

как правого, так и левого желудочка. По результатам наших предыдущих исследований [2], у больных с явлениями гипоксемии данные изменения отмечались достоверно чаще, чем у пациентов с нормальным насыщением гемоглобина кислородом. По нашему мнению, эти данные подтверждают ведущую роль гипоксемии в развитии миокардиодистрофии у больных ХОБЛ. Основным показанием для использования миокардиального метаболического цитопротектора Предуктала МВ является длительная терапия ИБС. Причем эффективность данного препарата отмечена уже через 2 нед от начала его приема [7].

Учитывая, что одним из основных факторов, повреждающих миокард при ХОБЛ, является гипоксия и у больных имелась сопутствующая ИБС, мы предприняли попытку применить Предуктал МВ для улучшения состояния миокарда у больных ХОБЛ. Получены обнадеживающие результаты в виде уменьшения зон дистрофии по сравнению с контрольной группой.

Метод КЭКГ значительно превосходит стандартную ЭКГ в выявлении дистрофических изменений миокарда как в правом, так и в левом желудочке, особенно в ЭКГ-негативных зонах. КЭКГ рекомендуется для диагностики поражения миокарда у больных ХОБЛ уже на ранних этапах болезни. Уменьшение зон дистрофии при лечении больных Предукталом МВ дает основание считать, что этот препарат улучшает состояние миокарда у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС.

Литература

1. Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Удовиченко И.А. К вопросу диагностики хронического легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008; 3: 58–61.
2. Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Удовиченко И.А. и др. Миокардиальные повреждения у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2008; 5: 71–74.
3. Ландышева И.В., Григоренко А.А., Ландышев С.Ю. и др. Клинико-функциональные, метаболические и морфологические особенности формирования хронического легочного сердца при хроническом обструктивном бронхите. – Благовещенск: ПКИ «Зоря», 2008. – 176 с.
4. Полянская В.Е. Метод компьютерной электрокардиографии в диагностике инфаркта миокарда, скрытой коронарной недостаточности и прогнозирования эффективности лечения нитратами: дисс. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 1997. – 236 с.
5. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. – М.: Медицина, 2003. – 215 с.
6. Удовиченко И.А. Метод компьютерной электрокардиографии в диагностике инфарктов миокарда и блокад сердца: дисс. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2004. – 223 с.
7. Fragasso G., Piatti P., Monti L. et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy // Am. Heart J. – 2003; 146 (5): 18–25.
8. Marzilli M., Klein W. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials // Coron Artery Dis. – 2003; 14: 171–179.
9. Glezer M. et al. The comparative efficacy evaluation of adding of Vastarel MR (trimetazidine modified release) or isosorbide dinitrate to the beta-blockers therapy in patients with stable angina: PARALLEL study // Eur. Heart J. – 2007; 28(abst supp): 770.
10. Sirkin A., Lepahin V., Fitiliov S. et al. Trimetazidine in stable stress angina in patients over 65 years (TRIMEP) // Cardiology. – 2002; 6: 24–31.

EFFICACY OF TRIMETAZIDINE MB IN THE CORRECTION OF MYOCARDIAL DAMAGES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
M. Kinyaikin¹, Candidate of Medical Sciences; G. Sukhanova¹, MD; I. Udovichenko², Candidate of Medical Sciences; M. Dementyeva¹, Candidate of Medical Sciences; I. Naumova¹, Candidate of Medical Sciences
¹Vladivostok State Medical University; ²Okeansky Military Sanatorium, Far Eastern Military District, Ministry of Defense of the Russian Federation
 Forty-seven patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) concurrent with coronary heart disease (CHD) were examined. Computed electric cardiography was shown to be highly effective in revealing myocardial dystrophic lesions and the positive myocardial effect of Preductal MB in patients with COPD and CHD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, computed electric cardiography, myocardial lesions, Preductal MB.

ВЫБОР ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИАПФ С ДИУРЕТИКОМ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

С. Канорский, доктор медицинских наук, профессор, **Ю. Устенко**
 Кубанский государственный медицинский университет,
 Краснодар
E-mail: kanorskysg@mail.ru

Применение комбинаций эналаприла с гидрохлортиазидом 1 раз в сутки не предупреждает опасный подъем АД в конце интервала дозирования и возможное развитие сложных форм желудочковых аритмий из-за гипокалиемии. Этих недостатков лишены комбинации периндоприла с индапамидом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики.

При оценке общего риска сердечно-сосудистых осложнений у больного с артериальной гипертензией (АГ) учитывается большое количество переменных, но показатели АД являются определяющими вследствие высокой прогностической значимости. Достижение и длительное поддержание целевого уровня АД обычно требует применения комбинированной антигипертензивной терапии [2, 8]. Ее преимущества перед монотерапией очевидны: воздействие на разные механизмы развития АГ усиливает антигипертензивный эффект, препятствует его ускользанию со временем, позволяет снижать дозы используемых препаратов, а также устранять (или ослаблять) побочные действия отдельных компонентов лечения [12].

Гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Применительно к АГ она ответственна за вазоконстрикцию, задержку натрия и воды, нарушение структуры и функции миокарда и сосудистой стенки. Поэтому ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) широко используются в лечении АГ не только для снижения АД, но и с целью получения плеiotропных эффектов, что в сумме позволяет достичь существенного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [9].

В последние годы на фармацевтическом рынке появился целый ряд фиксированных комбинаций ИАПФ и тиазидных (тиазидоподобных) диуретиков. Все они рекомендуются производителями для приема 1 раз в сутки, несмотря на то, что продолжительность действия входящих в их состав компонентов (каптоприла, эналаприла, гидрохлортиазида) значительно меньше. Это объясняет возросший интерес к прямому сопоставлению эффективности и безопасности отдельных фиксированных комбинаций ИАПФ с диуретиками.

Целью данного исследования было сравнить эффективность и безопасность низко- и полных доз фиксированных комбинаций эналаприла с гидрохлортиазидом и периндоприла с индапамидом.

В исследовании участвовали 240 больных (109 мужчин и 131 женщина) в возрасте от 51 года до 64 лет (средний возраст — 58,9±2,8 года). Клиническую эффективность и переносимость фиксированных комбинаций ИАПФ с диуретиками сравнивали у пациентов с гипертонической болезнью II стадии, а также АГ I–II степеней, не достигших целевого

Таблица 1

Динамика офисного АД при лечении комбинированными препаратами (M±m) у пациентов с АГ I степени

Показатель	Энап НЛ		Нолипрел	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
САД, мм рт. ст.	146,5±4,3	128,9±3,6*	145,2±9,5	126,8±7,5*
ДАД, мм рт. ст.	91,4±2,5	85,9±1,6*	91,2±2,1	85,3±1,9*

*Здесь и далее: p<0,05 при сравнении с исходным показателем.

Таблица 2

Динамика офисного АД при лечении комбинированными препаратами (M±m) у пациентов с АГ II степени

Показатель	Энап Н		Нолипрел форте	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
САД, мм рт. ст.	162,5±5,5	142,9±4,6*	165,2±5,7	136,8±4,2*
ДАД, мм рт. ст.	95,4±2,5	88,9±1,6*	94,2±2,4	85,3±1,8*

Таблица 3

Влияние антигипертензивной терапии на частоту выявления сложных форм желудочковой эктопической активности, n (%)

Вариант лечения	Парная желудочковая экстрасистолия		Неустойчивая желудочковая тахикардия	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Энап НЛ	7 (11,9)	14 (23,7)	1 (1,7)	5 (8,5)
Нолипрел	9 (15,3)	7 (11,9)	4 (6,8)	2 (3,4)
Энап Н	6 (9,8)	19 (31,1)*	3 (4,3)	13 (21,3)*
Нолипрел форте	6 (9,8)	5 (8,2)	3 (4,3)	2 (3,3)

Таблица 4

Влияние антигипертензивной терапии на частоту выявления групповой наджелудочковой экстрасистолии и фибрилляции предсердий, n (%)

Вариант лечения	Групповая наджелудочковая экстрасистолия		Эпизоды фибрилляции предсердий	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Энап НЛ	13 (22,0)	21 (35,6)	4 (6,8)	7 (11,9)
Нолипрел	12 (20,3)	17 (28,8)	3 (5,1)	4 (6,8)
Энап Н	12 (19,7)	30 (54,2)*	5 (8,2)	17 (27,9)*
Нолипрел форте	11 (18,0)	16 (26,2)	5 (8,2)	6 (9,8)

АД при предшествующей монотерапии, либо у пациентов с впервые выявленной АГ I степени.

Критерии исключения из исследования: АД>180/110 мм рт. ст.; сахарный диабет; наличие тяжелой печеночной почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности III или IV ФК, злокачественных новообразований и других тяжелых заболеваний, способных существенно влиять на прогноз; беременность; злоупотребление алкоголем, наркомания; невозможность длительного наблюдения за больным. В обследование также не включали пациентов с осложнениями АГ в анамнезе — такими, как инфаркт миокарда или инсульт, так как, по современным представлениям, они нуждаются в обязательной терапии дополнительными классами препаратов (статины, антиагреганты, антигипертензивные средства, β-адреноблокаторы), применение которых исказило бы результаты данного исследования. Из анализа исключали также пациентов, подвергавшихся в период наблюдения хирургической реваскуляризации миокарда.

В 118 (49,2%) случаях диагностировали АГ I степени, в 122 (50,8%) — АГ II степени. С целью достижения целевого АД у большинства пациентов и стойкого его поддержания в процессе длительной терапии больным с АГ I степени рекомендовали низкодозовые комбинации (энап НЛ или Нолипрел), а пациентам с АГ II степени — полнодозовые комбинации антигипертензивных препаратов (энап Н или Нолипрел форте). Комбинации лекарственных средств назначали при неэффективности монотерапии и наличии у всех обследованных поражений органов-мишеней (как правило, гипертрофии левого желудочка), реже — метаболического синдрома, утолщения интима-медиа сонных артерий или микроальбуминурии и, соответственно, при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений [2].

Методом случайного распределения больных с АГ I степени рандомизировали в 2 группы (1-я, 2-я) по 59 человек, пациентов с АГ II степени — в 2 группы (3-я, 4-я) по 61 человеку.

Больные 1-й группы получали энап НЛ — эналаприл 10 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг (KRKA, Словения), 2-й группы — Нолипрел — периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг (Лаборатории Сервье, Франция), 3-й группы — энап Н — эналаприл 10 мг/гидрохлортиазид 25 мг (KRKA, Словения), 4-й группы — Нолипрел форте — периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг (Лаборатории Сервье, Франция) (табл. 1, 2).

Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Обследование проводили до и в конце 6-месячной терапии; оно включало антропометрию (измерение роста, массы тела), 3-кратное офисное измерение АД, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование АД (мониторная система VPLab, Россия, Нижний Новгород), суточное мониторирование ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма (монитор «КардиоР», Россия, Ростов-на-Дону), трансторакальную эхокардиографию и доплерографию трансмитрального кровотока (УЗ-аппарат Combison 420, Австрия), общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, общий холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности, триглицериды, калий).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы SPSS 12.0. Образовавшиеся группы проверяли на нормальность распределения с помощью одностороннего теста Колмогорова—

Нолипрел® А

улучшенная формула для лечения АГ

Смирнова. В связи с установленной нормальностью распределения применяли методы параметрической статистики [1]. Все данные представлены в виде $M \pm m$ (среднее арифметическое \pm ошибка среднего). Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли по t -критерию Стьюдента, по качественным – с использованием критерия χ^2 . Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Сравниваемые группы не различались по ряду демографических и антропометрических показателей, степени тяжести и длительности анамнеза АГ. Снижение показателей систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД во всех 4 группах пациентов оказалось статистически значимым (см. табл. 1, 2).

В группах пациентов, получавших лечение энапом НЛ или Нолипрелом, САД снизилось соответственно на 12,0 и 12,7%, ДАД – на 6,0 и 6,5%. Следовательно, по данным офисного измерения АД антигипертензивное действие сравниваемых пар препаратов существенно не различалось.

В ходе лечения энапом НЛ и энапом Н существенных изменений суточного профиля АД не наблюдалось. Доля пациентов, относившихся к нондипперам и найтпикерам, оставалась высокой – около 1/3. Такой результат может указывать на отсутствие существенного антигипертензивного действия фиксированных комбинаций эналаприла с гидрохлортиазидом в ночные часы после однократного утреннего приема.

Напротив, в группе больных, получавших Нолипрел или Нолипрел форте, количество пациентов с неблагоприятным суточным профилем АД, нондипперов и найтпикеров, достоверно сократилось. Благодаря этому доля обследованных с нормальным профилем АД (дипперов) существенно увеличилось, достигнув 89,8 и 91,1%. Коэффициент отношения остаточного антигипертензивного эффекта к максимальному составил для энапа НЛ и Нолипрела соответственно $65,8 \pm 5,2$ и $88,5 \pm 4,4\%$ ($p < 0,05$), для энапа Н и Нолипрела форте – $66,3 \pm 5,3$ и $89,0 \pm 5,8\%$ ($p < 0,05$). Полученные данные отражают сравнительно большую продолжительность антигипертензивного действия фиксированных комбинаций периндоприла с индапамидом, распространяющегося на ночные часы после однократного утреннего приема препарата.

Во всех группах ключевой показатель вариабельности сердечного ритма SDNN имел тенденцию к увеличению. Повидимому, подобные изменения связаны с влиянием препаратов на гуморально-метаболические механизмы регуляции сердечного ритма. В группе пациентов, принимавших Нолипрел форте, увеличение показателя оказалось статистически значимым.

Через 6 мес лечения энапом НЛ у больных с АГ I степени отмечалась тенденция к увеличению фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), тогда как Нолипрел достоверно увеличивал этот показатель на 5,9% ($p < 0,05$). Индекс массы миокарда ЛЖ достоверно не изменился при приеме энапа НЛ и снижался на 8,8% ($p < 0,05$) под действием Нолипрела. Показатели диастолической функции ЛЖ улучшились при терапии Нолипрелом, но не энапом НЛ. Оба препарата не существенно изменяли параметры липидного и углеводного обменов. Уровень калия в плазме крови уменьшился при приеме энапа НЛ на 6,7% ($p > 0,05$) и не изменился у больных, получавших Нолипрел.

В результате лечения энапом Н больных с АГ II степени через 6 мес фракция выброса ЛЖ повысилась на 21,1%



Винсент Ван Гог «Влюблённая пара», Арль 1888г.



Известный комбинированный препарат Нолипрел становится ещё стабильнее¹ и гарантирует:

- * **высокую антигипертензивную эффективность**
- * **надёжную защиту сердца и почек**
- * **продление жизни**

1 таблетка в день

РУ № ЛСР-010490/08 от 24.12.2008
РУ № ЛСР-010489/08 от 24.12.2008



Москва, 115054, Павелецкая пл., д.2, стр.3,
тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01

($p < 0,01$), при лечении Нолипрелом форте – на 16,2% ($p < 0,01$). В группе энапа Н индекс массы миокарда ЛЖ снизился на 7,9% ($p > 0,05$), в группе Нолипрела форте – на 16,0% ($p < 0,05$). В отличие от энапа Н Нолипрел форте значительно улучшали показатели диастолической функции ЛЖ. Сравнившиеся препараты не оказывали значительного влияния на параметры липидного и углеводного обменов. Наблюдалось статистически значимое, на 18,2% ($p < 0,05$), уменьшение содержания калия в плазме крови пациентов, принимавших энап Н. В группе Нолипрела форте существенного снижения уровня калия не наблюдалось.

Только в группах лечения энапом НЛ и энапом Н (соответственно в 7,3 и 23,3% случаев) развилась гипокалиемия ($< 3,5$ ммоль/л), что ассоциировалось с регистрацией сложных форм желудочковой эктопической активности у значительного числа пациентов (табл. 3). При лечении энапом Н выявлена сильная отрицательная корреляция между уровнем калия в крови и частотой выявления парной желудочковой экстрасистолии ($r = -0,79$; $p < 0,001$), а также неустойчивой желудочковой тахикардии ($r = -0,75$; $p < 0,001$).

Установлена средняя отрицательная корреляционная связь между уровнем калия в крови и частотой выявления групповой наджелудочковой экстрасистолии ($r = -0,47$; $p < 0,01$), а также эпизодов фибрилляции предсердий ($r = -0,43$; $p < 0,01$) (табл. 4).

В соответствии с действующими Рекомендациями по лечению АГ важнейшей задачей терапии является предупреждение сердечно-сосудистых осложнений данного заболевания [2, 8]. Главным способом решения поставленной задачи признается достижение целевого уровня АД [7]. Для этого в большинстве случаев требуется применение комбинированной терапии, в том числе с использованием диуретиков [5]. Более того, фиксированная комбинация ИАПФ с диуретиком остается одной из наиболее предпочтительных при антигипертензивной терапии [2, 6]. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов обеспечивают большую приверженность пациентов терапии, лучший контроль АД, снижение частоты побочных эффектов и стоимости лечения. За последние годы лишь в 2 рандомизированных исследованиях с применением антигипертензивной терапии удалось достичь статистически значимого снижения общей смертности. Примечательно, что оба раза в группах активного вмешательства применяли индапамид и периндоприл [3, 11].

Сравнение низко- и полнодозовых фиксированных комбинаций эналаприла с гидрохлортиазидом (энап НЛ, энап Н фирмы KRKA) и периндоприла с индапамидом (Нолипрел, Нолипрел форте, Лаборатории Сервье, Франция) выявило определенные преимущества последних. Снижение САД и ДАД в каждой из пар препаратов оказалось сопоставимым. Тенденцию к большему регрессу гипертрофии ЛЖ при лечении Нолипрелом и Нолипрелом форте можно объяснить значительной продолжительностью их действия. Выраженный дозозависимый антиремоделирующий эффект фиксированной комбинации Нолипрел/Нолипрел форте отмечен и другими исследователями [10]. Усиление желудочковой эктопической активности на фоне длительного приема энапа НЛ или энапа Н, по-видимому, обусловлено развитием гипокалиемии. Между тем на фоне лечения Нолипрелом или Нолипрелом форте наблюдалась тенденция к снижению уровня эктопической желудочковой активности, что, вероятно, связано с отсутствием значимого влияния на концен-

трацию калия в плазме крови в сочетании с положительным влиянием препаратов на ремоделирование сердца.

Представленное исследование было начато в период, когда в России еще отсутствовали современные формы фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом – Нолипрел А и Нолипрел А форте. Однако полученные нами результаты могут быть легко экстраполированы на эти новые формы лекарственного средства. Применение аргининовой соли периндоприла с большей молекулярной массой – инновация, которая обеспечила большую стабильность таблеток в условиях повышенных температуры и влажности с увеличением срока хранения таблеток с 2 до 3 лет. Однако содержание действующего вещества, т.е. самого периндоприла, в новых таблетках осталось неизменным – 2 мг в таблетках Нолипрела А и 4 мг – в таблетках Нолипрела А форте. Вся доказательная база, полученная ранее в исследованиях Нолипрела и Нолипрела форте, абсолютно корректно может быть применена к Нолипрелу А и Нолипрелу А форте соответственно.

Таким образом, применение популярных комбинаций эналаприла с гидрохлортиазидом в виде энапа Н или энапа НЛ 1 раз в сутки не устраняет опасный утренний подъем АД, может способствовать развитию сложных форм желудочковых аритмий. Этим недостаткам лишены комбинации Нолипрел (Нолипрел А) и Нолипрел форте (Нолипрел А форте), отличающиеся хорошей переносимостью, высокой эффективностью и безопасностью лечения.

Литература

1. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. – М.: Издательство РАМН, 2000. – 52 с.
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010.
3. Beckett N., Peters R., Fletcher A. HYVET Study Group <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378519> // N. Engl. J. Med. – 2008; 358: 1887–1898.
4. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade // J. Hypertens. – 2005; 23 (1): 9–17.
5. Ernst M., Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension // N. Engl. J. Med. – 2009; 361: 2153–2164.
6. Gradman A., Basile J., Carter B. et al. Combination therapy in hypertension // J. Am. Soc. Hypertens. – 2010; 4: 42–50.
7. Law M., Morris J., Wald N. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. – 2009; 338: 1665–1683.
8. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens. – 2009; 27: 2121–2158.
9. Messerli F., Bangalore S., Ruschitzka F. Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension? // Eur. Heart J. – 2009; 30: 2427–2430.
10. Mourad J., Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril/indapamide fixed combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients // Curr. Med. Res. Opin. – 2009; 25: 2271–2280.
11. Patel A. ADVANCE Collaborative Group. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765963> Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. – 2007; 370: 829–840.
12. Poulter N. Combination therapy in hypertension. Nova Professional Media Ltd, 2010. – 126 p.

CHOICE OF A FIXED-DOSE ACE INHIBITOR-DIURETIC COMBINATION IN ESSENTIAL HYPERTENSION

Professor S. Kanorsky, MD; Yu. Ustenko

Kuban State Medical University, Krasnodar

The use of combinations of enalapril and hydrochlorothiazide once daily fails to prevent a dangerous elevation in blood pressure at the end of a titration interval and the possible development of complex forms of hypokalemia-induced ventricular arrhythmias. Combinations of perindopril and indapamide are devoid of these demerits.

Key words: essential hypertension, combination therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics.