augments coronary release of tissue plasminogen activator in hypertensive patients // *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr 16;41(8):1373–9.
 34. Brown N.J., Muldowney J.A. 3rd, Vaughan D.E. Endogenous NO regulates plasminogen activator inhibitor-1 during angiotensin-converting enzyme inhibition // *Hypertension*. 2006 Mar;47(3):441–8.
 35. Schmermund A., Wieneke H., Erbel R. Medical treatment of atherosclerosis // *Med Monatsschr Pharm*. 2005 Sep;28(9):300–8.
 36. Fogari R., Zoppi A. Is the effect of antihypertensive drugs on platelet aggregability and fibrinolysis clinically relevant? // *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(4):211–23.
 37. Schmeisser A., Soehnlein O., Illmer T. et al. ACE inhibition lowers angiotensin II-induced chemokine expression by reduction of NF-kappaB activity and AT1 receptor expression // *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Dec 10;325(2):532–40.
 38. Cooper M.E., Tikellis C., Thomas M.C. Preventing diabetes in patients with hypertension: one more reason to block the renin-angiotensin system. *J Hypertens Suppl*. 2006 Mar;24(1):S57–63.
 39. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А., Браславская Т.Г. и др. Влияние ингибитора АПФ эналаприла на состояние гемодинамики и тканевого транскapиллярного обмена кислорода у больных ИБС, отягощенной артериальной гипертензией // *Кардиология*. 1998. № 10. С. 37–40.
 40. Vermees E., Ducharme A., Bourassa M.G. et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1291–6.
 41. Abbott K., Basta E., Bakris G.L. et al. Blood pressure control and nephroprotection in diabetes // *J Clin Pharmacol*. 2004 Apr;44(4):431–8.
 42. Hollenberg N.K., Price D.A., Fisher N.D. et al. Glomerular hemodynamics and the renin-angiotensin system in patients with type 1 diabetes mellitus // *Kidney Int*. 2003 Jan;63(1):172–8.
 43. Jacobi J., Schmieder R.E. Nephroprotection by antihypertensive therapy // *Basic Res Cardiol*. 1998;93 Suppl 2:109–19.
 44. Volpe M., Tocci G., Pagannone E. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure // *Ital Heart J*. 2005 May;6 Suppl 1:16S–23S.
 45. Aursnes I., Tveit I.F., Gasemyr J. et al. Clinical efficacies of antihypertensive drugs // *Scand Cardiovasc J*. 2003 May;37(2):72–9.
 46. Angermann C.E., Ertl G. Natriuretic peptides – new diagnostic markers in heart disease // *Herz*. 2004 Sep;29(6):609–17.
 47. Bartens W., Nauck M., Wanner C. Combination antihypertensive therapy in patients with an increased risk profile // *Med Klin (Munich)*. 1996 Oct 15;91(10):626–31.
 48. Беленков Ю.Б., Чазова И.Е. Российское исследование по оптимальному снижению АД РОСА 2: два года наблюдения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005. № 4. С. 6–10.
 49. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков иАПФ эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью // *Артериальная гипертензия*. 2000. Т. 6. № 1.