

Выбор антигипертензивного препарата у больного артериальной гипертонией и патологией печени

Л.Б.Лазебник, И.А.Комиссаренко, О.М.Михеева

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический институт им. А.И.Евдокимова Минздрава России; ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы

Распространенность артериальной гипертонии (АГ) в России и мире сегодня достигает высоких цифр: свыше 40% [1]. У 83,3% больных АГ сочетается с заболеваниями органов пищеварения, в том числе у 30% – с патологией печени [2].

В последнее десятилетие отмечается рост распространенности вирусных, алкогольных гепатитов и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которые в исходе приводят к циррозу и также занимают ведущие позиции в структуре летальности. Женщины с избыточной массой тела составляют большинство среди пациентов с НАЖБП (65–80%), у 75% больных выявляется гепатомегалия. Распространенность НАЖБП составляет 3–58% среди населения в возрасте 40–60 лет. У 80–100% больных отмечается ожирение, у 58–83% – избыточная масса тела, у 50% – дислипидемия, у 25–75% – сахарный диабет типа 2.

По оценкам западных специалистов, НАЖБП является самым распространенным заболеванием печени, составляя 20–30% в общей популяции [3]. Первичный неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) формируется у пациентов, страдающих висцеральным ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью (ИР), сахарным диабетом типа 2 или нарушением толерантности к глюкозе. Можно отметить, что совокупность этих нарушений характерна для метаболического синдрома (МС) [4, 5].

АГ и болезни печени

В клинической практике часто встречается сочетание АГ и заболеваний печени, которые объединены не только большой распространенностью, но и едиными факторами риска (ФР), патогенетическими механизмами [6]. Клиницисты сталкиваются с целым рядом проблем, начиная от более тяжелого течения заболеваний и заканчивая затруднениями в терапии таких больных. Приходится находить компромиссы между эффективностью и безопасностью гипотензивных препаратов, просчитывать возможные лекарственные взаимодействия с учетом функционального состояния печени.

Изменение печеночного микросомального окисления и особенно его замедление могут сопровождаться сложными нарушениями процессов метаболизма и детоксикации, приводить к кумуляции в организме лекарственных препаратов с усилением или ослаблением их фармакологического эффекта [7, 8].

Известно, что к ФР АГ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом относятся ожирение, гиподинамия, курение, гиперлипидемия и алкоголь. Эти же ФР могут привести к метаболическому поражению печени и развитию НАЖБП. У лиц с избыточной массой тела вероятность развития АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой. В подавляющем числе случаев АГ сочетается с центральным типом ожирения, которому сопутствуют такие состояния, как ИР, дислипидемия, что и послужило основанием для выделения их в отдельный МС. Доказано, что МС является предиктором поражения печени [9]. НАЖБП признана шестым критерием МС и самостоятельным ФР ССЗ. К общим патогенетическим

механизмам АГ и патологии печени можно отнести ИР и компенсаторную гиперинсулинемию.

НАЖБП является частым спутником сердечно-сосудистой патологии. Гепатоз и АГ рассматриваются как равнозначные проявления МС, распространенность которого в популяции достигает 30–40%. Показано, что АГ наряду с ожирением, дислипидемией и сахарным диабетом может быть непосредственной причиной стеатоза печени [6]. Снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к гиперинсулинемии с нарастанием липолиза в жировой ткани, освобождением свободных жирных кислот (СЖК) и поступлением их в гепатоциты [10–12].

Избыточное накопление жира в гепатоцитах возникает вследствие повышения поступления СЖК в печень, снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях печени, повышения синтеза ЖК в митохондриях печени, снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности и экспорта триглицеридов в их составе из гепатоцитов [13].

Увеличение поступления СЖК в печень происходит за счет их высокого содержания в пище, высвобождения при липолизе жировой ткани, преобразования в ЖК избыточного количества углеводов, поступающих в печень.

Накопление жира в цитоплазме гепатоцитов происходит тогда, когда скорость образования в печени триглицеридов превышает скорость их утилизации [14]. Это приводит к оттеснению и сдавлению органелл, повреждению, растяжению и разрывам мембран печеночных клеток, что является причиной нарушения функции печени у больных с МС.

СЖК, являющиеся субстратом перекисного окисления липидов в гепатоцитах, повреждают митохондрии, лизосомы, клеточные мембраны и стимулируют коллагенообразование, образование телец Мэллори.

Усиление перекисного окисления липидов вследствие индукции цитохрома P-450 2E1 в печени приводит к увеличению потребления кислорода гепатоцитами и образованию активных форм кислорода в виде свободных радикалов.

Генетическая предрасположенность к формированию НАЖБП связана с накоплением токсичных СЖК в цитоплазме в результате дефектов β -окисления, обусловленного нарушением захвата карнитина гепатоцитом, который переносит ЖК в митохондрии.

В литературе имеются данные о влиянии **болезней печени** на сердечно-сосудистую систему. Интересны результаты недавнего исследования, продемонстрировавшего, что у пациентов с НАЖБП при прочих равных условиях значимо выше степень гипертрофии левого желудочка [15].

Печень является основным метаболическим органом и может рассматриваться с позиций гликогенеза, обмена липидов, метаболизма лекарств и как орган-мишень ИР и атерогенной дислипидемии, а также как мишень для гепатотропных лекарств. Сегодня накоплено достаточно оснований, чтобы выделить НАЖБП как независимый ФР ССЗ [6].

Существует и обратная взаимосвязь, т.е. АГ в свою очередь усугубляет или провоцирует развитие жирового гепатоза АГ. Экспериментально подтверждено увеличение образования активных форм кислорода (супероксид анион) под действием ангиотензина II (АТ II). Продукты оксидантного стресса снижают активность оксида азота. АТ II во многом обладает противоположным действием по отношению к оксиду азота и в настоящее время признается его антагонистом. В этом свете становится очевидной необходимость патогенетической терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), которые блокируют эффекты альдостерона.

Появляются новые данные о непосредственном положительном влиянии ИАПФ на состояние печеночной паренхимы. Интересна работа, показавшая, что течение вирусного гепатита С у пациентов с АГ более благоприятно, чем у нормотоников. Также показано, что в группе пациентов, получающих ИАПФ, при гистологическом исследовании печени выявлена меньшая степень фиброза и более низкий уровень трансaminaз в сыворотке крови. Эти различия могут быть связаны с влиянием ИАПФ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и эффекты АТ II. Именно локальная ренин-ангиотензин-альдостероновая система участвует в регуляции фиброгенеза в печени, а также в патогенезе portalной гипертензии. ИАПФ и β -адреноблокаторы (β -АБ) остаются наиболее часто назначаемыми препаратами в повседневной практике.

Выбор гипотензивного препарата

«Идеальный» гипотензивный препарат должен отличаться следующими свойствами:

- отсутствие гепатотоксичности;
- минимальное взаимодействие с другими лекарствами;
- отсутствие зависимости метаболизма препарата от функционального состояния печени;
- метаболическая нейтральность;
- положительное влияние на состояние печени.

При выборе антигипертензивного препарата (АГП) необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации.

Как показали результаты многоцентровых рандомизированных исследований, ни один из основных классов АГП не имеет существенного преимущества как в плане снижения артериального давления (АД), так и в плане эффективности снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. При назначении любого из основных классов АГП есть свои «за» и «против».

В каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия разных классов АГП, обнаруженные при проведении рандомизированных исследований. Выбор того или иного АГП должен основываться на результатах больших клинических исследований, в которых доказаны высокая эффективность и безопасность применения именно этого препарата у пациентов в подобной клинической ситуации.

Однако рекомендуемые стандарты лечения АГ далеко не всегда учитывают состояние печени, хотя метаболизм многих лекарственных препаратов осуществляется именно там. Поэтому пациентам с АГ и сопутствующими заболеваниями печени необходимо дифференцированно назначать медикаментозную терапию.

По данным Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, за 3 года (1999–2001 гг.) в гепатологических отделениях были обследованы и пролечены 1200 больных циррозом печени (ЦП), среди них гипертоническая болезнь I–III стадии встречалась у 18,4% больных (практически у каждого пятого больного ЦП имела АГ) [17].

Все группы лекарственных препаратов, применяющихся в лечении АГ, оказывают разное влияние на органы пищеварения. Это могут быть положительные эффекты. Например, использование β -АБ для профилактики кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода при ЦП, антагонистов кальция (АК) – при ахалазии кардии. Известно и отрицательное действие кардиологических препаратов: эрозивно-язвенное поражение желудка при применении ацетилсалициловой кислоты, усиление проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне приема АК (группы дигидропиридинов). В связи с этим необходима рациональная фармакотерапия, а иногда и многоцелевая монотерапия (возможность использовать системные эффекты одного лекарства для одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем).

У больных с хроническими заболеваниями печени жирорастворимые препараты могут кумулироваться, вызывая нежелательные эффекты, тогда как концентрация водорастворимых средств у лиц без гепаторенального синдрома остается близка к стандартной [18–20].

При заболеваниях печени у больных АГ пролекарства в рекомендуемых дозах могут не оказывать достаточного гипотензивного эффекта, и для достижения целевого уровня АД требуется увеличение разовых и суточных доз препарата, поэтому при лечении АГ у больных с патологией органов пищеварения необходимо учитывать все фармакологические особенности разных групп гипотензивных препаратов.

Тиазидные диуретики мало метаболизируются в печени и почти полностью выводятся почками в неизмененном виде.

В отличие от тиазидных диуретиков, индапамид подвергается метаболизму в печени, поэтому с осторожностью должен применяться при лечении больных АГ с патологией печени. Строгий контроль показан больным ЦП (особенно с отеками или асцитом), так как повышается риск развития метаболического алкалоза и возможно усиление проявлений печеночной энцефалопатии.

Антагонисты кальция

Общими свойствами АК являются липофильность, которой объясняется их хорошая всасываемость (90–100%) в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), и единственный путь элиминации из организма – метаболизм в печени. В печени АК полностью метаболизируются до неактивных метаболитов, которые выводятся через почки и ЖКТ. Этими общими фармакокинетическими свойствами АК объясняется замедление их выведения из организма с возрастом, при дисфункции печени, при заболеваниях почек концентрация препаратов не меняется. Поэтому лицам старше 60–65 лет и больным ЦП разовую дозу или кратность приема АК рекомендуется уменьшить. С другой стороны, АК снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера [21]. При нарушении функции нижнего пищеводного сфинктера отсутствует полноценный барьер для рефлюкса кислого содержимого желудка в пищевод, что может обусловить развитие эзофагита. Так как заброс кислого желудочного содержимого в пищевод может вызвать кровотечение из варикозно-расширенных вен (желудочно-пищеводный рефлюкс особенно опасен у больных ЦП), применение дигидропиридинов нежелательно при ЦП, осложненном варикозным расширением вен пищевода [22].

β -АБ подразделяются в зависимости от их растворимости в жирах и воде на жирорастворимые (липофильные), водорастворимые (гидрофильные) и жироводорастворимые.

Липофильные β -АБ (бетаксалол, карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол, небиволол и др.) бы-

стро и полностью (более 90%) всасываются в ЖКТ, обычно метаболизируются в печени (80–100%) [23–25]. В печени они подвергаются метаболизму путем гидроксилирования и конъюгирования, превращаясь в метаболиты, которые эскретируются почками после превращения в водорастворимые вещества. У больных ЦП со сниженным печеночным кровотоком и печеночно-клеточной недостаточностью данные препараты способны к кумуляции в организме, так как они находятся в крови более продолжительное время из-за уменьшения активности печеночных ферментов, обуславливая большую частоту побочных эффектов [26–30]. По этой причине разовые дозы или кратность приема липофильных β -АБ необходимо уменьшать больным со сниженным печеночным кровотоком (пожилым лицам, больным с сердечной недостаточностью или ЦП).

Гидрофильные β -АБ (атенолол, надолол, соталол и др.) не полностью (30–70%) и неравномерно всасываются в ЖКТ и обычно в незначительной мере (0–20%) метаболизируются в печени, следовательно, не требуют изменения дозы, а потому могут использоваться для лечения АГ у больных с патологией печени. При применении метопролола больным ЦП необходимо снижение дозы препарата во избежание кумулятивных эффектов и связанных с ним побочных реакций. Использование гидрофильного атенолола не требует коррекции дозы [31]. Некоторые препараты растворяются как в жирах, так и в воде (ацебутолол, бисопролол, пиндолол) и имеют два пути элиминации – это печеночный метаболизм и почечная экскреция.

Такой сбалансированный клиренс данных β -АБ обуславливает безопасность при лечении АГ больных с сопутствующей патологией печени и низкую вероятность их взаимодействия с препаратами, тормозящими активность микросомальных ферментов печени.

Еще в 1980 г. D.Lebrec и соавт. сообщили, что длительное применение пропранолола в дозе, которая уменьшает частоту сердечных сокращений на 25%, снижает риск развития повторного кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода у больных с портальной гипертензией. По сводным данным разных исследований, длительное назначение β -АБ больным ЦП приводит к снижению числа эпизодов первого или повторного кровотечения в среднем на 44% (по сравнению с контрольной группой), уменьшению смертности от кровотечения – на 42% и общей смертности – на 24%. Профилактическая эффективность (в частности, пропранолола и надолола) не зависела от этиологии и тяжести ЦП.

Одним из предполагаемых механизмов снижения давления в системе воротной вены, возможно, является уменьшение кровотока по печеночной и мезентериальной артериям в результате снижения сердечного выброса (β_1 -адреноблокада) и вазоконстрикции (β_2 -адреноблокада). Среди других возможных механизмов называют: 1) повышение тонуса нижнего сфинктера пищевода, что приводит, с одной стороны, к уменьшению желудочно-пищеводного рефлюкса, а с другой – к сдавлению коллатеральных сосудов, кровоснабжающих варикозные узлы; 2) подавление активности ренин-ангиотензиновой системы и связанной с ней секреции альдостерона, которая обычно повышена при ЦП, особенно при наличии асцита [32]. Поэтому β -АБ могут применяться для профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода. При давлении в воротной вене более 12 мм рт. ст. следует начинать терапию β -АБ независимо от степени расширения вен, стремясь поддерживать давление на уровне не выше 12 мм рт. ст. [33].

Несмотря на общий механизм действия, **ИАПФ** различаются по химической структуре, наличию в молекуле дополнительных функциональных групп, природе пролекарства, активности и фармакокинетическому профи-

лю, что очень важно учитывать при лечении больных с разной патологией органов пищеварения [34–36].

В гастроэнтерологической практике наибольший интерес представляет классификация, которая учитывает данные о физико-химических свойствах и фармакокинетических особенностях ИАПФ. Печень – основное место биотрансформации неактивных ИАПФ в активные диацидные метаболиты. Поэтому тяжелые заболевания печени могут оказывать существенное влияние на фармакокинетику неактивных ингибиторов. Например, у больных ЦП максимальная концентрация квинаприла уменьшается на 70%. Теоретически при ЦП наиболее безопасны гидрофильные ИАПФ (лизиноприл), которые не метаболизируются в печени. В связи с этим становится особенно актуальным использование АГП, не метаболизирующихся в печени, способных обеспечить у больных АГ с патологией ЖКТ адекватный контроль за АД в течение 24 ч [2].

При тяжелых заболеваниях печени уменьшается не только биотрансформация неактивных ИАПФ, но и превращение их активных диацидных метаболитов в неактивные соединения. Поэтому трудно предсказать изменения плазменных концентраций активных диацидных метаболитов разных неактивных ИАПФ у больных ЦП. Например, в отличие от квинаприла, плазменные концентрации диацидного метаболита трандолаприла – трандолаприлата у больных с патологией печени выше, чем у здоровых лиц. Поэтому пациентам с ЦП рекомендуется увеличивать дозу квинаприла, но уменьшать дозу трандолаприла.

Липофильные ИАПФ (каптоприл) обладают самостоятельной фармакологической активностью, но в печени подвергаются дальнейшим превращениям с образованием фармакологически активных дисульфидов, которые выводятся путем почечной экскреции. Липофильные пролекарства (фармакологически неактивные) становятся активными диацидными метаболитами после метаболизма в печени, затем трансформируются в неактивные соединения [37]. У больных с патологией печени эти процессы нарушены, а при снижении кровотока в печени отмечается задержка конверсии пролекарства в его активную форму при первом прохождении через нее [38]. Соответственно, при заболеваниях печени препараты, нуждающиеся в трансформации для приобретения активности, действуют слабее [39].

Результаты фармакокинетического исследования свидетельствуют, что важным критерием при выборе ИАПФ у больных с патологией печени является биологическая активность препарата. Как показано нами в ранее опубликованных работах, эналаприл, являясь фармакологически неактивным пролекарством, метаболизируется в печени для приобретения активности, а лизиноприл непосредственно обладает биологической активностью. Поэтому гипотензивный эффект лизиноприла у больных АГ и ЦП был более выражен по сравнению с таковым при лечении эналаприлом. По данным суточного мониторирования АД, применение эналаприла и лизиноприла в дозе 10 мг привело к эффективному снижению АД у 23,3 и 53,3% из обследованных больных АГ и ЦП соответственно. Показатели фармакокинетики после приема лизиноприла у больных ЦП и без патологии печени достоверно не отличаются [17, 40].

На фоне терапии β -АБ у всех больных АГ независимо от назначенного препарата (липофильный метопролол или гидрофильный атенолол) отмечена нормализация АД. Эпизоды брадикардии при лечении атенололом выявлены у 14,44% больных, а при терапии метопрололом – у 22,22%. У больных АГ с патологией печени выявлены выраженные нарушения фармакокинетических параметров метопролола, подвергающегося печеночному метаболизму [41, 42].

В зависимости от наличия активного метаболита **блокаторы АТ₁-рецепторов** разделяются на пролекарства (лозартан, кандесартан, тазосартан), которые становятся активными после метаболических превращений в печени, и активные лекарственные вещества (валсартан, ирбесартан, телмисартан и эпросартан), которые обладают фармакологической активностью. Соответственно, при лечении АГ у больных с патологией печени предпочтение отдается активным блокаторам АТ₁-рецепторов, которые выводятся в неизменном виде. Данные препараты также не влияют на активность печеночного цитохрома Р-450, что определяет низкий риск взаимодействия их с другими препаратами.

Таким образом, при патологии органов пищеварения лечение больных АГ препаратами, подвергающимися печеночному метаболизму, должно проводиться с осторожностью. Это связано с тем, что данные препараты могут находиться в крови больных более продолжительное время, что может способствовать развитию нежелательных явлений [43]. То есть при лечении больных АГ с патологией печени становится особенно важным использование АПП, не метаболизирующихся в печени и не ухудшающих ее функциональное состояние [44].

Таким образом, проблема адекватного контроля АД, органопротекции органов-мишеней и достижения максимально низкого сердечно-сосудистого риска при сочетании АГ и патологии печени может быть успешно решена только при правильном выборе АПП, его дозы и при рациональном сочетании с другими лекарственными средствами.

Пациенты с АГ и патологией печени, как правило, требуют комплексного подхода, направленного не только на снижение АД, но и на такие важные патогенетические механизмы, как ИР, дислипидемия, системное воспаление. При выборе лекарственного препарата врач руководствуется патогенетическими механизмами основного заболевания и наличием сопутствующих патологий.

Согласно принципам рациональной фармакотерапии (по Д.Лоуренсу) врач должен ставить перед собой среди многих других и такие вопросы:

1. Какой должна быть схема медикаментозного лечения в зависимости от функционального состояния организма (в первую очередь почек, печени)?
2. Превосходит ли возможность предполагаемого улучшения вероятность ущерба и опасность возникновения побочного действия лекарственного средства?

Литература

1. Шальнова СА, 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.
2. Лазебник Л.Б., Михеева О.М., Комиссаренко И.А. и др. Особенности лечения больных АГ ингибиторами АПФ при патологии органов пищеварения. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2007; 4: 47–55.
3. Bedogni G, Miglioli L, Masulli F et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44–52.
4. Маев И.В., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Зайцева Е.В. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита. *Cons. Med. Гастроэнтерология. (Прил.)* 2011; 1: 34–7.
5. Маев И.В., Дичева Д.Т. Неалкогольный стеатогепатит: лечить или не лечить? *Cons. Med. Гастроэнтерология. (Прил.)* 2009; 2: 6–8.
6. Костюкович О.И. Артериальная гипертензия и болезни печени: в поисках компромисса. *РМЖ. Кардиология.* 2011; 7: 338–43.
7. Murray M, Petrovic N. Cytochromes P450: decision-making tools for personalized therapeutics. *Curr Opin Mol Ther* 2006; 8 (6): 480–6.
8. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System. Ninth Edition.* Oxford: Blackwell Scientific Publications 1992; p. 322–56.
9. Nmaguchi M, Kojima T, Takeda N et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722–8.
10. Буевров А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность. *Терапевт. архив.* 2007; 79 (8): 88–92.
11. Драткина О.М., Смирин В.И., Иващенко В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему. *Лечащий врач.* 2010; 5: 7–10.

12. Корнеева О.Н., Драткина О.М., Павлов Ч.С. и др. Неалкогольный гепатит при метаболическом синдроме. *Cons. Med. Гастроэнтерология. (Прил.)* 2009; 2: 18–21.
13. Буевров Е.Л., Драткина О.М., Иващенко В.Т. Атерогенная дислипидемия и печень. *Рос. мед. вестн.* 2008; 13 (1): 17–23.
14. Григорьев П.Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика. *Рус. мед. журн.* 2002; 4 (1): 30–1.
15. Fallo F, Dalla Pozza A et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19 (9): 646–53.
16. Tarquini R, Lazzeri C, Boddi M. Non-alcoholic fatty liver disease: a new challenge for cardiologists. *Review. Italian. Rome: G Ital Cardiol* 2010; 11 (9): 660–9.
17. Комиссаренко И.А., Лазебник Л.Б., Михеева О.М. Особенности метаболизма гипотензивных препаратов у больных с патологией органов пищеварения. *Кардиоваск. терапия и профилактика. (Прил. 1).* 2009; 8 (6): 239.
18. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетики. Ростов-на-Дону: Феникс, 2001; с. 337–9.
19. Лоуренс Д.Р. *Клиническая фармакология.* М.: Медицина, 1991; 320.
20. Лупанов В. П. Лечение артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (1): 26–30.
21. Blackwell IN, Castell DO. Oesophageal chest pain appoint of view. *Gut* 1984; 25 (16): 1–7.
22. Комиссаренко И.А. Особенности лечения ишемической болезни сердца у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Терапевт. архив.* 2006; 78 (2): 72–6.
23. Лупанов В.П. Роль β-адреноблокаторов в лечении и прогнозе жизни больных хронической ишемической болезнью сердца. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (10) [154]: 450–7.
24. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия.* М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003; с. 227.
25. Белоусов Ю.Б. Место метопролола в лечении хронической сердечной недостаточности. *Фарматека.* 2002; 4: 33–43.
26. Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Ф. Сравнительное исследование биэквивалентности двух лекарственных форм метопролола. *Фарматека.* 2004; 2: 68–73.
27. Godbillon J, Gerardin A, John VA, Theobald W. Comparative pharmacokinetic profiles of metoprolol and chlorthalidone administered alone or in combination to healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24 (5): 655–60.
28. Haria M, Plosker GL, Markham A. Felodipine/metoprolol: a review of the fixed dose controlled release formulation in the management of essential hypertension. *Drugs* 2000; 59 (1): 141–57.
29. Sandberg A, Abrahamsson B, Regardb CG et al. Pharmacokinetic and biopharmaceutical aspects of once daily treatment with metoprolol CR/ZOK: a review article. *J Clin Pharmacol* 1990; 30 (Suppl. 2): 2–16.
30. Sandberg A, Ragnarsson G. Design of a new multiple-unit controlled-release formulation of metoprolol – metoprolol CR. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33 (Suppl.): 3–7.
31. Михеева О.М. Особенности лечения больных артериальной гипертензией при хронических заболеваниях печени и верхних отделов пищеварительного тракта β-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
32. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-адреноблокаторы. М., 1999.
33. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99: 1401.
34. Данковцева Е.Н., Замейщиков Д.А. Зофеноприл: осталось ли место для еще одного ингибитора АПФ. *Фарматека.* 2006; 5: 24–8.
35. Пиларевский С.Р. Ингибиторы АПФ в эпоху доказательной кардиологии. *Трудный пациент.* 2006; 12 (4): 2–7.
36. Hunt SA. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1–82.
37. Савенков М.П., Иванов С.Н., Бозоева М.А., Михайлузова М.П. Коррекция повышенного артериального давления в утренние часы с помощью ингибиторов АПФ. *Гедон Рухтер в СНГ.* 2001; 4 (8): 27–30.
38. Lancaster SG, Todd PA. Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1988; 35: 646–69.
39. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. СПб.: Сотис, 1995; с. 253.
40. Комиссаренко И.А., Михеева О.М., Дроздов В.Н. и др. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертензией на фоне патологии печени. *Cons. Med.* 2007; 9 (11): 72–5.
41. Михеева О.М., Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Комиссаренко И.А. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности антигипертензивных препаратов при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с заболеваниями органов пищеварения. *Артериальная гипертензия.* 2011; 17 (2): 169–74.
42. Михеева О.М., Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А. Лизиноприл при лечении артериальной гипертензии у больных с патологией органов пищеварения. *Лечащий врач.* 2012; 7: 72–7.
43. Сторожак Г.И., Эттингер О.А. Особенности фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний у больных с клинически значимым поражением печени. *Сердце.* 2002; 4 (6): 300–3.
44. Драткина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н. и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности данрила (лизиноприла) при патологии печени и сопутствующей артериальной гипертензии. *Рос. мед. вестн.* 2004; 2: 39–42.