

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. КОМБИНАЦИЯ ЛИЗИНОПРИЛА И АМЛОДИПИНА

Введение

Основной целью лечения артериальной гипертензии (АГ) является снижение сердечно-сосудистого риска, смертности от сердечно-сосудистых причин. Решение о начале антигипертензивной терапии и выборе препарата принимается в зависимости не только от уровня артериального давления (АД), но и от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний, поражения органов-мишеней [1,2]. Согласно последним Национальным клиническим рекомендациям ВНОК, именно степень сердечно-сосудистого риска является определяющим критерием для начала антигипертензивной терапии [3].

Основной целью лечения артериальной гипертензии (АГ) является снижение сердечно-сосудистого риска, смертности от сердечно-сосудистых причин. Решение о начале антигипертензивной терапии и выборе препарата принимается в зависимости не только от уровня артериального давления (АД), но и от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний, поражения органов-мишеней [1,2]. Согласно последним Национальным клиническим рекомендациям ВНОК, именно степень сердечно-сосудистого риска является определяющим критерием для начала антигипертензивной терапии [3].

Международные рекомендательные документы по диагностике и лечению АГ непрерывно пересматриваются и обновляются по мере появления новых данных. Известные на сегодняшний момент результаты многочисленных крупных рандомизированных и обсервационных исследований не оставляют сомнений в необходимости медикаментозного лечения АГ. Антигипертензивная терапия приводит к снижению риска фатальных и нефатальных инсультов на 30–40%, острого коронарного синдрома – примерно на 20%, существенно снижается риск развития сердечной недостаточности. Применение препаратов для снижения АД ассоциировано с уменьшением частоты поражения органов-мишеней [4].

Поскольку среди известных пяти классов антигипертензивных препаратов ни для одного не выявлено существенных преимуществ в плане снижения АД, существует мнение, что выбор препарата первой линии для лечения больных с АГ зависит от сопутствующих заболеваний и осуществляется индивидуально. В международных рекомендательных документах были предложены схемы по выбору группы препаратов для различных категорий больных [1]. В течение последних 12 лет мнения экспертов о препарате первого этапа лечения претерпели существенные изменения. Так, если для стартовой терапии АГ в 1999 г. были рекомендованы б-блокаторы [5], в 2004 г. – тиазидные диуретики [6], то в 2011 г., по мнению британских экспертов, на первой ступени лечения предусмотрено применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (или блокаторов АТII рецепторов при непереносимости иАПФ) или антагонистов кальциевых каналов (АКК) дигидропиридинового ряда [2]. Второй этап подразумевает комбинацию препаратов из этих групп. Основой для пересмотра рекомендаций явились результаты новых крупных клинических исследований, продемонстрировавших эффективность тех или иных препаратов в предотвращении поражения органов-мишеней и снижении сердечно-сосудистого риска [7,8].

Комбинированная терапия –перспективный подход к лечению АГ

Начальный этап медикаментозного лечения АГ предусматривает применение одного антигипертензивного препарата в низких или средних терапевтических дозах, что

зачастую оказывается малоэффективным. Повышение дозы препарата часто сопровождается появлением побочных эффектов. В результате часть больных либо вовсе прекращает лечение, либо не достигает адекватного контроля над АД. Этим отчасти объясняется тот факт, что целевых уровней АД достигает всего 30–50% больных [9–11], в то время как принципиальным прогностическим критерием является именно постоянный и адекватный контроль АД [12,13].

Альтернативный подход заключается в использовании низкодозовых комбинаций лекарств уже на первой ступени лечения АГ. С 2003 г. низкодозовые комбинации двух препаратов рекомендованы на начальном этапе медикаментозного лечения гипертонии для пациентов с более неблагоприятным спектром факторов риска и более выраженным повышением АД [14].

Сразу несколько принципиальных моментов послужили предпосылками к применению комбинированной терапии при лечении АГ.

Результаты многочисленных исследований по лечению АГ демонстрируют, что подавляющему большинству больных для достижения целевых значений АД требуется прием более одного антигипертензивного препарата, т.к. только у 50% больных отмечается так называемый ответ на выбранный гипотензивный препарат, а доля больных, у которых удается достичь целевых значений АД при монотерапии, не превышает 20–30% [4]. Подбор препарата и его эффективной дозы методом «проб и ошибок» часто вызывает недоверие пациента к врачу, увеличивает время до достижения желаемой цели, что чревато развитием осложнений, связанных с неконтролируемыми цифрами АД, особенно в группе больных высокого риска. Применение одновременно двух препаратов позволяет достичь целевых уровней АД достоверно быстрее [15,16] и, следовательно, принципиально снижает риск развития сердечно–сосудистых событий [17].

К настоящему моменту накоплено достаточно много данных, демонстрирующих более выраженный гипотензивный эффект комбинации двух антигипертензивных препаратов [7,18,19]. В 2009 г. были опубликованы результаты мета–анализа 42 исследований, проведенных с 1966 по 2008 г. (общее число пациентов превышало 10 тыс.). Авторы, оценив результаты рандомизированных плацебо–контролируемых исследований с использованием двух препаратов из четырех основных классов антигипертензивных средств, сделали вывод о том, что комбинация двух любых препаратов примерно в 5 раз эффективнее снижает АД, чем увеличение дозы препарата при монотерапии [20].

Предполагается, что эффект препаратов из разных групп при одновременном применении не просто суммируется – отмечается потенцирование действия каждого компонента комбинации за счет воздействия на различные патофизиологические механизмы, лежащие в основе АГ [21].

Большинство побочных эффектов лекарственных препаратов имеет дозозависимый характер. Данные мета–анализа 354 исследований продемонстрировали, что снижение в 2 раза дозы большинства антигипертензивных препаратов существенно уменьшает риск развития побочных реакций, а гипотензивный эффект при этом снижается лишь на 20% [22]. Таким образом, очевидно, что комбинация препаратов в низких дозах позволяет избегать развития большого числа побочных эффектов каждого из лекарств. Кроме того, препараты из различных групп могут нивелировать побочные эффекты друг друга. Так, например, выброс ренина почками в ответ на прием тиазидных диуретиков блокируется одновременным приемом б–блокаторов или иАПФ [23], а неблагоприятные метаболические и электролитные сдвиги, вызываемые диуретиками, предотвращаются при добавлении иАПФ [24].

Большое количество клинических наблюдений убедительно доказывают, что

комбинированная терапия более эффективна в предотвращении поражения органов-мишеней, чем терапия одним препаратом [25–27].

На сегодняшний момент нет данных, полученных в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях с долгосрочным наблюдением, по сравнению влияния монотерапии и комбинированной терапии АГ на риск развития сердечно-сосудистых событий. Тем не менее, существующую доказательную базу целесообразности применения комбинированной терапии можно признать вполне убедительной. Итальянские ученые провели ретроспективный анализ историй болезней более 200 тыс. пациентов Ломбардии, которым была впервые начата антигипертензивная терапия. С использованием возможностей медицинской базы данных этого региона проведен учет различных сердечно-сосудистых событий в среднем за 6 лет наблюдения. Выявлено, что большинство больных (80%) начинало лечение одним антигипертензивным препаратом. К концу периода условного наблюдения монотерапию получала меньшая часть пациентов. При сравнении групп больных, которым исходно была назначена комбинированная гипотензивная терапия, с больными, которые с начала наблюдения получали один препарат, оказалось, что частота развития как всех сердечно-сосудистых событий, так и только коронарных и цереброваскулярных, достоверно ниже в группе комбинированной терапии (на 11, 8, 12% соответственно), что выразилось в снижении риска этих событий на 26%. Пациенты, которым изначально была назначена терапия двумя и более препаратами, исходно неблагоприятно отличались от второй группы по тяжести гипертензии, спектру сопутствующих заболеваний, индексу массы тела. При анализе с поправкой на эти факторы различия приобрели большую значимость. Интересно, что сравнение прогноза больных из группы «начальной монотерапии», до конца наблюдения продолжавших прием одного препарата, с теми, кому в дальнейшем добавлены один препарат и более, не обнаружило достоверных различий [28].

Существенным недостатком комбинированной терапии считают необходимость приема нескольких препаратов, что может снизить приверженность к лечению. Поэтому активно разрабатываются и уже довольно широко представлены на фармацевтическом рынке многочисленные фиксированные комбинации препаратов. Согласно данным мета-анализа, опубликованного в прошлом году, больные, использующие фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, достоверно более привержены к терапии по сравнению с пациентами, принимающими соответствующие препараты отдельно (OR 1,2, $p=0,02$). Отмечена также тенденция к большей эффективности, более благоприятному спектру побочных эффектов фиксированных комбинаций [29].

Рациональные комбинации. Антагонисты кальциевых каналов и ингибиторы АПФ. С учетом механизмов действия разных групп антигипертензивных препаратов сформировалось представление о так называемых рациональных комбинациях [3]. Одной из них является комбинация АКК с ингибитором АПФ – препараты, рекомендуемые на первом этапе лечения гипертонии в последних рекомендациях NICE. Ингибиторы АПФ вмешиваются в ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), уменьшая образование ангиотензина II, снижая уровень альдостерона, а также ингибируют симпатическую вегетативную нервную систему. АКК – мощные вазодилататоры, которые снижают периферическое сосудистое сопротивление.

Таким образом, комбинация препаратов этих двух групп подразумевает более эффективное снижение АД. Отсутствие нежелательных метаболических эффектов у препаратов обеих групп дает дополнительное преимущество такой комбинации при выборе терапии для больных с сахарным диабетом [21]. Активация РААС на фоне терапии антагонистами кальциевых каналов нивелируется действием иАПФ, в то же время описанный мочегонный и натрийуретический эффект АКК компенсирует нежелательные

побочные эффекты иАПФ. Есть данные, демонстрирующие, что одновременный прием АКК и иАПФ снижает частоту развития одного из наиболее часто приводящих к отмене препарата побочных эффектов АКК – отеков нижних конечностей [30].

Опубликованные совсем недавно результаты исследования ACCOMPLISH убедительно демонстрируют не только эффективный и длительный контроль над АД при применении комбинации АКК и ингибиторов АПФ, но и снижение риска сердечно–сосудистых осложнений АД на фоне этой терапии [8]. Давление в восходящем отделе аорты (центральное давление) считается более сильным предиктором сердечно–сосудистого риска, чем измеренное неинвазивным способом давление на плечевой артерии. Анализ результатов нескольких исследований показал, что центральное артериальное давление наиболее эффективно снижается при применении комбинации АКК и иАПФ [31].

Экватор® – комбинация лизиноприла и амлодипина.

Относительно недавно в арсенале врачей появился препарат Экватор® (Gedeon Richter Ltd.), представляющий собой комбинацию амлодипина и лизиноприла в низкодозовом (5–10 мг) и полнодозовом вариантах (10–20 мг).

Фармакокинетика этого препарата удовлетворяет требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам, компоненты которых не взаимодействуют друг с другом. Лизиноприл – ингибитор АПФ, не содержащий сульфгидрильную группу. После приема препарата внутрь 30% (6–60%) лизиноприла абсорбируется из желудочно–кишечного тракта (ЖКТ). Период полувыведения – 12 ч. Максимум действия лизиноприла наступает через 6–8 ч после приема внутрь, препарат определяется в крови в течение 12–24 ч [32]. Амлодипин – блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда III поколения – после приема внутрь медленно и почти полностью (90%) всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация достигается через 6–10 ч. Период полувыведения препарата – примерно 33 ч [33]. Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата, длительная циркуляция компонентов в плазме крови обеспечивает стойкий эффект при приеме 1 раз/сут.

Оба вещества, входящие в состав препарата Экватор®, давно и успешно применяются для лечения АД. Гипотензивный эффект лизиноприла, а также его органопротективные свойства продемонстрированы в огромном количестве крупных клинических исследований (ALLHAT, STOP–Hypertension 2, SAMPLE, TROPHY и многие другие). Не менее обширна доказательная база эффективности амлодипина. Препарат использован в таких крупных проектах, как ALLHAT, ASCOT, HOT, VALUE и т.д.

И лизиноприл, и амлодипин продемонстрировали не только эффективное снижение АД, но и обеспечение суточного контроля АД, доказанное 24–часовым мониторингом [34]. Причем различия в суточном профиле препаратов предполагают рациональность их совместного применения. Результаты крупнейшего проспективного исследования ALLHAT, включавшего наблюдение за 33 357 больными АД, не оставляют сомнения в достаточной эффективности амлодипина и лизиноприла при лечении повышенного АД, их равной способности предотвращать развитие основных осложнений гипертонии. Выявленные, хотя и недостоверные, но вполне отчетливые тенденции к снижению риска инсультов на фоне приема амлодипина, развития сердечной недостаточности – на фоне приема лизиноприла [35] открывают дополнительные перспективы комбинации этих препаратов. Признаки поражения органов–мишеней при АД (такие как гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), утолщение комплекса интима–медиа сонных артерий, микроальбуминурия) обладают самостоятельной прогностической ценностью. В связи с этим принципиальное значение придается изучению органопротективных свойств того или иного антигипертензивного препарата.

Изучению влияния долгосрочного приема амлодипина и лизиноприла на массу миокарда

ЛЖ и диастолическую функцию ЛЖ посвящено исследование ELVERA, в которое было включено 166 пациентов 60–75 лет с впервые диагностированной АГ. Оценив через 2 года лечения эхокардиографические параметры, авторы выявили достоверное снижение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) примерно на 22 г/м², улучшение диастолической функции, выраженное в соотношении пиков трансмитрального потока, без значимых различий между больными, получавшими амлодипин и лизиноприл [36]. В небольшом исследовании, проведенном в Ирландии, сравнили эффект длительного приема амлодипина и лизиноприла на сосудистое ремоделирование общих сонных и бедренных артерий у больных с АГ. Случайным образом больным назначался либо лизиноприл, либо амлодипин. Через год наблюдения степень снижения АД оказалась сравнима в обеих группах. И в той, и в другой группах отмечено достоверное уменьшение ИММЛЖ, несколько более выраженное на фоне лизиноприла (–15 г/м² против –5 г/м², $p=0,356$), также выявлено сопоставимое в обеих группах улучшение интегральных расчетных параметров, характеризующих структуру сонных и бедренных артерий. Интересно, что степени изменения толщины комплекса интима–медиа, внутреннего просвета сонных сосудов достоверно различались между группами [37], что предполагает различные механизмы предотвращения ремоделирования сосудистой стенки у данных препаратов. Накоплено достаточно много данных об эффективности и безопасности комбинации амлодипина и лизиноприла, в т.ч. и в сравнении с монотерапией тем и другим препаратами. Большинство из них демонстрируют более выраженный гипотензивный эффект, лучшую переносимость комбинированного подхода [38,39]. В небольшом открытом исследовании с участием 98 человек с АГ оценивали эффективность и переносимость совместного применения лизиноприла и амлодипина в течение 24 нед. В среднем АД на фоне терапии снизилось со 197,65±18,05/107,1±13,1 мм рт. ст. до 139,85±10,45/ 82,6±5,47 мм рт. ст., у 73% больных увеличилась фракция выброса ЛЖ, всего у 3 больных развились побочные эффекты, потребовавшие отмены препаратов [40]. Добавление амлодипина к лизиноприлу у больных с диабетической нефропатией и АГ позволило не только добиться снижения АД до целевого уровня, но и на 54% уменьшить степень протеинурии [41]. Длительное лечение комбинацией этих препаратов больных с АГ и гипертрофией ЛЖ сопровождалось положительной динамикой эхокардиографических показателей диастолической функции ЛЖ без ухудшения систолической функции [42].

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации 10 мг лизиноприла и 5 мг амлодипина (препарат Экватор®) изучена в открытом проспективном многоцентровом исследовании ALFESS, проведенном в Венгрии. Через 12 нед. наблюдения терапия была признана эффективной в 92% случаев, удовлетворительную комплаентность продемонстрировали 93% пациентов, у подавляющего большинства больных достоверно улучшилось качество жизни, оцениваемое с помощью опросника, у 94% больных переносимость препарата оценивалась как отличная. Побочные эффекты зарегистрированы в 8% случаев, только 1/3 из них, по мнению исследователей, была связана с препаратом [43].

Сходный спектр эффективности и безопасности препарата был продемонстрирован и в ряде других более или менее крупных исследований, проведенных на территории России и стран СНГ. В некоторых из этих работ отмечено достоверное уменьшение признаков гипертрофии миокарда ЛЖ. Применение Экватора® у больных с АГ и сопутствующей эндокринологической патологией представляется многообещающим, поскольку в нескольких исследованиях с привлечением небольшого числа больных препарат оказывал благоприятное влияние на липидный и углеводный обмен [44].

Заключение

Таким образом, в распоряжении клиницистов имеется препарат, который при приеме 1 раз/сут. осуществляет эффективное и равномерное снижение АД, обладает хорошей переносимостью, вследствие чего обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению. Имеющийся клинический опыт применения Экватора® и входящих в его состав лекарственных веществ предполагает способность препарата предотвращать развитие и уменьшать выраженность изменений со стороны органов-мишеней, снижать риск сердечно-сосудистых осложнений АГ.

Литература

1. Carretero O.A., Oparil S. *Essential Hypertension Part II: Treatment // Circulation. 2000;101:446–453.*
2. *NICE guideline Draft for consultation, February 2011.*
3. *Национальные клинические рекомендации ВНОК 2011.*
4. *2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur Heart J 2007 (28), 1462–1536.*
5. *World Health Organization–International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee // J Hypertens. 1999;17:151–183.*
6. *BMJ rapid responses (13 March 2004) to Williams B., Poulter N.R., Brown M.J., Davis M., McInnes G.T., Potter J.F., Sever P.S., Thom S.McG. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS–IV): summary // BMJ 2004;328:634–40.*
7. *Sood N., Reinhart K.M., Baker W.L. Combination therapy for the management of hypertension: A review of the evidence // American Journal of Health–System Pharmacy. June 1, 2010 vol. 67 no. 11 885–89.*
8. *Jamerson K.A., Devereux R., Bakris G.L. et al. Efficacy and Duration of Benazepril Plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide on 24–Hour Ambulatory Systolic Blood Pressure Control Hypertension. 2011; 57: 174–179.*
9. *Primatesta P., Poulter N.R. Hypertension management and control among English adults aged 65 years and older in 2000 and 2001 // J Hypertens 2004;22:1093–8.*
10. *Campbell N.C. Treating hypertension with guidelines in general practice. // BMJ 2004, 4 sept.r vol. 329 p. 523–524.*
11. *Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // РКЖ 2006; 4: 45–50.*
12. *Morgado M.P., Morgado S.R., Mendes L.C. et al. Pharmacist interventions to enhance blood pressure control and adherence to antihypertensive therapy: Review and meta-analysis // American Journal of Health–System Pharmacy February 1, 2011: vol. 68 no. 3 241–253.*
13. *Ho P.M., Magid D.J., Shetterly S.M. et al. Importance of Therapy Intensification and Medication Nonadherence for Blood Pressure Control in Patients With Coronary Disease // Arch Intern Med. 2008;168(3):271–276.*
14. *2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial Hypertension // Journal of Hypertension 2003, 21:1011–1053.*
15. *Basile J., Neutel J. Overcoming clinical inertia to achieve blood pressure goals: the role of fixed-dose combination therapy // Ther Adv Cardiovasc Dis April 2010; vol. 4 no. 2 119–127.*
16. *Chrysant S.G., Fagan T., Glazer R., Kriegman A. Effects of Benazepril and Hydrochlorothiazide, Given Alone and in Low- and High-Dose Combinations, on Blood Pressure in Patients With Hypertension // Arch Fam Med. 1996;5:17–24).*

17. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // *Lancet*. 2004; 363: 2049–2051.
18. Frishman W.H., Bryzinski B.S., Coulson L.R. et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension // *Arch Intern Med*. 1994;154:1461–1468.
19. Moser M., Prisant L.M. Low-dose combination therapy in hypertension // *Am Fam Physician*. 1997;56:1275–1279.
20. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials // *The American Journal of Medicine* (2009) 122, 290–300.
21. Chrysant S.G. Fixed Low-Dose Drug Combination for the Treatment of Hypertension // *Arch Fam Med*. 1998;7:370–376.
22. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials // *BMJ*. 2003;326:1427–1434.
23. Freis E.D., Materson B.J., Flamenbaum W. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Comparison of propranolol or hydrochlorothiazide alone for the treatment of hypertension: evaluation of the renin angiotensin: from the Cooperative Studies Program, Medical Research Service of the Veteran Administration // *Am J Med*. 1983;74:1029–104.
24. Weinberger M.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors enhance the antihypertensive efficacy of diuretics and blunt or prevent adverse metabolic effects // *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;13(suppl 3):1–4.
25. Topouchian J., Asmar R., Sayegh F. et al. Changes in Arterial Structure and Function Under Trandolapril-Verapamil Combination in Hypertension // *Stroke*. 1999;30:1056–1064.
26. Tedesco M.A., Natale F., Calabro .R. Effects of monotherapy and combination therapy on blood pressure control and target organ damage: a randomized prospective intervention study in a large population of hypertensive patients // *J Clin Hypertens (Greenwich)*, Sep 2006; 8(9): 634–41.
27. Dahlof B., Gosse P., Gueret P., Dubourg O. et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study // *J Hypertens*, Nov 2005; 23(11): 2063–70.
28. Corrao G., Nicotra F., Parodi A. et al. Cardiovascular Protection by Initial and Subsequent Combination of Antihypertensive Drugs in Daily Life Practice Hypertension. 2011; 58: 566–572.
29. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Antihypertensive Agents, Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents // *A Meta-Analysis Hypertension*. 2010; 55: 399–407.
30. Fogari R. et al. Effect of benazepril addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients // *J. Hum. Hypertens*. 2003. 17. 207–212.
31. McEniery C.M. Antihypertensive Drugs & Central Blood Pressure Current // *Hypertension Reports* 2009, 11:253–259.
32. Thind G.S. Angiotensin converting enzyme inhibitors: comparative structure, pharmacokinetics, and pharmacodynamics // *Cardiovasc Drugs Ther*, February 1, 1990; 4(1): 199–206.
33. Williams D.M., Cubeddu L.X. Amlodipine pharmacokinetics in healthy volunteers // *J Clin Pharmacol* November 1, 1988 vol. 28 no. 11, 990–994.
34. Lorimer A.R., Lyons D., Fowler G. et al. Differences between amlodipine and lisinopril in control of clinic and twenty four hour ambulatory blood pressures // *Journal of Human Hypertension* (1998) 12, 411–416.
35. Jackson T. Wright, J. Kay Dunn, Jeffrey A. Cutler et al. Outcomes in Hypertensive Black and

Nonblack Patients Treated With Chlorthalidone, Amlodipine, and Lisinopril // JAMA. 2005;293:1595–1608.

36. *Terpstra W.F., May J.F., Smit A. J. et al. Long term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients (The ELVERA trial) // J of Hypertension 2001;19:303–309.*

37. *Stanton A.V., Chapman J.N., Mayet J. et al. Effects of blood pressure lowering with amlodipine or lisinopril on vascular structure of the common carotid artery // Clinical Science 2001 101, 455–464.*

38. *Naidu M.U.R., Usha P.R., Ramesh Kumar Rao T., Shobha J.C. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension // Postgrad Med J 2000;76:350–353.*

39. *Cappuccio F.P., Markandu N.D., Singer D.R., MacGregor GA. Amlodipine and lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response // J Hypertens, 1993, August 11, 11(8): 839–47.*

40. *Arslanagic A., Zulic I. and Bajraktarevic A. Clinical study on safety and efficacy of the administration of amlodipine in a combination with lisinopril in hypertensive patients // Med Arh, 2005, January 1; 59(6): 346–8.*

41. *Krimholtz M.J., Karalliedde J., Thomas S. et al. Targeting Albumin Excretion Rate in the Treatment of the Hypertensive Diabetic Patient with Renal Disease Am Soc Nephrol 16: 42–47, 2005.*

42. *Arslanagic A., Bajraktarevic A. The effect of lisinopril and amlodipine treatment on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients]. // Med Arh, January 1, 2006; 60(6 Suppl 2): 71–3.*

43. *Csaba F., Gyorgy A., Peter K. et al. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла у пациентов с эссенциальной гипертензией: результаты исследования ALFESS Кардиология (314) 2010 (тематический номер) // Доказательная медицина.*

44. *Добровольский А.В. Результаты применения препарата Экватор® в лечении артериальной гипертензии (обзор опубликованных исследований) // РМЖ. – 2010. – Т. 18. – № 5.*