

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ОТ КОРОТКОДЕЙСТВУЮЩЕГО НИФЕДИПИНА К АМЛОДИПИНУ И ФИКСИРОВАННЫМ КОМБИНАЦИЯМ. ПРОБЛЕМА В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Л.И. Кательницкая, Л.А. Хаишева

Ростовский государственный медицинский университет

От короткодействующего нифедипина к амлодипину и фиксированным комбинациям. Проблема в свете современных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии

Л.И. Кательницкая, Л.А. Хаишева

Ростовский государственный медицинский университет

Статья посвящена применению антагонистов кальция (АК) при артериальной гипертензии (АГ) с позиций современных рекомендаций. Приведены данные крупных исследований, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность этого класса препаратов. Особое внимание уделяется применению при АГ фиксированных комбинаций с АК, обосновываются их преимущества по сравнению со стандартной терапией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты кальция, фиксированные комбинации.

РФК 2008;2:76–80

From the short acting nifedipine to amlodipine and fixed combinations. Highlights the problem from the current guidelines point of view.

L.I. Katelnitskaya, L.A. Haisheva

Rostov State Medical University

Calcium antagonists (CA) therapy of patients with arterial hypertension is focused on the base of current recommendations. Results of some large clinical trials confirm high antihypertensive efficacy of this therapeutic class. Special attention is devoted to implementation of fixed combinations on the basis of CA. Advantages of these combinations in hypertension therapy are discussed.

Key words: arterial hypertension, calcium antagonists.

Rational Pharmacother. Card. 2008;2:76–80

Артериальная гипертензия (АГ) является самой масштабной в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Достижение целевого артериального давления (АД) является основой обеспечения стратегической цели лечения АГ – максимально возможного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Современная фармакотерапия артериальной гипертензии

В настоящее время для длительного лечения АГ, согласно Российским рекомендациям (2004 г.), применяются тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция (АК), блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, блокаторы α_1 -адренергических рецепторов, агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов и агонисты центральных α_2 -адренергических рецепторов [1]. Выбор препарата определяется многими факторами: поражением органов-мишеней, ассоциированными клиническими состояниями, патологией почек, сахарным диабетом и другими сопутствующими заболеваниями. Таким образом, каждый класс препаратов имеет свою нишу применения. Идеального класса антигипертензивных препаратов не существует, и необходимо учитывать относительные и абсолютные проти-

вопоказания к назначению каждого из них.

Вместе с тем, после 2004 г. появились результаты крупномасштабных исследований, позволяющие по-новому взглянуть на возможности антигипертензивной терапии. В 2006 г Национальным институтом здоровья и клинического качества (NICE) совместно с Британским обществом по изучению АГ подготовлены новые клинические рекомендации. Основным изменением является исключение β -блокаторов из средств первой линии лечения неосложненной АГ [2]. Действительно, БАБ (особенно неселективные) обладают отрицательными метаболическими эффектами и в ряде клинических ситуаций противопоказаны. Однако современные высокоселективные БАБ лишены таких эффектов и могут широко применяться, в том числе и при неосложненной АГ. Именно такой позиции придерживаются авторы новых Европейских рекомендаций по лечению АГ 2007 г. [3], которые в качестве основных предлагают пять классов антигипертензивных препаратов: тиазидные диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых рецепторов и β -блокаторы. Тем не менее, β -блокаторы, особенно в комбинации с тиазидными диуретиками, не следует использовать у больных с метаболическим синдромом или с высоким риском развития сахарного диабета (СД). Основываясь на результатах международных многоцентровых рандомизированных исследований, можно полагать, что ни один из

классов антигипертензивных препаратов не имеет значимого преимущества в плане снижения АД и предупреждения развития ССО.

Современная антигипертензивная терапия должна воздействовать на различные механизмы регуляции АД: симпатoadреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы, трансмембранный обмен кальция, водно-электролитный обмен. Влияние на любой из них позволяет добиться уменьшения АД и, согласно результатам метаанализа BPLTTC-2003 (Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration), ИАПФ, диуретики, БАБ, блокаторы кальциевых каналов одинаково эффективны в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий [4].

Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии

Особого внимания заслуживают антагонисты кальция (АК), обладающие высокой антигипертензивной эффективностью, метаболической нейтральностью и малым количеством побочных эффектов. Основными показаниями к назначению АК являются АГ у пожилых, изолированная систолическая АГ, стенокардия, заболевания периферических сосудов, атеросклероз сонных артерий, беременность.

В 1963 г. первый антагонист кальция верапамил был разрешен для клинического применения в Германии в качестве антиангинального препарата. Несколько позже в клиническую практику были внедрены другие АК, среди которых наибольшую популярность приобрели нифедипин и дилтиазем. АК можно разделить на дигидропиридиновые и недигидропиридиновые. Они отличаются по химической структуре, клиническому действию, терапевтической эффективности, фармакологическому профилю при сердечно-сосудистых заболеваниях, характеру побочного действия и противопоказаниям к применению (табл. 1).

Дигидропиридины (нифедипин и сходные препараты) характеризуются выраженным избирательным действием на сосуды, тогда как недигидропиридиновые сильнее влияют на миокард, снижая его возбудимость, проводимость и сократимость. Относительная избирательность дигидропиридинов в отношении сосудов обуславливает также такие побочные эффекты, как приливы крови, головная боль, периферические отеки и рефлекторная тахикардия. Недигидропиридиновые АК с их преимущественным действием на синусовый и атриовентрикулярный узел значительно реже индуцируют тахикардию в ответ на расширение сосудов, но обладают гораздо более мощным отрицательным инотропным действием на функцию левого желудочка [5,6].

Первоначально все АК для достижения постоянного эффекта необходимо было принимать 3-4 раза в день (АК первого поколения). В 1996 г. развернулись бурные дебаты о безопасности применения данной группы препаратов, особенно нифедипина. Широко освещавшееся исследование [7] показало, что терапия АГ коротко действующими АК ассоциировалась с более высоким риском инфаркта миокарда, чем

лечение диуретиками и β -блокаторами, причем этот эффект зависел от дозы. Метаанализ полученных результатов выявил увеличение риска летального исхода, связанное с применением коротко действующих форм нифедипина в дозах 80 мг/день или выше [8,9]. М. Pahor с соавт. показали, что среди пациентов старше 70 лет с повышенным АД, которые получали коротко действующий нифедипин, уровень смертности был выше, чем при лечении β -блокаторами [9]. И, наконец, С. Furberg и соавт. [8] в своем метаанализе показали, что риск смерти возрастает с увеличением дозы коротко действующего нифедипина: при дозе 30-50 мг/день риск составлял 1,06; при 60 мг/день - 1,18; а при 80 мг/день - 2,83. Эти результаты были тотчас же широко распространены средствами массовой информации. Многие больные прекратили прием предписанных им лекарств и тем самым подвергли себя опасности рецидива исходного заболевания.

С. Furberg и В. Psaty [8] пытались объяснить повышение частоты инфарктов миокарда под воздействием коротко действующего нифедипина "коронарным обкрадыванием". Однако существуют данные, противоречащие этой гипотезе. R. Malakoff и соавт. использовали позитронную эмиссионную томографию с ксеноном-133 и показали, что нифедипин улучшает регионарный кровоток в ишемических сегментах миокарда [10]. К. Kugiyama и др. с помощью радиоизотопного исследования сердца (таллий-201) нашли увеличение продолжительности физических нагрузок при одновременном уменьшении дефекта перфузии под влиянием нифедипина. После введения β -блокаторов наблюдалась противоположная картина [11].

Необходимо отметить, что метаанализ С. Furberg не учитывал отсутствия существенных различий риска смерти между больными, получавшими высокие дозы нифедипина, и пациентами контрольной группы ($p = 0,13$).

В начале 1996 г. Управление по контролю медикаментов, пищевых продуктов и косметических средств (FDA) опубликовало заявление относительно безопасности АК на основании обзора имеющихся данных [12]. Согласно этому документу, следует прекратить применение короткодействующих дигидропиридинов для лечения АГ, так как они, вызывая значительные колебания АД, не всегда предотвращают поражение органов-мишеней и не снижают смертность больных. В то же время нет оснований сомневаться в безопасности длительно действующих АК.

Дигидропиридины второго и третьего поколения (например, продленные формы нифедипина, амлодипин, лацидипин и фелодипин) также характеризуются высокой степенью избирательного действия на сосуды. Имеющиеся в настоящее время антагонисты кальция взаимодействуют только с потенциал-зависимыми каналами клеточных мембран L-типа [13].

В последующие годы было синтезировано несколько десятков соединений со свойствами АК. Создание новых форм препаратов послужило толчком для проведения новых клинических исследований, в которых оценивалась не только ан-

Таблица 1. Основные показания к применению антагонистов кальция первого поколения

	Нифедипин	Дилтиазем	Верапамил
Показания к применению антагонистов кальция			
Стенокардия Принцметала	+++	+++	+++
Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	-	++	+++
Фибрилляция предсердий	-	++	++
Артериальная гипертензия	+++	+	+
Действие на коронарные сосуды			
Тонус	-	-	-
Просвет	+++	++	++
Дилатация периферических сосудов	+++	+	++
Частота сердечных сокращений	++	-	-
Сократимость	0/+	0/-	0/-
Атриовентрикулярная проводимость	0	-	-
Эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла	0	-	-
Острые эффекты			
ЧСС	↑↑	↑	↑
Сократимость	↓	↓↓	↓↓
Длительные эффекты			
ЧСС	↑	↓	↓↓
Сократимость	↓	↓↓	↓↓
+ увеличение; - уменьшение; 0 отсутствие влияния			

тигипертензивная эффективность, но и возможность снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов.

Антиатеросклеротические свойства АК (ингибирование миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, антиоксидантное действие) [14] необходимо было подтвердить или опровергнуть в клинических исследованиях.

В исследовании PREVENT участвовали 825 больных с различными формами ИБС, верифицированной с помощью количественной коронарной ангиографии (ККА). Больные были рандомизированы в группы получающих либо амлодипин, либо плацебо. Через 3 года в группе, получавшей амлодипин, частота клинических осложнений была меньше на 31% ($p<0,05$), количество повторных госпитализаций - на 35% ($p<0,05$), необходимость в проведении операций по реваскуляризации миокарда - на 46% ($p<0,05$). Однако достоверного влияния на прогрессирование атеросклеротических изменений коронарных артерий в группе амлодипина выявлено не было, что может быть связано с недостаточно высокой разрешающей способностью ККА. В то же время амлодипин значительно замедлял прогрессирование атеросклероза в сонных артериях: по результатам ультразвукового исследования у леченых больных толщина комплекса интимамедия (ТИМ) уменьшалась на 0,0024 мм/год, а в группе плацебо увеличивалась на 0,0121 мм/год ($p=0,013$) [15].

Полученные результаты были подтверждены в исследовании ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis). В исследование были включены 2234 больных в возрасте 45–75 лет с уровнем систолического АД 150–210 мм рт.ст. и диастолического АД 95–115 мм рт.ст. Они были рандомизиро-

ваны в группы терапии лацидипином 2–4 мг/сут и атенололом 50–100 мг/сут. Через 4 года у больных, принимавших лацидипин, отмечалось уменьшение скорости увеличения толщины комплекса ТИМ сонных артерий на 40% по сравнению с атенололом при одинаковом уровне снижения АД [16].

Недавно были получены данные об антиатеросклеротическом действии амлодипина и в отношении коронарных артерий. В исследовании CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) у 274 больных стабильной ИБС было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий (исходно и через 24 мес наблюдения) [17]. В группе плацебо отмечалось достоверное прогрессирование атеросклероза ($p<0,001$), в группе эналаприла также отмечалась тенденция к прогрессированию атеросклероза, и только в группе амлодипина прогрессирование заболевания не наблюдалось.

И, наконец, триумфом стало исследование ASCOT, в котором сравнивались β -блокатор атенолол ± тиазидный диуретик и АК амлодипин ± ИАПФ периндоприл. В исследовании приняли участие 19342 пациента с АГ. Первичными конечными точками были нефатальный инфаркт миокарда и фатальная коронарная болезнь сердца. При применении амлодипина ± периндоприл по сравнению с атенололом ± диуретик на 32% достоверно реже отмечалось развитие новых случаев СД ($p<0,0001$), на 24% была меньше частота случаев смерти от сердечно-сосудистых причин ($p=0,0017$) и на 14% - от всех причин ($p=0,005$). По первичным точкам, режим амлодипина выигрывал несущественно [18].

С точки зрения снижения риска ССО и улучшения прогноза при АГ, эффективность АК, по данным таких исследований,

как ALLHAT [19] и VALUE [20], оказалась сопоставимой с эффективностью ИАПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов, а по некоторым позициям даже превышала последнюю. В сравнении с валсартаном амлодипин снизил частоту развития инфаркта миокарда на 19% у больных АГ с многочисленными сопутствующими факторами риска.

Преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии

Монотерапия АГ в большинстве случаев не позволяет добиться желаемых результатов, и специалисту приходится прибегать к помощи лекарственного препарата другого класса. В группе исследований Department of Veterans Affairs Cooperative Study Groups on Antihypertensive Agents монотерапия позволяла достичь целевых значений АД (диастолическое АД < 90 мм рт. ст. и систолическое АД < 140 мм рт. ст.) только у 50% пациентов с мягкой и умеренной АГ. Сходные результаты получены в исследованиях NHANES и TOMHS. Необходимость комбинированной гипотензивной терапии продемонстрирована и в крупных клинических исследованиях. В исследовании Hypertension Optimal Treatment (HOT) 77% пациентов, достигших целевых значений диастолического АД < 90 мм рт. ст., в качестве базисной терапии получали АК в сочетании с ИАПФ (35%) или β-блокаторами (25%). При воздействии на какой-либо одиночный механизм патогенеза АГ через определенное время происходит компенсаторное усиление других, что проявляется снижением клинического ответа на лечение [21].

На основании вышеприведенных исследований (прежде всего ASCOT) можно предположить, что схема, основанная на ИАПФ и АК, более эффективна, чем β-блокатор и диуретик, для первичной профилактики коронарных событий у пациентов с АГ из группы высокого риска.

В наши дни вновь популярны фиксированные комбинации лекарственных препаратов. Появление препарата Экватор («Гедеон Рихтер»), включающего 5 мг амлодипина и 10 мг лизиноприла, является своевременным и актуальным.

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК [1], а также на основании Рекомендаций Европейского общества кардиологов 2007 г, комбинированная терапия может быть назначена пациентам с АД > 160/100 мм рт. ст. При сочетании АГ с СД, протеинурией, хронической почечной недостаточностью (ХПН) полнотазовая комбинированная терапия может быть назначена уже на старте лечения. Комбинированная антигипертензивная терапия имеет целый ряд неоспоримых преимуществ. Прежде всего, при назначении рациональных комбинаций происходит не механическое сложение эффективности назначаемых совместно препаратов, а потенцирование их действия.

Действительно, препарат Экватор (комбинация АК и ИАПФ) имеет следующие преимущества. Как ИАПФ, так и АК снижают АД за счет вазодилатации; оба эти антигипертензивные средства обладают и натрийуретическим действием. Однако пути, с помощью которых осуществляется антигипертензивное действие ИАПФ и АК, кардинально различаются.

Это определяет потенцирование их действия при совместном применении. Подобная комбинация эффективна у пациентов как с высоко-, так и с низкорениновыми формами АГ. Еще одним достоинством комбинированной антигипертензивной терапии является уменьшение частоты появления побочных эффектов и улучшение переносимости лечения [6, 22].

Предпосылкой к созданию препарата «Экватор» стало исследование HAMLET [23] - многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое испытание, проведенное в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice/GCP). Его целью было сравнить эффективность и переносимость терапии в трех группах лечения: 1-я группа - монотерапия лизиноприлом (10 мг/сут); 2-я группа - монотерапия амлодипином (5 мг/сут); 3-я группа - комбинированное применение обоих препаратов в тех же дозах. В исследование было включено 195 человек (109 мужчин и 86 женщин) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 48,6 ± 10 лет). Включались больные с нелеченой или плохо контролируемой эссенциальной АГ (140-179/90-99 мм рт.ст.), не включались пациенты с симптоматической АГ, инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения за последние 3 мес, нарушениями функции почек или печени, требующими лечения, злокачественными новообразованиями, пациенты с ожирением, женщины фертильного возраста при отсутствии надежной контрацепции.

Период активного терапевтического вмешательства продолжался 8 нед, ему предшествовал 14-дневный вводный период. Согласно протоколу, пациенты 1-ой группы получали лизиноприл и плацебо, 2-ой группы - амлодипин и плацебо, 3-ей группы - лизиноприл и амлодипин.

Эффективность применяемой терапии оценивали по изменению систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. АД измеряли в день включения, в начале исследования (0 день), а также на 14-й и 70-й дни приема препаратов. Критерием положительного ответа на лечение являлось снижение АД не менее 20/10 мм рт.ст или его нормализация (< 140/90 мм рт.ст.).

Через 8 нед терапии снижение САД в 3-ей группе было достоверно больше, чем в группе амлодипина, однако статистической достоверности с группой лизиноприла получено не было. Комбинированная терапия обеспечивала более частое достижение целевого АД (90,1%), чем амлодипин (79,3%; $p=0,0333$) или лизиноприл (75,8%; $p=0,0080$), а также была более эффективной, чем любой вид монотерапии ($p=0,0098$). Статистически достоверных различий между группами больных, получавших монотерапию, не установлено. ДАД в конце терапии достоверно не различалось между группами (табл. 2). ЧСС во всех трех группах больных за период исследования несколько понизилась.

Приверженность больных терапии (процентное соотношение назначенных и действительно принятых таблеток) во всех трех группах составила 100%; только у 2-х пациентов

Таблица 2. АД и ЧСС у больных АГ в исследовании HAMLET (M±SD) [23]

	Нормодипин (амлодипин)	Диротон (лизиноприл)	Комбинация 2-х препаратов
Рандомизация			
САД, мм рт.ст	155,4±10,2	156,4±10,4	156,4±9,6
ДАД, мм рт.ст	97,7±4,9	97,3±5,7	97,5±5,0
ЧСС уд.мин	80,7±9,5	80,8±7,7	80,0±8,7
В конце исследования			
САД, мм рт.ст	140,8±13,7	139,8±12,9	136,3±11,9
ДАД, мм рт.ст	86,3±7,1	87,2±7,7	86,0±6,6
ЧСС уд.мин	77,8±10,9	78,6±11,69	78,0±10,69

она была равна 80%. Переносимость препаратов не различалась между группами.

Нежелательные побочные эффекты оценивались при каждом визите: всего 45 больных отметили 97 различных нежелательных эффектов, которые не были серьезными. Частота нежелательных эффектов не различалась в трех группах. Известно, что дозозависимое развитие отеков голени является типичным побочным эффектом АК дигидропиридиновой группы. При сочетании этих препаратов с ИАПФ данный побочный эффект развивается реже и в менее тяжелой форме. Таким образом, преимущество комбинации амлодипина с ли-

зиноприлом заключается не только в лучшей эффективности, но и в снижении частоты побочных эффектов [22–25].

Заключение

На основе имеющихся данных можно сделать вывод, что фиксированная комбинация антагониста кальция амлодипина и ингибитора АПФ лизиноприла (Экватор, Гедеон Рихтер) не только оказывает эффективное антигипертензивное действие, но и способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, а также обладает хорошей переносимостью и повышает приверженность пациентов лечению.

Литература

1. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (Второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(3):105–20.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care partial update. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006.
3. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
4. MacMahon S, Chalmers J. Blood pressure lowering and ACE inhibition for the avoidance of cardiac and cerebral events. Eur Heart J 2003;24(5):391–3.
5. Карпов Ю.А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса. Кардиология 2000;(10):52–5.
6. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Бином; 2002.
7. Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D. et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995; 274: 620–25.
8. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92: 1326–31.
9. Pahor M., Gurinik J.M., Corti M.C. et al. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. J Am Geriatr Soc 1995;43:1191–7.
10. Malacoff R.F., Lorell B.H., Mudge G.H. et al. Beneficial effects of nifedipine on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. Circulation 1982; 65 (1 Pt 2): 132–137.
11. Kugiyama K., Yasue H., Horio Y. et al. Effects of propranolol and nifedipine on exercise-induced attack in patients variant angina: assessment by exercise thallium-201 myocardial scintigraphy with quantitative rotational tomography. Circulation 1986;74 (2):374–80.
12. Warwick D. FDA gives calcium channel blockers clean bill of health but warns of short-acting nifedipine hazards. JAMA 1996; 275:423–4.
13. Марцевич С.Ю. Нифедипин. Различные лекарственные формы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология 1998;(11):66–74.
14. Mason R.P., Walter M.F., Trumbore M.W. et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. J Mol Cell Cardiol 1999;31:275–81.
15. Pitt B., Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000;102(13):1503–10.
16. Zanchetti A., Bond G., Hennig M. et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002; 106: 2422–7.
17. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217–26.
18. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895–906.
19. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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). JAMA 2002; 288: 2981–97.
20. Julius S., Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022–5.
21. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755–62.
22. Бойцов С.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с позиций профилактики сердечно-сосудистых осложнений и патогенеза. Consilium Medicum 2004; 2(приложение):23–6.
23. Farsang C. a HAMLET Vizsgalok neveben (2004) A lisinopril es az amlodipin kombinaciojanak elonyei az antihypertensiv terapiaban. A Hypertoniaban adott Amlodipin 5 mg es Lisinopril 10 mg tablettak hatekonyaganak es toleralhatosaganak osszehasonlito vizsgalata kulon es Egyutt alkalmazzott Terapiakent (HAMLET). Multicentrikus vizsgalat eredmenyei. [Advantages of lisinopril amlodipin fix combination therapy in hypertension. A comparative study of the efficacy and tolerability of amlodipin 5 mg and lisinopril 10 mg administered separately and in combination in hypertension] Hypertonia es nephrologia, 8(2):72–8.
24. Архипов В.В. Сочетание антагонистов кальция и ингибиторов АПФ у больных артериальной гипертензией. Врач 2007;(8): 62–4.
25. Маколкин В.И. Совершенствование комбинированной терапии — путь к улучшению результатов лечения артериальной гипертензии. РМЖ 2007; 15(16):1238–41.