

Подходы к терапии пациентов с артериальной гипертонией и коморбидными состояниями: сахарным диабетом, хронической болезнью почек. Амзаар – новая фиксированная комбинация

Ю.А. Карпов

Достичь целевых уровней артериального давления при помощи монотерапии возможно только у части пациентов с артериальной гипертонией (АГ). Основой рациональной комбинированной терапии является взаимодополняющее действие сочетаемых препаратов, а также нейтрализация возможных побочных эффектов. Этим условиям полностью соответствует совместное назначение антагониста кальция амлодипина и блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана в виде фиксированной комбинации. Такой препарат – перспективное средство лечения не только больных АГ, но и пациентов с АГ и ассоциированными с ней заболеваниями.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II, комбинированная терапия, фиксированная комбинация, амлодипин, лозартан, гипотензивная терапия.

В связи с возрастающей распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, высокой смертностью от них адекватный контроль артериальной гипертонии (АГ) как одного из ведущих факторов риска заболеваний системы кровообращения приобретает ключевое значение. Основным индикатором успешного лечения больного АГ является достижение и поддержание целевого уровня артериального давления (АД) – 130–139/80–89 мм рт. ст. в соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК [1, 2].

Достичь целевых значений АД при помощи монотерапии удается в основном у больных АГ с низким или умеренным риском. В большом популяционном исследовании было выявлено, что для достижения целевых значений АД менее 135/80 мм рт. ст. у пациентов с мягкой и умеренной АГ назначение комбинированной гипотензивной терапии потребовалось в 70% случаев [1]. Кроме выраженного гипотензивного эффекта комбинации антигипертензивных препаратов позволяют снизить дозу каждого из используемых веществ, что в значительной степени уменьшает риск развития дозозависимых побочных эффектов.

Наряду с очевидными преимуществами назначение комбинированной терапии сопряжено с определенными трудностями, главным образом со снижением приверженности пациента к лечению. Современные рекомендации

призывают практикующих врачей назначать гипотензивные препараты в минимально эффективном количестве и дозах [3]. Это подтверждают результаты ретроспективного исследования гипотензивной и липидоснижающей терапии, в котором было выявлено, что прием меньшего числа таблеток по поводу сопутствующих заболеваний способствует увеличению приверженности к лечению [4, 5]. Кроме того, было продемонстрировано снижение приверженности на 35% при 4-кратном режиме дозирования в сутки в сравнении с однократным [6].

Наиболее распространенным и эффективным методом повышения приверженности при назначении комбинированной гипотензивной терапии является использование фиксированных комбинаций (ФК). Метод основан на сочетании двух длительнодействующих антигипертензивных средств в одной таблетке с режимом дозирования однократно в сутки. Исследования показали, что приверженность к лечению при применении ФК по сравнению с приемом двух отдельных препаратов значительно улучшается [5, 7].

Также было выявлено, что прием 1 таблетки в сутки не только улучшает приверженность к лечению, но и положительно влияет на исход сердечно-сосудистых событий [8, 9]. В недавно проведенном метаанализе, включавшем 15 исследований, в которых оценивалась эффективность ФК в сравнении с отдельно принимаемыми препаратами, было подтверждено улучшение контроля АД и меньшее число побочных эффектов у пациентов, получавших ФК [10]. Кроме того, при сравнении результатов пяти крупных

Юрий Александрович Карпов – профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ РКНПК Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

исследований было выявлено значительное улучшение приверженности, а также более эффективное достижение целевых уровней АД и уменьшение риска развития побочных эффектов у пациентов, принимавших ФК [10].

Таким образом, на сегодняшний день использование ФК гипотензивных препаратов представляется оптимальным методом терапии АГ, не только позволяя эффективно добиваться целевых значений АД, но и избавляя пациентов от необходимости принимать несколько таблеток многократно в сутки, что в меньшей степени влияет на их ежедневную активность и улучшает приверженность к лечению [11].

В настоящее время среди основных антигипертензивных препаратов, рекомендуемых к использованию, антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) занимают важное место не только благодаря их способности эффективно снижать АД и обеспечивать защиту органов-мишеней, но и из-за достаточно узкого спектра побочных реакций [12–16]. Было показано, что риск развития побочных эффектов значимо не различается при применении БРА II и плацебо, при этом вероятность их развития не возрастает с увеличением дозы препарата [17].

Кроме того, установлено, что обсуждаемые группы гипотензивных препаратов обладают благоприятным метаболическим профилем [17–19]. За счет стимуляции PPAR (пероксисомальные пролифератор-активированные рецепторы) БРА II обладают гиполипидемическим действием, заключающимся в снижении уровня общего холестерина и его атерогенных фракций [20]. Повышение уровня мочевой кислоты является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что БРА II лозартан оказывает гипоурикемическое действие [21].

Антагонисты кальция не оказывают никакого влияния на углеводный обмен, а БРА II даже улучшают его показатели, увеличивая чувствительность тканей к инсулину. Было выявлено, что риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа наименьший на фоне приема БРА II.

В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) в ходе длительного наблюдения за 9139 пациентами с АГ и гипертрофией левого желудочка сравнивали частоту развития СД на фоне терапии лозартаном и β -блокатором атенололом [14]. Выявлено, что риск был выше у пациентов с исходно высоким уровнем гликемии натощак и индексом массы тела, повышенным содержанием холестерина липидов низкой плотности и уровнем систолического АД (САД). При этом, несмотря на одинаковый гипотензивный эффект, в группе лозартана СД развивался реже, чем в группе атенолола (11 и 13% соответственно, $p = 0,021$).

Применение БРА II не только позволяет отсрочить развитие СД, но также способствует снижению микроальбуминурии и замедлению прогрессирования диабетической нефропатии. Главным образом, этот эффект реализуется за счет уменьшения эндотелиальной дисфункции и снижения микроальбуминурии и не зависит от степени контроля

АД. В исследовании, включавшем 361 пациента с СД 2-го типа без АГ, было выявлено значительное снижение микроальбуминурии ($>30\%$) в группе лозартана 50 мг/сут в сравнении с показателем группы плацебо [22]. Также было установлено, что нефропротективный эффект лозартана не уступает таковому у эналаприла, который в настоящее время считается “золотым стандартом” нефропротекции [23].

Целью рандомизированного двойного слепого исследования RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) было изучение влияния БРА II на прогрессирование хронической болезни почек у пациентов с СД 2-го типа [24]. В исследование было набрано 1513 больных с АГ, СД 2-го типа и нефропатией, которые затем более 3 лет находились на терапии лозартаном (50 и 100 мг) или плацебо. Был отмечен достоверный ренопротективный эффект лозартана и хорошая его переносимость. На фоне терапии БРА II наблюдалось снижение протеинурии на 35% ($p < 0,001$ в сравнении с показателем группы плацебо), а также уменьшение на 25% риска удвоения концентрации креатинина в крови ($p = 0,006$) и на 28% – риска прогрессирования заболевания почек до терминальной стадии ($p = 0,002$).

Таким образом, благоприятное влияние БРА II как на углеводный обмен, так и на прогрессирование нефропатии делает его препаратом выбора у пациентов с АГ и СД 2-го типа. При этом одновременное назначение метаболически нейтрального амлодипина позволяет добиться более стойкого снижения АД.

Амлодипин – представитель группы АК дигидропиридинового ряда – реализует свой гипотензивный эффект за счет периферической вазодилатации, наряду с этим он обладает антипролиферативным, натрийуретическим и антиатеросклеротическим эффектом [12, 25, 26]. Однако гипотензивные препараты этого класса лишены венодилатирующего действия, что на фоне расширения артериол может приводить к дисбалансу гидростатического давления в периферических капиллярах, задержке жидкости в интерстиции и развитию отеков нижних конечностей [12, 25–27]. Этот побочный эффект описывается как наиболее частое осложнение при назначении дигидропиридиновых АК и нередко служит причиной прекращения их приема. Использование низких доз АК позволяет минимизировать это нежелательное осложнение, так как существует прямая взаимосвязь между дозой препарата и частотой и выраженностью побочных реакций [27]. Однако имеются свидетельства того, что уменьшение дозы гипотензивного средства на 50% ведет как минимум к 20% снижению его эффективности в перерасчете на полную дозу. Это может затруднять достижение целевых уровней АД [27].

Назначение БРА II, которые вызывают расширение как артериол, так и венул, нормализует гидростатическое давление в капиллярах и препятствует выходу жидкости в интерстиций [17]. Таким образом, использование комбинации АК и БРА II в терапии АГ должно не только обеспечивать эффективное достижение целевых уровней АД, но и пред-

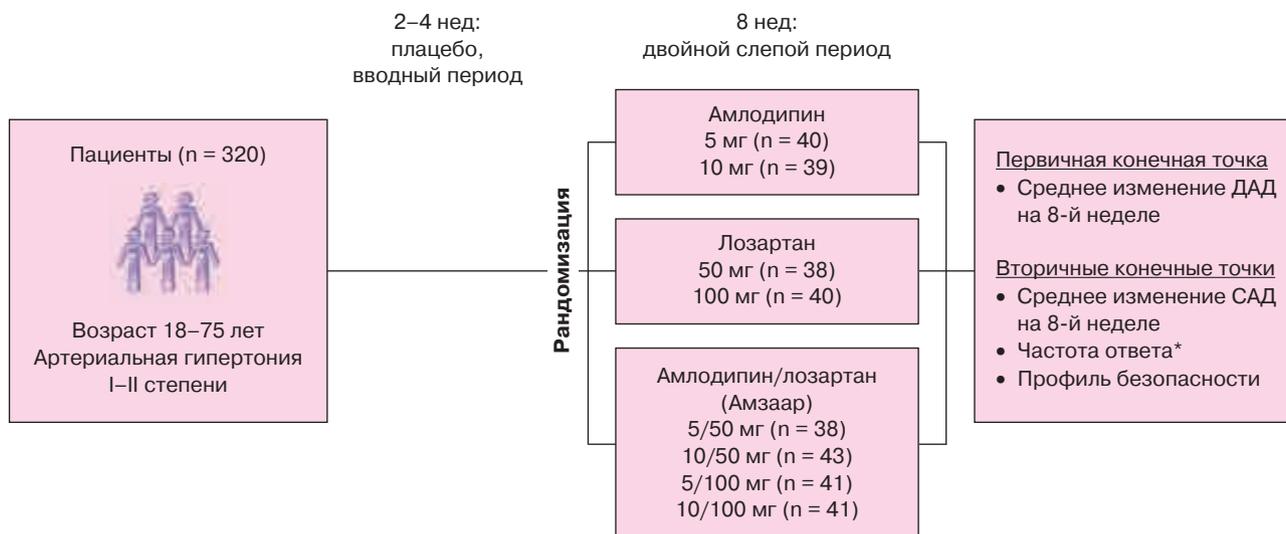


Рис. 1. Дизайн исследования по подбору доз Амзаара. Здесь и на рис. 4 и 7: * ответ на лечение определяется как достижение САД <140 мм рт. ст., или ДАД <90 мм рт. ст., или изменение САД >20 мм рт. ст. от исходного, или изменение ДАД >10 мм рт. ст. от исходного.

отвращать развитие неблагоприятных побочных реакций за счет возможности использования более низких доз препаратов и различий в механизме их действия.

Согласно национальным рекомендациям, выделяют рациональные, возможные и нерациональные комбинации гипотензивных препаратов [2]. Основой рациональной комбинированной терапии является взаимодополняющее действие сочетаемых препаратов, а также нейтрализация возможных побочных эффектов. Этим условиям полностью соответствует совместное назначение АК амлодипина и БРА II лозартана.

Эффективность и безопасность длительного применения ФК лозартана и амлодипина у пациентов с АГ были оценены в нескольких крупных исследованиях. Одним из первых было 8-недельное исследование II фазы по подбору доз – многоцентровое рандомизированное двойное слепое с факториальным дизайном [28]. Целью исследования было определить, какая доза амлодипина (5 или 10 мг) в комбинации с лозартаном (50 или 100 мг) наиболее эффективно снижает диастолическое АД (ДАД) в положении сидя после применения на протяжении 8 нед у пациентов с эссенциальной АГ. В исследовании участвовало 320 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с АГ I–II степени. Пациенты были поровну рандомизированы в восемь групп: амлодипин 5 или 10 мг, лозартан 50 или 100 мг, амлодипин/лозартан 5/50, 5/100, 10/50 или 10/100 мг. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

В результате проведенного исследования было продемонстрировано, что Амзаар (амлодипин/лозартан) 5/50 мг обладает достоверным антигипертензивным эффектом – более выражено снижает ДАД по сравнению с монотерапией лозартаном 50 мг или амлодипином 5 мг. Сходные данные были получены и при применении Амзаара (амлодипина/лозартана) в дозе 5/100 мг в сравнении с монотерапией лозартаном 100 мг и амлодипином 5 мг (рис. 2, 3).

Также были оценены дополнительные параметры эффективности терапии: отмечалось более выраженное снижение САД на фоне терапии Амзааром 5/50 и 5/100 мг по сравнению с монотерапией лозартаном 50 мг и амлодипином 5 мг, лозартаном 100 мг и амлодипином 5 мг соответственно. Частота развития побочных эффектов во всех группах лечения статистически значимо не различалась.

В другом 8-недельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании III фазы оценивали эффективность и безопасность применения Амзаара 5/100 мг и лозартана 100 мг у пациентов с эссенциальной АГ, у которых при использовании лозартана 100 мг не удалось добиться контроля АД. Основным критерием оценки эффективности было среднее изменение ДАД через 8 нед. Дополнительно анализировали следующие параметры: среднее изменение САД через 8 нед, частоту ответа со стороны АД и безопасность. В исследование было включено 142 взрослых пациента с ДАД ≥ 90 мм рт. ст. у получавших терапию и ≥ 95 мм рт. ст. у не получавших терапию. Дизайн исследования представлен на рис. 4.

При оценке основного критерия эффективности было выявлено, что Амзаар (амлодипин/лозартан) 5/100 мг достоверно снижал среднее ДАД на 11,7 мм рт. ст. по сравнению с показателем при монотерапии лозартаном 100 мг (–3,2 мм рт. ст.) у пациентов, у которых при применении лозартана 100 мг не удалось добиться контроля АД. Статистически значимое снижение среднего САД составило –13,4 мм рт. ст. в группе пациентов, принимавших Амзаар (амлодипин/лозартан) 5/100 мг, по сравнению с показателем группы лозартана 100 мг (–3,4 мм рт. ст.). Частота ответа на лечение составила 90% в группе Амзаара 5/100 мг (n = 70) по сравнению с 66,7% в группе монотерапии лозартаном (n = 72). Таким образом, переход на Амзаар 5/100 мг в случае недостаточной гипотензивной эффективности монотерапии лозартаном в дозе 100 мг обеспечивает

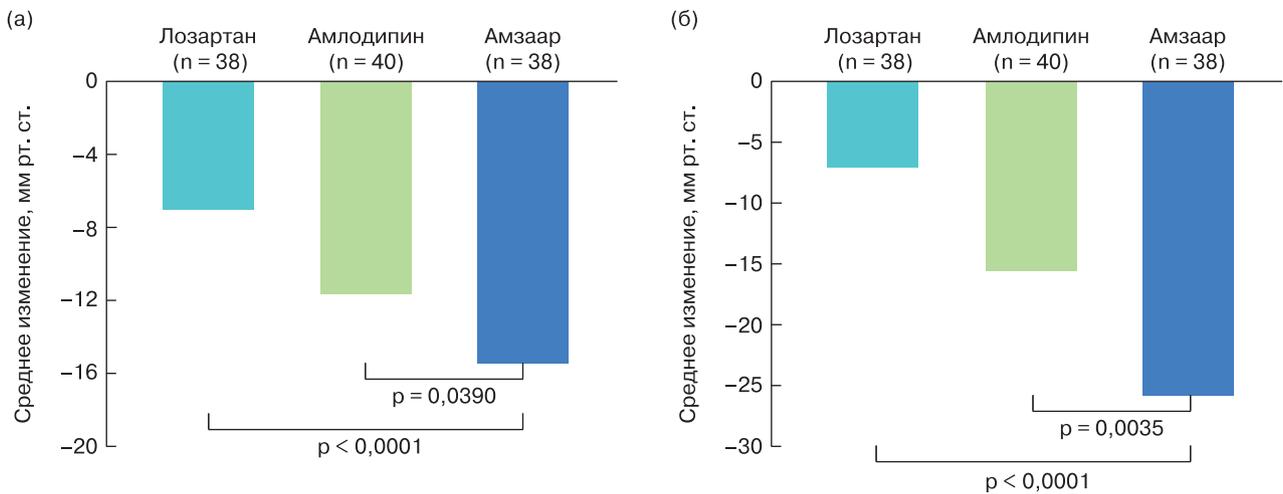


Рис. 2. Динамика на фоне 8-недельной терапии Амзааром (5/50 мг) и монотерапии амлодипином (5 мг) и лозартаном (50 мг) ДАД (основной критерий эффективности) (а) и САД (дополнительный критерий эффективности) (б). Здесь и на рис. 3: во всех группах $p < 0,0001$ по сравнению с исходным показателем ДАД.

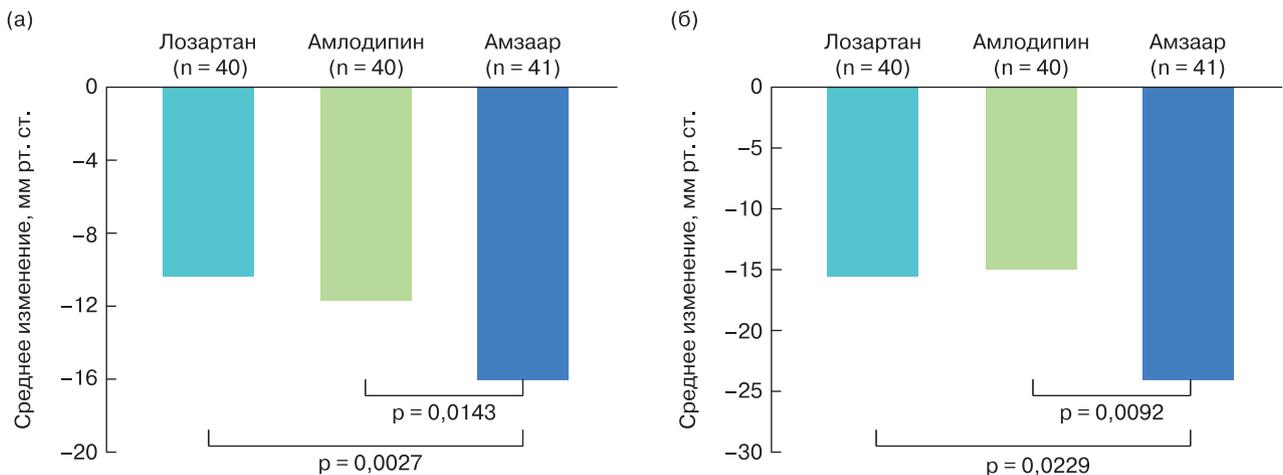


Рис. 3. Динамика на фоне 8-недельной терапии Амзааром (5/100 мг) и монотерапии амлодипином (5 мг) и лозартаном (100 мг) ДАД (основной критерий эффективности) (а) и САД (дополнительный критерий эффективности) (б).

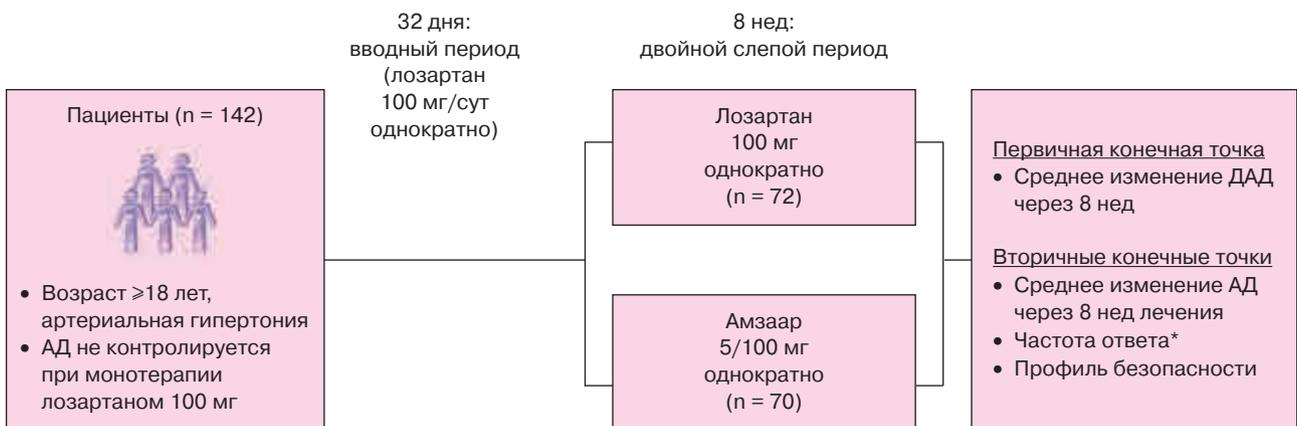


Рис. 4. Дизайн сравнительного исследования по оценке антигипертензивной эффективности перехода на препарат Амзаар (5/100 мг) и продолжения терапии лозартаном 100 мг.

Краткосрочный и долгосрочный гипотензивный эффект – результаты исследования LOTNAR (в %) [29]

Препарат	Критерий нормализации 1		Критерий нормализации 2		Эффективность	
	ДАД <90 мм рт. ст.		ДАД <85 мм рт. ст.		ДАД <85 мм рт. ст. + ДДАД >10 мм рт.ст.	
	12-я неделя	52-я неделя	12-я неделя	52-я неделя	12-я неделя	52-я неделя
Амлодипин	88,6	77,3	63,6	61,3	97,7	75,0
Лозартан	79,3	55,2	51,7	31,0	79,3	51,7
Амлодипин + лозартан	87,2	85,1	66,0	63,8	93,6	87,2

В семи клинических центрах было отобрано 198 пациентов с АГ I и II степени в возрасте от 21 до 70 лет, которые затем в ходе 3-недельного “отмывочного” периода были случайным образом распределены в три группы: амлодипин + лозартан в стартовой дозе 2,5/50 мг/сут, амлодипин в дозе 5 мг/сут или лозартан в дозе 50 мг/сут на срок 6 нед. Через указанный срок у пациентов, не достигших целевого АД (ДАД <85 мм рт. ст.), дозы препаратов были увеличены до 5/100, 10 и 100 мг соответственно, и терапия была продолжена еще на 12 нед.

в 3,5 раза более выраженное снижение АД, чем продолжение монотерапии лозартаном (рис. 5–7).

В крупном исследовании LOTNAR сравнивали эффективность и переносимость ФК амлодипина и лозартана с монотерапией амлодипином либо лозартаном на протяжении 1 года у пациентов с АГ I и II степени [29].

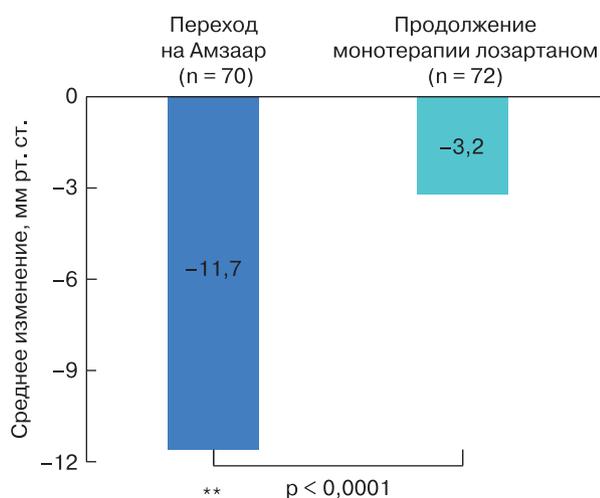


Рис. 5. Динамика среднего ДАД на фоне 8-недельной терапии Амзааром 5/100 мг и продолжения лечения лозартаном 100 мг (n = 142). Здесь и на рис. 6, 7: ** пациенты, у которых не удалось достигнуть ДАД <90 мм рт. ст. после первых 4 нед терапии лозартаном 100 мг.

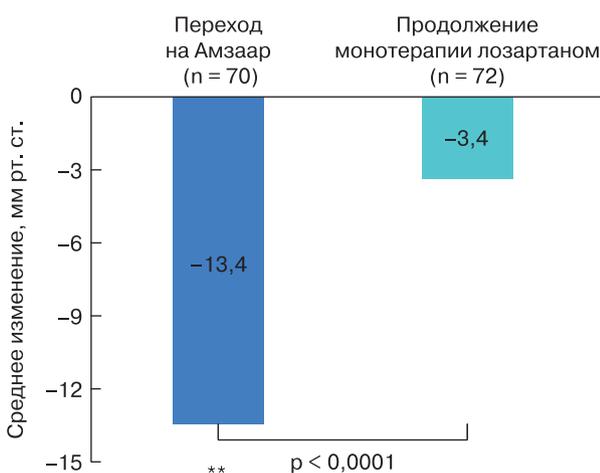


Рис. 6. Динамика среднего САД на фоне 8-недельной терапии Амзааром 5/100 мг и продолжения лечения лозартаном 100 мг (n = 142).

Для оценки адекватности гипотензивной терапии использовали уровень нормализации АД (две пороговые точки – ДАД <90 и <85 мм рт. ст.) и уровень эффективности, который рассчитывался как частота нормализации АД, прибавленная к доле пациентов, у которых наблюдалось снижение ДАД ≥ 10 мм рт. ст. Безопасность оценивали по биохимическим параметрам, ЭКГ в покое, состоянию метаболизма глюкозы и уровню липидов плазмы.

По истечении 12 нед только пациенты, у которых были достигнуты целевые уровни АД, были включены в следующий этап исследования, длившийся 40 нед, при этом каждые 8 нед повторно оценивались эффективность и безопасность препаратов.

Необходимо отметить, что в исследование не включали пациентов со злокачественной АГ, вторичной АГ, АГ белого халата, инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, перенесших аортокоронарное шунтирование или острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 12 мес, с нарушениями ритма сердца, СД, болезнями печени и почек и др.

Результаты наблюдения через 12 мес свидетельствовали о высокой эффективности гипотензивной терапии во всех трех группах пациентов, однако наибольшего снижения АД удалось достичь в группах, получавших амлодипин и ФК амлодипина и лозартана ($135,4 \pm 12,2/85,7 \pm 7,0$ и $134,6 \pm 15,0/86,2 \pm 9,4$ мм рт. ст. соответственно) (рис. 8).

В длительном исследовании, включавшем 131 больного, было отмечено сохранение достигнутого уровня АД в группах амлодипина и ФК, тогда как прием лозартана сопровождался менее выраженным снижением АД с тенденцией к возврату к прежним значениям. Снижение гипотензивного действия препаратов продемонстрировано в таблице на примере изменения эффективности лечения на 12-й и 52-й неделе. Особенно выраженным оно было в группах монотерапии амлодипином (97,7 и 75,0% соответственно) и лозартаном (79,3 и 51,7% соответственно). У пациентов, получавших ФК амлодипина и лозартана, долгосрочная потеря эффективности была значительно меньше (93,6 и 87,2% соответственно), т.е. для длительного ста-

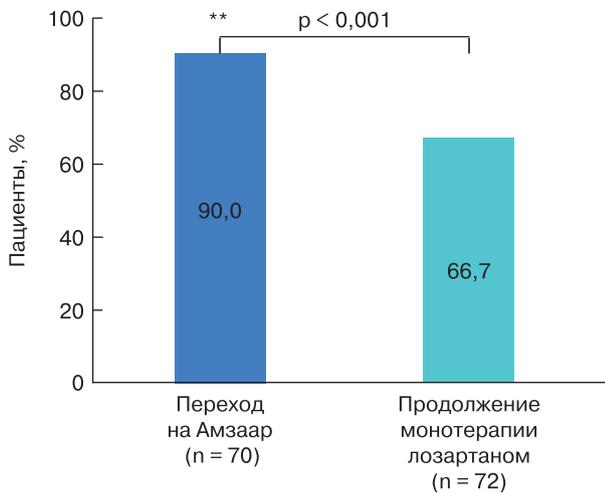


Рис. 7. Частота ответа* на лечение.

бильного и эффективного снижения АД предпочтителен прием этой ФК.

В 2011 г. было выполнено еще одно рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование, в котором сравнивали эффективность ФК амлодипина и лозартана с монотерапией амлодипином [30]. В исследовании было включено 187 пациентов с АГ II степени (САД ≤ 180 мм рт. ст. и ДАД ≤ 110 мм рт. ст.), которые затем были рандомизированы поровну в две группы: амлодипин 5 мг + лозартан 50 мг и амлодипин 5 мг. Через 4 нед пациентов с сохранявшимся САД >40 мм рт. ст. переводили на ФК амлодипин 10 мг + лозартан 50 мг или амлодипин 10 мг. Через 4 нед при необходимости в обеих группах дополнительно назначали гипотиазид. В качестве первичной конечной точки использовали среднееквадратичное снижение САД на 6-й неделе, а в качестве вторичной – частоту ответа на терапию (достижение САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст.) на 2-й, 6-й и 8-й неделе. Также регулярно оценивали безопасность и переносимость принимаемых препаратов.

В результате было отмечено, что среднее снижение САД через 6 нед (первичная конечная точка) достоверно больше в группе, получавшей ФК (6,5 и 31,6 мм рт. ст. соответственно; $p = 0,0117$) (рис. 9).

Частота ответа на терапию (вторичная конечная точка) в группе ФК была достоверно выше на 2-й неделе наблюдения (52,1 и 33,3% соответственно; $p = 0,0213$), а на 6-й и 8-й неделе различия были близкими к достоверным ($p = 0,055$ и $p = 0,0592$ соответственно). Значимых различий между группами по развитию побочных эффектов выявлено не было.

Таким образом, было установлено, что комбинированная терапия амлодипином и лозартаном позволяет эффективно и безопасно контролировать АД у пациентов с АГ II степени.

Было установлено, что большинству пациентов с АГ для достижения оптимального уровня АД требуется назначение более одного гипотензивного препарата. При

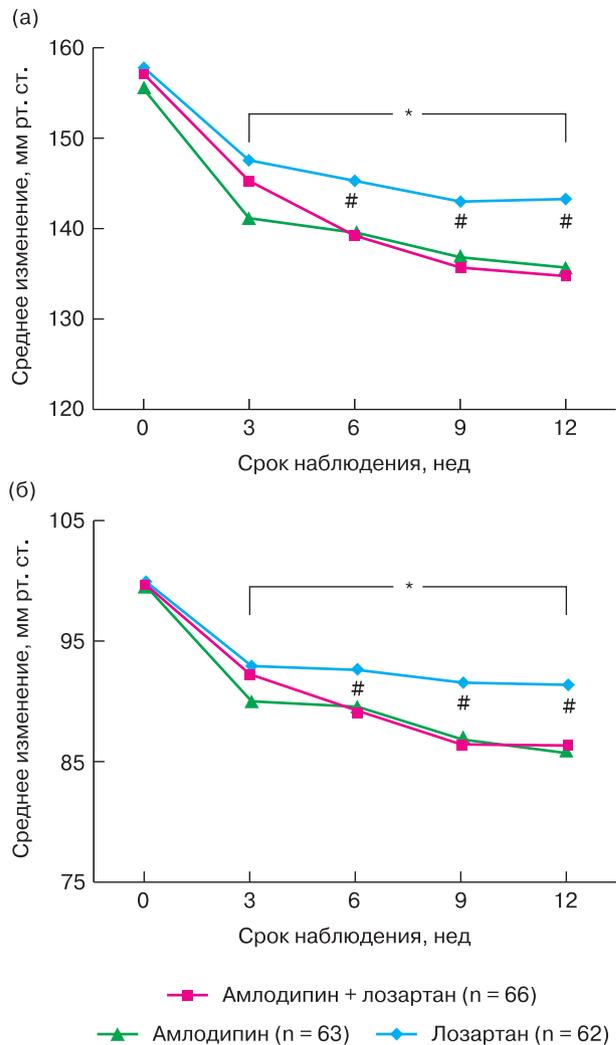


Рис. 8. Изменение САД (а) и ДАД (б) в течение 12 мес – результаты исследования LOTNAR [29]. * $p < 0,001$ по сравнению с показателем в неделю 0, # $p < 0,04$ по сравнению с показателем группы амлодипин + лозартан.

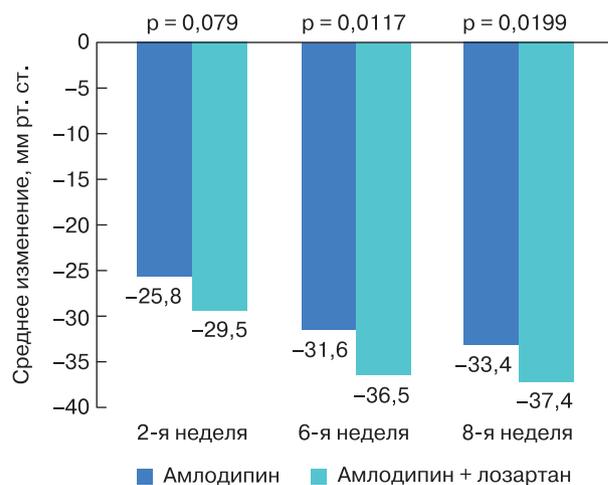


Рис. 9. Изменение САД по сравнению с первоначальным значением (n = 148) [30].

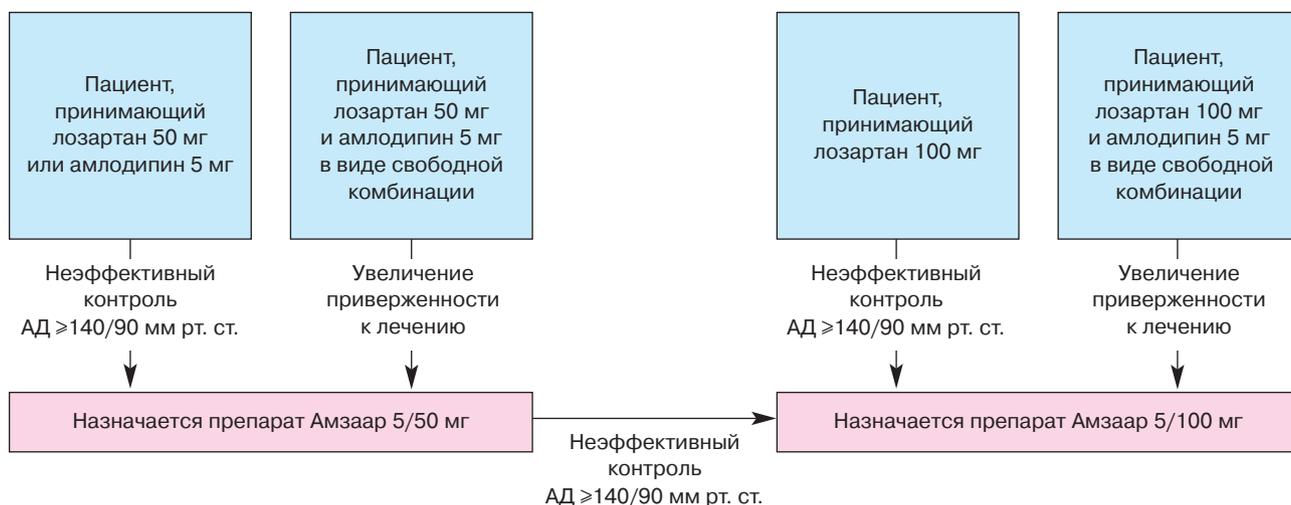


Рис. 10. Алгоритм назначения препарата Амзаар.

этом ФК позволяют улучшить приверженность к лечению благодаря более простому режиму дозирования и снижению стоимости лечения. Применение в ФК рациональных сочетаний гипотензивных препаратов обеспечивает более эффективное снижение АД за счет их синергического действия и уменьшает частоту развития побочных эффектов.

В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ прописаны основные коморбидные состояния, при которых комбинация БРА II и АК имеет преимущества для назначения пациентам с АГ [2]:

- ишемическая болезнь сердца;
- гипертрофия миокарда левого желудочка;
- атеросклероз сонных и коронарных артерий;
- дислипидемия;
- СД;
- метаболический синдром;
- пожилой возраст;
- изолированная систолическая АГ;
- кашель при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Новая комбинация БРА II лозартана и АК амлодипина – Амзаар – показана как стартовая терапия для пациентов очень высокого риска и со II–III степенью АГ, а также при неэффективности монотерапии лозартаном или амлодипином (рис. 10).

Использование комбинации БРА II + АК тормозит поражение органов-мишеней, в том числе при часто встречающихся коморбидных состояниях, и не нарушает углеводный обмен. В связи с этим ФК амлодипина и лозартана представляется перспективным средством лечения пациентов с АГ, эффективность и безопасность которого подтверждена клиническими исследованиями.

Список литературы

1. Hansson L. et al. // *Lancet*. 1998. V. 351. № 9118. P. 1755.
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // *Систем. гипертен.* 2010. № 3. С. 5.
3. Mansia G. et al. // *Blood Press*. 2007. V. 16. № 3. P. 135.
4. Chapman R.H. et al. // *Arch. Intern. Med.* 2005. V. 165. № 10. P. 1147.
5. Düsing R. // *Vasc. Health Risk Manag.* 2010. V. 6. P. 321.
6. Rudd P. // *Am. Heart J.* 1995. V. 130. № 3. Pt. 1. P. 572.
7. Blonde L. et al. // *Diabetes Obes. Metab.* 2003. V. 5. № 6. P. 424.
8. Burnier M. et al. // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. V. 63. № 5. P. 790.
9. Eisen S.A. et al. // *Arch. Intern. Med.* 1990. V. 150. № 9. P. 1881.
10. Gupta A.K. et al. // *Hypertension*. 2010. V. 55. № 2. P. 399.
11. Neutel J.M. // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. V. 24. № 8. P. 2389.
12. Opie L.H. // *Lancet*. 1995. V. 346. № 8980. P. 961.
13. Kes S. et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* 2003. V. 19. № 3. P. 226.
14. Dahlof B. et al. // *Lancet*. 2002. V. 359. № 9311. P. 995.
15. Lindholm L.H. et al. // *Lancet*. 2002. V. 359. № 9311. P. 1004.
16. Greving J.P. et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005. V. 61. № 5–6. P. 461.
17. See S. // *Expert Opin. Pharmacother.* 2001. V. 2. № 11. P. 1795.
18. Verdecchia P. et al. // *Hypertension*. 2004. V. 43. № 5. P. 963.
19. Dunder K. et al. // *Br. Med. J.* 2003. V. 326. № 7391. P. 681.
20. Rigamonti E. et al. // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Boil.* 2008. V. 28. P. 1050.
21. Kamper A., Nielsen A. // *Transplantation*. 2001. V. 72. № 4. P. 671.
22. Agha A. et al. // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2009. V. 20. № 3. P. 429.
23. Lacourciere Y. et al. // *Kidney Int.* 2000. V. 58. P. 762.
24. Brenner B.M. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 345. № 12. P. 861.
25. Webster J. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1988. V. 12. Suppl. 7. P. S72.
26. Zanetti-Elshater F. et al. // *Am. J. Hypertens.* 1994. V. 7. № 1. P. 36.
27. Law M.R. et al. // *Br. Med. J.* 2003. V. 326. № 7404. P. 1427.
28. Park C.G. et al. // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2012. V. 12. № 1. P. 35.
29. Kohlmann O., Jr., et al. // *Arq. Bras. Cardiol.* 2006. V. 86. № 1. P. 39.
30. Kim S.H. et al. // *BMC Res. Notes*. 2011. V. 4. P. 461. ●