

«Польза-риск» в фармакотерапии: состояние проблемы, пути к разрешению

И.С. Чекман¹, член-корр. НАН и НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой,

Л.И. Казак¹, д.мед.н., доцент,

Е.В. Матвеева⁴, директор Департамента послерегистрационного надзора,

М.И. Загородный², к.мед.н., доцент

А.И. Гребельник¹, аспирант,

Н.Д. Реплянчук³, врач высшей категории,

¹ кафедра фармакологии, ² кафедра внутренней медицины № 3

Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев,

³ Узловая больница № 1 станции «Дарница» Юго-Западной железной дороги, г. Киев,

⁴ Государственный экспертный центр МЗ Украины, г. Киев

Перед специалистами здравоохранения проблема оценки ожидаемой пользы и потенциальных рисков, связанных с фармакотерапией, встала особенно остро и актуально. Это связано с увеличением количества лекарственных средств, их высокой активностью, которая сопровождается возникновением различных побочных реакций. Для решения этой проблемы проведена большая работа по поиску эффективных методов, которые могли бы дать научные обоснования потенциальной пользы и возможных рисков фармакотерапии.

В 1998 г. Советом международных научно-медицинских организаций подготовлен доклад рабочей группы под названием «Баланс между пользой и риском для находящихся в обращении лекарственных средств: оценка сигналов о безопасности». В этом докладе термин **польза** от применения лекарственных средств определяется как любой положительный эффект, а **риск** — как «вероятность наступления негативного события (вреда)».

В этом аспекте очень важным фармакодинамическим показателем является связь **доза-эффект**. Каждое лекарство обладает желательными и нежелательными свойствами. Чаще всего при увеличении дозы лекарства до определенного предела желаемый эффект возрастает, но при этом могут возникнуть нежелательные эффекты. Отношение доз лекарства, при которых проявляется нежелательный и желательный эффект характеризует границы его безопасного применения — **терапевтический индекс препарата** (В.И. Метелица, 2002).

Наиболее значимой причиной отказа пациентов от применения лекарственных средств являются *побочные реакции*.

По сообщениям врачей, у пациентов с *артериальной гипертензией* (АГ) в структуре нежелательных лекарственных реакций на применение одной из наиболее распространенных групп препаратов для лечения АГ — ингибиторов АПФ — доминируют расстройства:

- со стороны дыхательной системы — кашель;
- центральной нервной системы — головная боль, головокружение, слабость;
- кожи — кожные аллергические реакции (М.В. Леонова и соавт., 2010; Е.П. Свищенко, 2010; А.Б. Зборовский, 2008).

Поэтому при назначении медикаментозного лечения пациентам пожилого возраста с АГ врач должен учитывать состояние других органов и систем, в первую очередь — функцию почек и печени (Л.Б. Лазебник и соавт., 2012; В.Г. Кукес, 2008; В.Н. Коваленко, 2009).

К *ингибиторам АПФ длительного действия* относятся лизиноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл. Лизиноприл представляет собой активное вещество, а не пролекарство, не подвергается биотрансформации в печени, поэтому это препарат выбора у пациентов с циррозом печени и ожирением, он также не требует коррекции дозы (Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский, 1999).

В настоящее время важное значение придается не только антигипертензивной эффективности препаратов, но и метаболическим эффектам данной терапии. Например, прием диуретиков и β-адреноблокаторов связан с ухудшением липидного профиля и усугублением инсулинорезистентности. Это обязательно следует учитывать при назначении комбинированной терапии (Г.В. Дзяк и соавт., 2009; М.И. Загородный та ін., 2012).

Раннее начало лечения больных с АГ 1-2-й степени комбинацией эналаприла и индапамида (Энзикс) позволяет чаще достигать нормализации АД. Кроме того, под влиянием этой комбинации достоверно уменьшается количество пациентов с гипертрофией левого желудочка и протеинурией, улучшается качество жизни, пациентов реже госпитализируют (Ю.М. Сіренко і співавт., 2007).

Основной целью антигипертензивного лечения является снижение смертности и частоты осложнений, а также защита органов-мишеней (сердца, мозга,

почек) (О.Д. Остроумова, М.Л. Максимов, 2011; Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации 2008 г., 3-й пересмотр).

Для достижения этой цели большинству пациентов с АГ требовалось применение комбинации из двух и более препаратов. Комбинация ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков является наиболее назначаемой во всем мире. Антигипертензивное действие ИАПФ основано на уменьшении продукции ангиотензина II, поэтому они наиболее эффективны у пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (И.Е. Чазова, 2007). Антигипертензивный эффект диуретиков ограничен возникающими на фоне их применения (вследствие активации РААС) реактивной гиперренинемией и вторичной гиперальдостеронемией, выраженность которых значительно снижается при одновременном назначении ИАПФ.

Совместное применение ИАПФ и диуретиков позволяет значительно повысить эффективность обоих препаратов, приводит к аддитивному антигипертензивному эффекту при использовании меньших доз обоих препаратов. Снижение доз диуретиков и ИАПФ происходит не только без потери, но даже с увеличением антигипертензивного эффекта, а также снижением риска побочных явлений и приводит к органопротекторному эффекту (И.Е. Чазова, 2007).

Нарушение больным режима приема препаратов и преждевременная их отмена — основные препятствия на пути оптимизации лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Эти нарушения связаны со многими причинами, главная среди которых — протест пациента против одновременного приема нескольких лекарственных средств, развитие побочных эффектов (М.А. Krousel-Wood, 2009).

Преодоление этих барьеров и достижение желаемого уровня приверженности к лечению — одна из важнейших задач практикующего врача. Одним из способов решения этой проблемы является внедрение и широкое использование комбинированных лекарственных препаратов (фиксированных комбинаций), которые улучшают приверженность к лечению благодаря:

- упрощению терапевтического режима;
- снижению стоимости терапии;
- нередко — уменьшению выраженности побочных эффектов.

Наиболее подходящими компонентами для создания комбинированных препаратов для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний являются ацетилсалициловая кислота (АСК), ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы и статины.

Доказано, что препараты этих групп снижают риск сердечно-сосудистых событий и смерти (J. Perk, 2012; S. Smith, 2011; W. Weintraub, 2011). Терапевтические возможности фиксированных комбинаций являются темой большого количества клинических исследований. В исследовании P. Dehago et al. (2013) изучалась

приверженность к приему антиагрегантов среди пациентов, перенесших стентирование по поводу острого коронарного синдрома и получавших одинаковые дозы АСК и клопидогреля в виде фиксированных комбинаций или отдельных препаратов. Результаты исследования показали, что использование фиксированной комбинации на 10% повышает приверженность пациентов к антиагрегантной терапии после успешного чрескожного коронарного вмешательства по поводу острого коронарного синдрома по сравнению с отдельным применением препаратов. Эти данные имеют большое значение, потому что преждевременное прерывание антиагрегантной терапии ведет к повышению прокоагулянтной активности и активации тромбоцитов, что значительно увеличивает риск тромбоза стента, уровень смертности от всех причин и риск острого инфаркта миокарда (P. Но, 2008; V. Serebruany, 2006). Наиболее вероятным объяснением лучшей приверженности к терапии на фоне фиксированной комбинации является упрощение режима приема препарата с уменьшением лекарственной нагрузки на пациента (P. Dehago, 2013).

Пациенты с сахарным диабетом (СД) составляют группу высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Клиницисты придерживаются тактики, направленной на интенсивное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и артериального давления у пациентов с СД с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. С этой целью больным СД назначают статины (О.М. Драпкина и соавт., 2012).

В настоящее время существует 5 основных групп липидоснижающих препаратов:

- статины;
- фибраты;
- ингибиторы абсорбции холестерина;
- секвестранты желчных кислот — ионообменные смолы, никотиновая кислота.

Наиболее изученной и широко применяемой группой липидоснижающих препаратов являются **статины**. Преимуществами статинов, выгодно отличающими их от других гиполипидемических препаратов, являются более эффективное снижение риска кардиальной смертности и вероятности развития сердечно-сосудистых событий с одновременным снижением общей смертности; наиболее раннее наступление клинических эффектов; максимальное удобство дозирования и приема; наибольшая безопасность и наилучшая переносимость лечения (Е.Н. Амосова, 2011 (2 части); Л.В. Журавлева, 2012).

Результаты клинических исследований, проведенных в последние десятилетия, показали эффективность статинов в отношении уменьшения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе при СД (С. Vaigent, 2010). Статины хорошо зарекомендовали себя в качестве препаратов для первичной и вторичной профилактики осложнений атеросклероза (Е.Н. Амосова, 2011; U.K. Sampson, 2011).

По результатам клинических исследований С. Vaigent, статины уменьшают интенсивность воспалительного процесса в стенке сосудов, снижают риск

формирования тромбов и улучшают функцию эндотелия. Несмотря на эффективность статинов в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, перед назначением этих препаратов необходимо оценить возможные риски, связанные с терапией статинами у каждого конкретного больного. Результаты крупного мета-анализа исследований с участием 170 тыс. пациентов показали, что снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности сопровождается уменьшением частоты инфаркта миокарда, летальных исходов от ишемической болезни сердца, но при этом не увеличивалась частота случаев рака, рабдомиолиза. E. Mills et al. (2011) отмечали, что на фоне применения статинов наблюдалось повышение уровня активности печеночных трансаминаз, возросло количество случаев впервые выявленного СД по сравнению с контрольной группой.

Клинические исследования W. Justin et al. (2010) показали, что у пациентов с СД необходимо интенсивно уменьшать уровень холестерина и снижать артериальное давление с целью уменьшения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в группах высокого риска. По мере увеличения количества пациентов, получающих статины, вопрос о безопасности их применения становится все актуальнее (N. Swapnil et al., 2009).

Результаты исследования P.M. Ridker et al. (2008) свидетельствуют об увеличении частоты случаев впервые выявленного СД среди пациентов, принимающих розувастатин. Проведенный недавно мета-анализ выявил, что терапия статинами сопровождалась достоверным увеличением частоты случаев впервые выявленного СД (N. Sattar et al. 2010), особенно у пациентов старших возрастных групп. Результаты, полученные D.D. Waters et al. (2011), подтверждают данные N. Sattar et al. и показывают, что риск развития СД на фоне лечения статинами увеличивается не только с возрастом, но и при приеме препаратов в более высокой дозе.

В работе W. Vaker et al. (2010) проведена оценка влияния статинов на чувствительность к инсулину. Показано, что правастатин значительно увеличивает чувствительность к инсулину, в то время как симва-статин уменьшает ее.

Таким образом, статины у больных СД снижают риск сердечно-сосудистых осложнений, и в то же время способствуют увеличению заболеваемости СД на фоне их приема. В настоящее время практикующие врачи могут назначать статины пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но при этом необходимо учитывать возможность развития СД.

Важным достижением гастроэнтерологии является внедрение в клиническую практику **ингибиторов протонной помпы** (ИПП). Омепразол и его генерики применяют для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Барретта, пептической язвенной болезни, функциональной и неисследованной диспепсии, синдрома Золлингера — Эллисона. Кроме того, ИПП являются обязательным

компонентом эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* и применяются для профилактики и лечения гастропатий, возникших на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатий). ИПП могут вызвать различные побочные эффекты, частота которых повышается по мере удлинения сроков лечения. Поэтому при выборе той или иной стратегии применения ИПП врачи всегда должны исходить из определения соотношения «риск-польза». Потенциал побочных эффектов ИПП важен не только потому, что данные препараты чрезвычайно широко применяют в клинической практике, но также и потому, что внедряются новые препараты с более выраженным кислотоингибирующим эффектом и большей продолжительностью действия, а это потенциально может способствовать повышению частоты побочных эффектов (С.М. Ткач, 2012).

Гипохлоргидрия, индуцированная ИПП, может вызывать мальабсорбцию витамина В₁₂ и фосфата кальция, снижение минеральной плотности костной ткани. ИПП могут изменять метаболизм других препаратов путем индукции или ингибирования ферментов цитохрома Р450. В частности, ИПП могут изменять метаболизм противосудорожных, седативных средств, миорелаксантов, клопидогреля. Нормальный желудочный сок, который имеет рН < 4, угнетает рост и размножение различных микроорганизмов, поступающих с пищей. Поэтому желудочная кислота является барьером, который препятствует колонизации различных бактерий в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и может влиять на состав нормальной кишечной микрофлоры. ИПП-индуцируемая гипохлоргидрия может способствовать возникновению респираторных инфекций, подавлять функцию нейтрофилов, что потенциально может способствовать еще большему риску бактериальных инфекций.

Хотя применение ИПП ассоциируется с возникновением определенных побочных эффектов, особенно при длительном приеме этих препаратов, не следует ограничивать их использование у пациентов, у которых польза от их применения превышает возможные риски. ИПП желательно назначать только по клиническим показаниям и кратковременными курсами. Минимизация продолжительности лечения путем периодического пересмотра необходимости продолжения антисекреторной терапии может полностью устранить или существенно снизить риск побочных реакций, ассоциированных с длительным приемом ИПП (С.М. Ткач, 2012).

Болевой синдром остается основным в клинике большинства заболеваний, в том числе ревматических артритов, часто приводя к временной и стойкой утрате трудоспособности. Наиболее оптимальным решением проблемы остается применение **нестероидных противовоспалительных препаратов** (НПВП). Необходимость длительного применения НПВП ставит перед практикующими ревматологами задачу оптимального выбора препарата с максимальной клинической эффективностью и минимальными рисками, особенно

НПВП-гастропатий (О.А. Федорова, 2014). Учитывая эффективность НПВП, необходимо постоянно совершенствовать профиль их безопасности, используя для этого несколько способов (А.С. Свинцицкий, 2011). Доказана эффективность такого профилактического подхода при НПВП-терапии, как выбор ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) или минимально токсичных традиционных НПВП в низких дозах либо применение комбинации традиционных НПВС в стандартной дозе с любым антисекреторным средством (блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, ИПП) (Т.Л. Лапина, 2009). Однако, хотя назначение ингибиторов ЦОГ-2 действительно снижает риск развития гастропатии, при их применении отмечается негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, что в случае сопутствующей сердечно-сосудистой патологии требует решения вопроса о безопасности НПВП-терапии. При наличии риска сосудистых тромботических осложнений терапия ингибиторами ЦОГ-2 должна быть дополнена приемом АСК в низкой дозе, что, в свою очередь, повышает риск возникновения НПВП-гастропатии (Л.В. Журавлева, 2011).

Необходимо применять НПВП, селективно ингибирующие ЦОГ-2, проводить терапию «прикрытия» с применением ИПП либо H_2 -гистаминоблокаторов, цитопротекторный эффект которых превосходит омепразол, в особенности у лиц пожилого возраста, часто принимающих ацетилсалициловую кислоту или клопидогрель в качестве антиагрегантной терапии (Л.В. Журавлева, 2011).

С 1998 г. во многих странах мира при поддержке ВОЗ были начаты национальные программы по лечению больных с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких (МЛУ ТБЛ) (J.W. Kim, 2003). Назначение адекватной *противотуберкулезной терапии* позволяет излечить не менее 75% пациентов с МЛУ ТБЛ. Процесс абациллирования пациентов с МЛУ ТБЛ не зависит от характера поражения каких-либо органов и систем организма при развитии с их стороны только одной побочной реакции. Развитие двух и более побочных реакций на противотуберкулезные препараты у пациентов является фактором, затрудняющим процесс абациллирования.

У больных с побочными эффектами со стороны центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, нарушениями обмена веществ возрастает число неудачных исходов терапии, а при отсутствии таких эффектов и нарушений число излеченных в процессе полихимиотерапии увеличивается (Д.Ю. Щегерцов, 2011). При отсутствии нежелательных эффектов при применении противотуберкулезных средств доля излеченных пациентов увеличивается до 67,1% против 32,9% при их наличии.

Существует **приемлемая и неприемлемая степени риска** при медицинском применении лекарственных средств. Степень риска, которую можно считать приемлемой, зависит от серьезности и тяжести течения заболевания. Например:

– при лечении заболеваний с высоким уровнем смертности можно допустить высокую степень риска

серьезных побочных реакций, если ожидаемый терапевтический эффект препарата существенно превышает риск от его применения;

– для лекарственных средств, применяемых при хронических заболеваниях можно допустить определенный уровень риска, если при лечении отмечается значительное улучшение прогноза или качества жизни пациентов;

– в случаях, когда основная польза от применения лекарственных средств заключается в уменьшении выраженности симптомов при тяжелых заболеваниях или когда проводимое лечение проводится для пользы не только самого пациента, но и общества (вакцинация) (Руководство по фармаконадзору, 2007).

Для профилактики нежелательных лекарственных реакций проводятся следующие мероприятия:

– выявление пациентов с факторами высокого риска развития нежелательных лекарственных реакций;

– принятие во внимание стадии заболевания и клинического состояния больного;

– повышение образовательного уровня врачей в отношении клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии;

– внесение дополнительных предостережений в инструкцию о лекарственных средствах;

– проведение лекарственного мониторинга при назначении препаратов с узким терапевтическим индексом;

– отказ от полипрагмазии;

– тщательный сбор информации о лекарственном анамнезе, в том числе аллергологическом;

– постепенная отмена препаратов с высоким риском развития синдрома отмены;

– проведение широкой разъяснительной работы, направленной на борьбу с бесконтрольным применением медикаментов, объяснение необходимости строгого соблюдения сроков хранения лекарств (И.С. Чекман, 1980; Ю.Б. Белоусов, 2010; И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, 2009; С.М. Дроговоз, 2010).

Частоту возникновения и тяжесть побочных эффектов можно уменьшить, если правильно использовать лекарственные средства:

- тщательно отбирать больных, исключая тех, у кого высок риск развития побочных эффектов;

- начинать лечение с малых доз, постепенно увеличивать разовую и суточную дозы, постепенно отменять препараты;

- использовать комбинации с другими препаратами, нейтрализующими побочные эффекты выбранного лекарственного средства.

Тезис о том, что нет абсолютно безопасных препаратов, применим ко всем, в том числе и к новейшим препаратам. Выбор лекарственного средства для лечения больных различного профиля, исходя из критерия «риск-польза», приводит врача к необходимости разрешения дилеммы для решения главной задачи – обеспечения адекватного качества жизни пациента.

Литература

1. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376, N. 9753. – P. 1670–1681.
2. Baker W.L., Talati R., White C.M., Coleman C.I. Differing effect of statins on insulin sensitivity in nondiabetics: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2010. – Vol. 87, N. 1. – P. 98–107.
3. Deharo P., Quilici J., Bonnet G. et al. Fixed-dose aspirin-clopidogrel combination enhances compliance to aspirin after acute coronary syndrome // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 172, N. 1 doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.194. Epub 2014 Jan 8.
4. Ho P.M., Magid D.J., Shetterly S.M. et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease // *Am Heart J.* – 2008. – Vol. 155, N. 4 – P. 772–779.
5. Timbie J.W., Hayward R. A., Vijan S. Variation in the net benefit of aggressive cardiovascular risk factor control across the US diabetes population // *Arch Intern Med.* – 2010. – Vol. 170, N. 12 – P. 1037–1044.
6. Kim J.W., Mukherju J.S., Rich M.L. et al. From multidrug-resistant tuberculosis DOTS expansion and beyond: making the most of a paradigm shift // *Tuberculosis.* – 2003. – Vol. 83, N. 1. – P. 59–65.
7. Krousel-Wood M.A., Muntner P., Islam T. et al. Barriers to and determinants of medication adherence in hypertension management: perspective of the cohort study of medication adherence among older adults // *Med Clin North Am.* – 2009. – Vol. 93, N. 3 – P. 753–769.
8. Mills E.J., Wu P., Chong G., et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials // *QJM.* – 2011. – Vol. 104, N. 2 – P. 109–124.
9. Perk J., DeBracker G., Gohlke H. et al. European Association for Cardiovascular P., Rehabilitation, Guidelines ESCCPR. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N. 13. – P. 1635–1701.
10. Report of CIOMS Working group IV. Benefit risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals // Geneva, 1998.
11. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359, N. 21. – P. 2195–2207.
12. Sattar N., Preiss D., Murray H.M., et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, N. 9716. – P. 735–742.
13. Serebruanu V.L., Midei M.G., Meilman H. Rebound platelet activation after termination of prasugrel and aspirin therapy due to confirmed non-compliance in patient enrolled in the JUMBO Trial // *Int J Clin Pract.* – 2006. – Vol. 60, N. 7 – P. 863–866.
14. Smith S.C.Jr., Benjamin E.J., Bonow R.O. et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, N. 23 – P. 2432–2446.
15. Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J., et al. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, N. 10 – P. 1924–1929.
16. Sampson U.K., Lintona M.F., Fazio S. Are statins diabetogenic? // *Curr Opin Cardiol.* – 2011. – Vol. 26, N. 4 – P. 342–347.
17. Waters D.D. Predictors of New-Onset Diabetes in Patients Treated With Atorvastatin. Results From 3 Large Randomized Clinical Trials // *JACC.* – 2011. – Vol. 57, N. 14 – P. 1535–1545.
18. Weintraub W.S., Daniels S.R., Burke L.E. et al. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, N. 8 – P. 967–990.
19. Амосова Е.Н. От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на липидоснижающую терапию // *Серце і судини.* – Часть I. – 2011. – № 1. – С. 6–19.
20. Амосова Е.Н. От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на липидоснижающую терапию // *Серце і судини.* – Часть II. – 2011. – № 2. – С. 12–23.
21. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 401 с.
22. Викторова А.П., Мальцев В.И., Белоусов Ю.Б. и др.; под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору – Киев: МОРИОН, 2007. – 240 с.
23. Дзяк Г.В., Ханюков А.А., Писаревская О.В. Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, комбинированные препараты // *Укр. мед. часопис.* – 2009. – № 1 (69) – С. 17–25.
24. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации 2008 г. (3-й пересмотр) // Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» – 2008. – № 7.
25. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Шенгулина А.Ф. Статины и сахарный диабет: риск и польза // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* – 2012. – № 11 – С. 85–90.
26. Дроговоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А. Побочное действие лекарств: учебник-справочник. – Х.: СИМ, 2010. – 480 с.
27. Журавлева Л.В., Ильченко И.А., Лопина Н.А. Оптимальные варианты гиполлипидемической терапии у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа // *Український терапевтичний журнал.* – 2012. – № 2 – С. 43–48.
28. Журавлева Л.В., Лопина Н.А. НПВС-ассоциированные гастропатии в практике терапевта: пути профилактики и лечения с позиции доказательной медицины // *Ліки України* – 2011. – № 1 – С. 43–48.
29. Загородний М.І., Свіницький А.С., Казак Л.І., Реплячук Н.Д. β-адреноблокатори: клініко-фармакологічна та фармакотерапевтична активність // *Рациональная фармакотерапия* – 2012. – № 2 (23) – С. 52–54.
30. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. – М.: МИА, 2008. – 651 с.
31. Коваленко В. М. Настаєво з кардіології – К.: Моріон, 2009. – 1368 с.
32. Кукес В.Г. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса. Издание 4. – М., 2008. – 1056 с.
33. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Левченко и др. С.В. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функцию почек и печени у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп // *Ліки України.* – 2012. – № 10 – С. 36–42.
34. Лапина Т.Л. Лечение и профилактика гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами, в практике терапевта / Т.Л. Лапина // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.* – 2009. – № 4. – С. 13–18.
35. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Галицкий А.А. и др. Характеристика нежелательных лекарственных реакций ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия* – 2010 – Том 16, № 4 – С. 1–6.
36. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. Изд. 2-е. М.: БИНОМ. – СПб. Невский Диалект, 2002. – 926 с.
37. Милохина Г. Фиксированные комбинации кардиологических препаратов: высокая эффективность и хорошая приверженность к медикаментозной терапии // *Medicine Review* – 2014. – № 2 – С. 61–64.
38. Остроумова О.Д., Максимов М.Л. Выбор комбинации ингибиторов АПФ и диуретиков в лечении артериальной гипертензии в новой редакции российских рекомендаций: фокус на лечение пожилых пациентов // *Фарматека.* – 2011. – № 8. – С. 42–49.
39. Свіницький А.С., Козак Н.П., Антоненко А.В. Адаптація слизової оболонки шлунка до дії нестероїдних протизапальних препаратів // *Український ревматологічний журнал* – 2011 – № 4 (46) – С. 65–67.
40. Свіщенко Є.П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи // *Український кардіологічний журнал.* – 2010. – додаток 1. – С. 13–15.
41. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. – М., 1999
42. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Амосова К.М. и др. Еналаприл плюс індапамід при лікуванні артеріальної гіпертензії: оцінка ефективності та безпеки раціональної фармакотерапії. Застосування нефіксованої комбінації еналаприлу і індапаміду (ЕНЗИК®) (результати багаточентрового дослідження ЕПІГРАФ-2 в Україні // *Укр. мед. часопис* – 2007 – № 3. – С. 61–70.
43. Ткач С.М. Клиническая польза и потенциальный риск применения ингибиторов протонной помпы // *Укр. терапевт. журн.* – 2012. – № 3-4. – С. 123–130.
44. Федорова О.А. Ревматические болезни суставов: современные подходы к диагностике и лечению // *Укр. мед. журн.* – 2014. – № 2 – С. 21–24
45. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. – М., 2007. – 183 с.
46. Чекман И.С. Осложнения фармакотерапии. – К.: Здоров'я, 1980. – 235 с.
47. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Галенко-Ярошевский П.А. и др.; под ред. И.С. Чекмана. Фармакология. Рецепттура. Практические занятия: Учебник для иностранных студентов. – Киев: Рада, 2009. – 832 с.
48. Шегерцов Д.Ю., Некрасов Е.В., Янова Г.В. и др. Влияние побочных эффектов противотуберкулезных препаратов на исход лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, пролеченных по схемам программы DOTS-PLUS // *Бюллетень сибирской медицины* – 2011. – № 1. – С. 132–136.