

Центральная, периферическая и почечная гемодинамика у больных гипертонической болезнью на фоне длительной монотерапии эналаприлом и комбинации с гидрохлортиазидом (по данным исследования RU-003)

БИОЛ
46

19-22

А.О. Конради, Р.Х. Афаунов, О.В. Мамонтов, А.А. Пушкарев, А.Н. Крутиков, И.Ю. Ефремова, Е.В. Шляхто
Институт сердечно-сосудистых заболеваний СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Резюме. Целью настоящего исследования было изучение влияния длительной терапии эналаприлом и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом (Ренитеком/Ко-Ренитеком, MSD) на динамику показателей центральной, периферической и почечной гемодинамики и состояние кардиопульмонального барорефлекса у больных гипертонической болезнью. В исследование были включены 35 больных с артериальной гипертензией I–II степени. Терапию Ренитеком/Ко-Ренитеком назначали в течение 6 мес, начиная с дозы ренитека 10 мг, с последующим титрованием до 40 мг и переходом на комбинированную терапию. Было выявлено, что снижение артериального давления в группах больных, получавших терапию эналаприлом и комбинацией эналаприла с гидрохлортиазидом, связано в основном со снижением периферического сосудистого сопротивления, что сопровождалось увеличением объемной скорости кровотока в предплечье и улучшением чувствительности кардиопульмонального барорефлекса. Кроме этого, длительное назначение эналаприла как в монотерапии, так и в комбинации с тиазидовым диуретиком сопровождалось улучшением почечной гемодинамики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эналаприл, гидрохлортиазид, комбинированная терапия.

Central, peripheral, and renal hemodynamics in patients with hypertensive disease during long-term monotherapy with enalapril alone and in combination with hydrochlorothiazide (according to the data of RU-003 study)

A.O. Konradi, R.Kh. Afaunov, O.V. Mamontov, A.A. Pushkarev, A.N. Krutikov, I.Yu. Yefremova, Ye.V. Shlyakhto

Summary. The study was undertaken to examine the impact of long-term therapy with enalapril alone and in its fixed combination with hydrochlorothiazide (renitec/co-renitec, MSD) on the time course of changes in central, peripheral, and renal hemodynamic parameters and on the status of cardiopulmonary reflex in patients with hypertensive disease. The study included 35 patients with Stages I–II arterial hypertension. Therapy with renitec/co-renitec was performed for 6 months, starting with its dose of 10 mg, followed by titration up to 40 mg and switching to a combined therapy. A decrease in blood pressure in the groups of patients receiving therapy with enalapril alone and in combination with hydrochlorothiazide was found to be associated mainly with diminished peripheral vascular resistance, which was followed by a higher volume blood flow rate in the forearm and a better sensitivity of the cardiopulmonary baroreflex. Moreover, long-term use of enalapril both alone and in combination with thiazide diuretic was attended by improved renal hemodynamics.

Key words: arterial hypertension, enalapril, hydrochlorothiazide, combined therapy.

Введение

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в лечении больных артериальной гипертензией (АГ) сегодня подходит к своему 30-летнему юбилею. В настоящее время эффективность этой группы препаратов в плане предотвращения жестких конечных точек, таких как общая смертность, все сердечно-сосудистые события и коронарные события, не вызывает сомнений [1–3]. Сравнимый со стандартной терапией эффект на основные сердечно-сосудистые осложнения был еще раз подтвержден исследованием ALLHAT [4] и недавно выполненным метаанализом VPLTTC [5]. Одним из наиболее изученных препаратов этой группы, который неоднократно продемонстрировал свою высокую эффективность и позитивные эффекты на прогноз, считается эналаприл [6]. Однако до сих пор влияние длительной терапии эналаприлом на состояние почечной гемодинамики и периферический кровоток остается малоизученным и представляется спорным. Вопрос об эффектах длительного назначения ИАПФ на величину вазомоторного компонента барорефлекса также представляется малоизученным, поскольку большинство работ оценивало чувствительность кардиохронотропного барорефлекса [7].

Рациональная комбинированная терапия АГ сегодня становится краеугольным камнем в лечении данной патологии [8–10]. Последние рекомендации JNC [10] указывают на роль диуретиков не только в монотерапии АГ, но и в комбинированной терапии, в которой они выступают как практически обязательный составной элемент лечения. При этом комбинация ИАПФ и диуретиков считается одной из наиболее рациональных, а осо-

бе внимание в последние годы уделяется использованию фиксированных комбинации данных групп препаратов, что существенно улучшает приверженность к лечению [11]. Гемодинамические эффекты комбинированной терапии изучены сегодня крайне недостаточно. При этом известные сдвиги в центральной и регионарной гемодинамике на фоне изолированного назначения ИАПФ могут быть иными при сочетанном назначении даже наибольших доз тиазидовых диуретиков. Еще менее изученными представляются эффекты такой комбинации препаратов на вегетативную регуляцию кровообращения.

В связи с этим целью настоящего исследования было изучить влияние длительной терапии эналаприлом (Ренитеком) и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом (Ко-Ренитеком) на показатели центральной, почечной и периферической гемодинамики у больных гипертонической болезнью (ГБ), а также состояние кардиопульмонального барорефлекса.

Материал и методы

В проспективное титрационное открытое исследование препаратов Ренитек/Ко-Ренитек (MSD) у больных ГБ было включено 35 пациентов (28 женщин и 7 мужчин). Средний возраст женщин и мужчин был примерно одинаков и составлял 54,4±7,7 и 55,8±9,8 года соответственно.

Критерии включения

1. Больные с ГБ в возрасте от 18 до 65 лет.
2. Артериальное давление (АД) на момент включения более 140/90 до 180/110 мм рт. ст.
3. Длительность АГ более 1 года.

Критерии исключения

1. Другие заболевания сердечно-сосудистой системы, приводящие к структурным и функциональным изменениям сердца.
2. Вторичные АГ.
3. Тяжелые сопутствующие заболевания.
4. Необходимость сопутствующей терапии средствами, оказывающими существенное влияние на вегетативную регуляцию.
5. Сахарный диабет.
6. Неврологические заболевания, сопровождающиеся автономной дисфункцией.
7. Беременность.
8. Психические заболевания.
9. Перенесенные инсульты.
10. Предшествовавшая длительная терапия (более 3 мес) β -блокаторами.
11. Снижение фракции выброса менее 50% и локальные нарушения сократимости миокарда.

Дизайн исследования

Исследование состояло из периода скрининга, 3-дневного «отмывочного» периода, периода титрации Ренитека/Ко-Ренитека и периода лечения пациентов подобранной дозой. На визите 1 (скрининговом) осуществляли подписание информированного согласия, оценку критериев включения/исключения и отмену предшествовавшей терапии. На визите 2 начинали терапию Ренитеком в дозе 10 мг в сутки. Период титрации продолжался 2–6 нед (визит 3 и 4, при необходимости дополнительные визиты). Целевым уровнем АД были значения 140/90 мм рт.ст. Титрация дозы предполагала последовательное увеличение дозы Ренитека до 20 и 40 мг в сутки с последующим переходом на комбинированную терапию с гидрохлортиазидом (Ко-Ренитеком). Период лечения продолжался до конца 24-й недели исследования (визит 6). В течение этого периода проводили промежуточный визит на 12-й неделе исследования (визит 5). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом по вопросам кардиологии, эндокринологии и гематологии.

Определение показателей центральной гемодинамики методом радиокордиографии

Для определения показателей центральной гемодинамики применяли радиокордиографию с использованием ^{131}I -альбумина по стандартной методике. Детектор радиокордиоанализатора HS-110 фирмы «Gamma» (Венгрия) устанавливали над грудной клеткой лежащего горизонтально пациента на уровне 4-го межреберья по левой парастернальной линии и регистрировали фоновую радиоактивность. После этого в локтевую вену вводили радиофармпрепарат ^{131}I -альбумин и записывали его прохождение через камеры сердца. Скорость счета шприца с расщитанной активностью 0,22 МБк ^{131}I -альбумина, разведенной до 0,5 в физиологическом растворе хлорида натрия, измеряли до и после введения над встроенным колодезным счетчиком прибора. На 10-й минуте после введения радиофармпрепарата проводили регистрацию уровня радиоактивности над областью сердца прекардиальным детектором, забор крови из локтевой вены другой руки и радиометрию пробы в колодеце анализатора. Основные показатели (объем циркулирующей крови, минутный объем, сердечный выброс) рассчитывали по общепринятым формулам [12, 13] с использованием встроенных программ радиокордиоанализатора. Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) вычисляли по формуле:

$$\text{ОПСС} = \text{АДср} \times 1333 \times 60 / \text{МО} \text{ (дин} \times \text{с/см}^5\text{)},$$

где АДср. – среднее гемодинамическое давление, рассчитываемое как сумма 1/3 пульсового давления и АД диастолического; 1333 – коэффициент перевода мм рт. ст. в дин/см²; 60 – множитель перевода минутного объема за 1 с.

Оценка почечного кровообращения

Для оценки состояния почечного кровообращения использовали метод измерения почечного клиренса

^{131}I -гиппурана, основанный на однократной инъекции радиофармпрепарата с последующим взятием двух образцов плазмы на 7 и 17-й минутах и их радиометрией в колодезном счетчике. Одновременно проводили регистрацию изменений концентрации индикатора путем радиометрии внешним детектором, направленным на область сердца. Пациенту вводили в локтевую вену 2,22 МБк ^{131}I -гиппурана, а пробы крови брали из локтевой вены другой руки. Вводимую активность измеряли по методике В.Ф.Смирнова и соавт. (1979 г.) [14]. Лучевая нагрузка составляла 0,17 мЗв. Согласно двухкамерной модели распределения радиофармпрепарата в организме рассчитывали эффективный почечный кровоток (ЭПК) и плазмоток (ЭПП) по соответствующим формулам [15]. При этом использовали оригинальную программу обработки прекардиальной кривой, реализованную на ЭВМ ДВК-3 по алгоритмам, описанным в литературе [15]. Почечное сосудистое сопротивление (ПСС) вычислялось по формуле:

$$\text{ПСС} = \text{АДср} \times 1333 \times 60 / \text{ЭПК} \text{ (дин} \times \text{с/см}^5\text{)},$$

где АДср. – среднее гемодинамическое давление, рассчитываемое как сумма 1/3 пульсового давления и АД диастолического; 1333 – коэффициент перевода мм рт. ст. в дин/см²; 60 – множитель перевода почечного кровотока за 1 с. В работе применяли радиокордиоанализатор HS-110 фирмы «Gamma» (Венгрия). Радиометрию проб плазмы проводили на многоканальном анализаторе LP 4840 («Nokia», Финляндия) и осуществляли в день исследования.

Оценка параметров периферической гемодинамики и состояния вазомоторного компонента кардиопульмонального барорефлекса

Оценивали периферический кровоток в предплечье с расчетом объемной скорости кровотока (ОСК) и венозного тонуса (ВТ) в пределах разности давлений в окклюзирующей манжете от 40 до 60 мм рт. ст. (ВТ_{40–60}) с использованием метода окклюзионной плетизмографии по Dohn в модификации Скарде (1974 г.) [16].

Для тестирования кардиопульмонального барорефлекса (КПБР) использовали стандартную методику декомпрессии нижней половины тела в специальной камере с созданием постоянного разрежения – 10 мм рт. ст. Камеру герметично фиксировали на уровне гребня подвздошной кости. Эта проба приводит к деактивации КПБР вследствие снижения центрального венозного давления (ЦВД) за счет уменьшения венозного возврата, связанного с депонированием крови в емкостных сосудах нижних конечностей (до 500–600 мл). Наиболее воспроизводимым ответом в ходе данного теста является кон. трикция кожно-мышечных сосудов, приводящая к падению ОСК. Исходя из этого, вазомоторный компонент КПБР оценивали по относительной величине вазоконстрикторной реакции в предплечье на 2-й минуте после создания разрежения с помощью метода окклюзионной плетизмографии.

Статистическая обработка полученных результатов исследования

Полученные результаты обрабатывали с использованием статистической программы SPSS v10.0.5 for Windows. Использовали парный критерий Вилкоксона для оценки достоверности различий изменений в группе, U-тест Манна–Уитни для оценки достоверности различия между группами и корреляционный анализ. При $p < 0,05$ различия считались достоверными. Данные в таблицах и тексте приведены в виде $M \pm s$.

Результаты

Изменение показателей центральной гемодинамики при терапии Ренитеком и Ко-Ренитеком

Результаты антигипертензивного эффекта препаратов приведены в ранее опубликованных работах [17]. Кратко отметим, что нормализацию АД, по данным «офисного» измерения наблюдали у 9 (69,3%) больных в

Таблица 1. Динамика показателей центральной гемодинамики при лечении Ренитеком

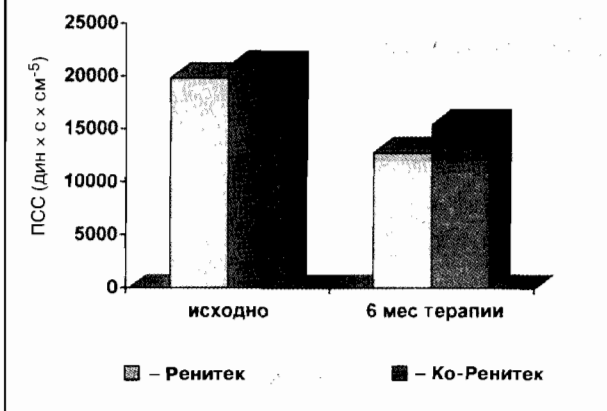
Показатель	Исходно	24 нед	<i>p</i>
СИ	3279,91±266,24	3506,82±382,86	>0,05
УИ	47,6±6,9	61,83±22,50	<0,05
ОПСС	1617,86±27,75	1248,67±253,59	<0,05
ВЛК	5,9±1,2	5,6±0,3	>0,05
ОЦК	47,59±4,16	56,87±7,11	>0,05
ОЦП	31,16±2,87	35,06±3,75	>0,05
САД	162,77±13,34	135,31±15,02	<0,05
ДАД	98,77±7,09	86,85±8,76	<0,05
ЧСС	77,46±9,27	77,69±8,98	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Динамика показателей центральной гемодинамики при лечении Ко-Ренитеком

Показатель	Исходно	6 мес терапии	<i>p</i>
СИ, мл	3691,75±932,83	3698,53±1756,78	>0,05
УИ, мл	49,97±13,8	52,15±17,95	>0,05
ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	1442,11±190,13	1395,41±440,25	>0,05
ВЛК, мин	7,23±3,49	5,05±1,22	>0,05
ОЦК, дл	57,77±14,6	55,72±11,75	>0,05
ОЦП, дл	37,43±12,11	34,88±7,69	>0,05
САД, мм рт. ст.	169,47±14,49	137,29±8,24	<0,05
ДАД, мм рт. ст.	103,29±6,49	87±7,12	<0,05
ЧСС, уд/мин	82,82±10,74	82,76±9,32	>0,05

Рис. 1. Динамика ПСС на фоне терапии Ренитеком/Ко-Ренитеком.



группе монотерапии и у 11 (64,7%) больных в группе комбинированной терапии. Переносимость терапии была оценена как отличная у 87,5% больных. Динамика уровня АД приведена в табл. 1 и 2.

При терапии Ренитеком отмечены достоверное увеличение ударного индекса (УИ) на 29,9% ($p < 0,05$) и снижение показателей ОПСС на 22,82%; некоторое уменьшение времени легочного кровотока (ВЛК) на 7,8%, также тенденция к увеличению показателей сердечного индекса (СИ) на 6,9%; объема циркулирующей крови (ОЦК) на 19,5%; объема циркулирующей плазмы (ОЦП) на 12,5% (см. табл. 1).

В группе больных, получавших Ко-Ренитек, отмечена тенденция к увеличению показателей СИ на 0,2%; УИ на 4,4%, тенденция к уменьшению показателей ОПСС на 3,2%; ВЛК на 30,1%; ОЦК на 3,6%; ОЦП на 6,8% (см. табл. 2).

Изменение состояния почечной гемодинамики при терапии Ренитеком и Ко-Ренитеком

Как показано на рис. 1, при терапии Ренитеком достоверно уменьшилось на 35,4% (с 19820,8±4519,54 до 12802,54±3512,829 дин × с × см⁻⁵, $p < 0,05$). При терапии Ко-Ренитеком оно уменьшилось лишь на 26,4%, что было недостоверно (с 20973,04±4456,80 до 15429,33±1460,61 дин × с × см⁻⁵, $p > 0,05$).

На рис. 2 продемонстрировано, что при обоих режимах лечения повысились показатели ЭПП: на 27,4% в

Рис. 2. Динамика ЭПП при терапии Ренитеком и Ко-Ренитеком (* $p < 0,05$).

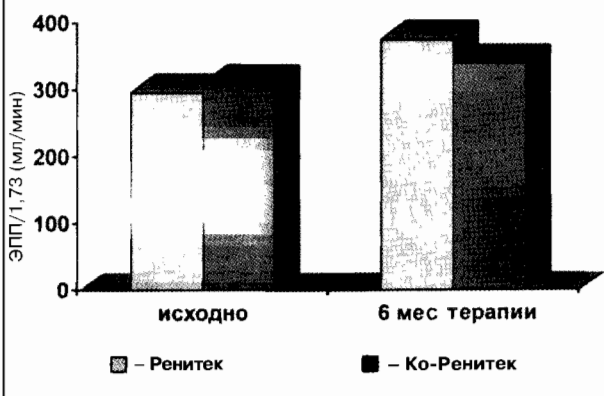
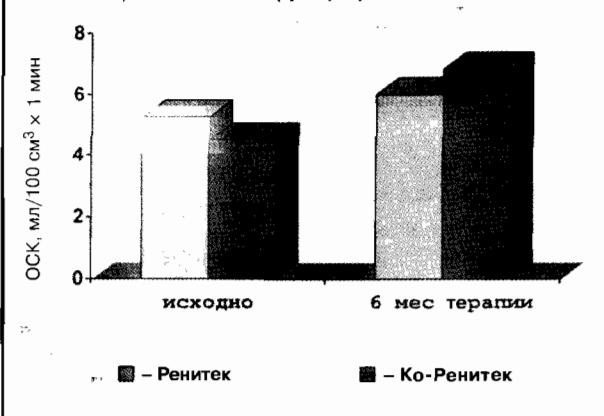


Рис. 3. Динамика показателей ОСК при терапии Ренитеком/Ко-Ренитеком (* $p < 0,05$).



группе монотерапии (с 296,8±65,47 до 377,2±44,93, $p < 0,05$) и на 10% в группе комбинированной терапии (с 310,31±27,83 до 341,61±25,92, $p > 0,05$).

Динамика изменений ЭПК при терапии Ренитеком/Ко-Ренитеком были аналогичной динамике изменений ЭПП. В группе больных, получавших монотерапию эналаприлом, отмечено достоверное увеличение ЭПК на 29,3% (с 461,3±91,49 до 596,54±74,77, $p < 0,05$), а в группе больных, получавших терапию Ко-Ренитеком, отмечено недостоверное увеличение ЭПК на 10,9% (с 477,7±48,51 до 529,56±40,83, $p > 0,05$).

При проведении корреляционного анализа не выявлено связей между изменениями ПСС, ЭПП, ЭПК и изменениями уровня АД.

Изменение состояния периферической гемодинамики и КПБР при терапии Ренитеком и Ко-Ренитеком

При терапии Ренитеком и Ко-Ренитеком отмечены различные эффекты в отношении показателей ОСК (рис. 3). Так, при терапии Ренитеком отмечена лишь тенденция к повышению ОСК (на 13,3%, с 5,26±2,02 до 5,96±2,56 мл/100 см³ × 1 мин, $p > 0,05$), а при терапии Ко-Ренитеком – достоверное повышение на 50,78% (с 4,49±1,38 до 6,77±2,08 мл/100 см³ × 1 мин, $p < 0,05$).

Вазомоторный компонент КПБР, как показано на рис. 4, на фоне монотерапии Ренитеком увеличивался незначительно (с 11,3±13,8 до 18,2±9,2, $p > 0,005$), а при терапии Ко-Ренитеком достоверно увеличивался (с 7,7±14,4 до 29,3±8,0, $p = 0,002$).

Регионарное сосудистое сопротивление, как показано на рис. 5, достоверно снижалось на 15,2% (с 34,8±18,2 до 29,5±15,3, $p > 0,005$), при терапии Ко-Ренитеком снижалось более существенно на 47,2% (с 33,3±11,9 до 17,6±4,6, $p < 0,05$). Данные различия, наиболее вероятно, обусловлены исходными различиями в уровне АД и, соответственно, большей степенью его снижения в группе комбинированной терапии.

Рис. 4. Динамика показателей вазомоторного компонента КПБР при терапии Ренитеком и Ко-Ренитеком (* $p < 0,05$).

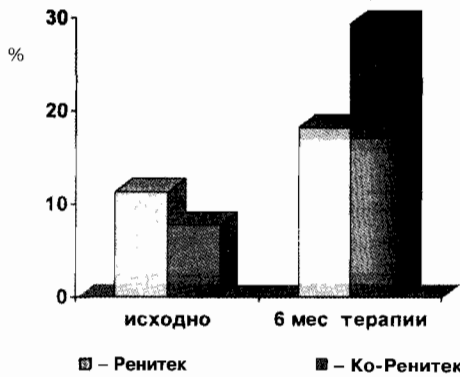
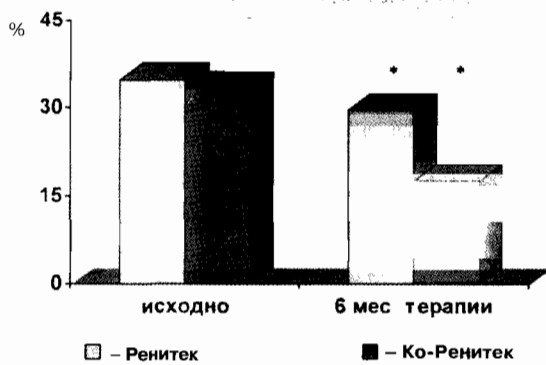


Рис. 5. Динамика показателей регионарного сосудистого сопротивления при терапии Ренитеком и Ко-Ренитеком (* $p < 0,05$).



Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало, что основу антигипертензивного эффекта как при монотерапии больных АГ эналаприлом (Ренитек), так и при комбинации с гидрохлортиазидом (Ко-Ренитеком) составляет периферическая вазодилатация. При этом с использованием наиболее точного метода оценки величины ОПСС и ОЦК было показано, что при изолированном назначении в течение длительного времени ИАПФ происходит незначительное нарастание ОЦК, что говорит об активации компенсаторных механизмов, способных в дальнейшем привести к усложнению эффекта от терапии. Напротив, при длительной терапии в комбинации с малыми дозами диуретика на фоне уменьшения ОПСС происходит незначительное уменьшение ОЦК, что также вносит вклад в антигипертензивную активность препарата.

Анализ результатов изменения почечной гемодинамики в процессе лечения выявил также закономерные изменения. Монотерапия Ренитеком сопровождалась более значимым увеличением почечного кровотока и плазмотока. Прирост почечного кровотока при применении Ко-Ренитека был меньше, но тем не менее присутствовал, что позволяет говорить о позитивном влиянии такой комбинации на состояние почечной гемодинамики, чего не наблюдается при изолированном назначении мочегонных средств [18].

Наиболее неожиданные данные были получены в отношении эффектов моно- и комбинированной терапии на состояние кровотока в предплечье и вазомоторный компонент барорефлекса. В группе больных, получавших Ко-Ренитек, отмечено не только более выраженное увлечение ОСК, но и восстановление барорефлекторных сосудистых реакций. Наиболее вероятно, такая закономерность обусловлена более значимым снижением АД в этой группе по сравнению с исходными значениями. Кроме этого, менее выраженный вазодилатирующий эффект может быть обусловлен и меньшими средними дозами эналаприла в группе монотерапии.

Данное исследование не ставило своей задачей сравнительную оценку эффектов различных препаратов. Исходя из дизайна исследования, в группу комбинированной терапии попали пациенты с недостаточным эффектом монотерапии эналаприлом. В связи с этим исходно больные в группе комбинированного лечения имели более высокое АД и степень его снижения в процессе лечения была больше. Однако столь выраженное улучшение периферической гемодинамики свидетельствует об отсутствии симпатической активации, связанной с назначением диуретика в качестве сопутствующего препарата, что может наблюдаться при монотерапии мочегонными препаратами [19]. Эти данные еще раз свидетельствуют о том, что при длительном назначении не только изолированно ИАПФ, но и их сочетания с мочегонным препаратом доминируют вазодилаторные реакции. Восстановление вазомоторного компонента КПБР может быть связано не только с собственно антигипертензивным действием, но и с антиадренергическим эффектом эналаприла, а также с уменьшением в группе терапии степени гипертрофии левого желудочка, что обсуждалось в ранее опубликованных нами работах [17].

Таким образом, снижение АД в группах больных, получавших терапию Ренитеком и Ко-Ренитеком, связано в основном со снижением периферического сосудистого сопротивления, что сопровождается увеличением ОСК в предплечье и улучшением чувствительности КПБР. Длительное назначение эналаприла (Ренитека) как в монотерапии, так и в комбинации с тиазидовым диуретиком (Ко-Ренитеком) сопровождается улучшением почечной гемодинамики, что может в дальнейшем реализовываться в ренопротективных свойствах препаратов.

Литература

1. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of HOPE and MICROHOPE substudy. *BMJ* 2000; 321: 412–29.
2. Progress Collaborative Study Group. Randomized trial of perindopril based blood pressure lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
3. Hansson L. The Captopril Prevention Project (CAPPP): description and status. *Am J Hypertens* 1994; 8: 825–83S.
4. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
5. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration - Second Cycle of Analyses (BPLTTC) report 2003.
6. Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. NY: Wiley-Liss, Authors Publishing House, 1994; p. 316.
7. Wu RA, Kailasam MT, Cervenkova JH et al. Does lipophilicity of angiotensin converting enzyme inhibitors selectively influence of autonomic neural functional in human hypertension. *J Hypertens* 1994; 12 (11): 1243–7.
8. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия 2001; 7 (приложение).
9. 2003 European Society of Hypertension - European Society of cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1001–53.
10. The seventh report of Joint National Committee in Prevention, Detection and treatment of high blood pressure (JNC VII). National Heart, Lung and Blood Institute, 2003.
11. Zanchetti A, Hansson L. The role of combination therapy in modern antihypertensive therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: S1–S3.
12. Малов ГА. Ускоренный способ определения объема циркулирующей крови с помощью I-131-альбумина. *Мед. радиол.* 1970; 15 (11): 31–4.
13. Spiller P, Webb-Perloe MM. Circulatory variables measured by invasive techniques. Chapter 2: Blood flow. *Europ Heart J* 1985; 6 (Suppl. C): P11–P18.
14. Смирнов ВФ, Касаткин ЮН, Герасимова НИ. Современная радиодиагностика, часть III. Почечные клиренсы (Метод. рекомендации). М., 1979; 68 с.
15. Смирнов ВФ, Поляков ВН, Додельцев ЕП. Анализ данных радионуклидных динамических исследований на основе определения параметров антропометрических функций. *Мед. радиол.* 1980; 25 (12): 63–8.
16. Скардс ЯВ, Виталс АЯ. Гибкий онкометр для определения объема кровотока предплечья и голени методом венозной окклюзионной плетизмографии. *Физиол. журн. СССР.* 1974; 10: 16–8.
17. Афанасьев РХ, Крутиков АН, Кириенков ИС. Антигипертензивная активность и влияние на ремоделирование сердца длительной терапии Ренитеком/Ко-Ренитеком по данным исследования RU-003. *Артериальная гипертензия* 2002; 8: 118–23.
18. Villarreal H, Nunez-Poisson E, Anguaz MC et al. Effects of the Acute and chronic administration of indapamide on systemic and renal haemodynamics in essential hypertension. *Curr Med Res Opin* 1983; 28 (Suppl. 3): Abstract: 135–9.
19. Rabbia F, Martini G, Genova CG et al. Antihypertensive drugs and sympathetic nervous system. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 101–11.