

Механизмы комбинированного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция при артериальной гипертензии

Асташкин Е.И., Глезер М.Г.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. Москва, Россия

В обзоре рассмотрены представления об эффективности применения водорастворимых ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов кальция (АК) при их монотерапии или терапии с помощью фиксированных комбинаций для лечения артериальной гипертензии (АГ). Обсуждаются результаты рентгеноструктурного анализа кристаллов комплексов лизиноприла с АПФ, свидетельствующие о высокой избирательности и эффективности ингибиторного действия лизиноприла на разные формы АПФ гормональной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и тканевые поверхностные ренин-ангиотензиновой системы. Анализируется связь между особенностями действия АК III поколения амлодипина, его эффектами при АГ.

Рассматриваются преимущества препарата Экватор, являющегося фиксированной комбинацией амлодипина (5 мг) и лизиноприла (10 мг), которые оказывают взаимодополняющие защитные эффекты при АГ.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ангиотензин-превращающий фермент, ангиотензин II, лизиноприл, молекулярная структура комплекса лизиноприл-АПФ, амлодипин, препарат Экватор.

Поступила 30/05–2013

Принята к публикации 31/05–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 72–77

Mechanisms of combined action of ACE inhibitors and calcium antagonists in arterial hypertension

Astashkin E. I., Glezer M. G.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

This review presents the modern views on the effectiveness of water-soluble angiotensin-converting enzyme (ACE) antagonists and calcium antagonists (CA), as monotherapy or as fixed-dose combination therapy, in the treatment of arterial hypertension (AH). The results of the X-ray structural analysis of crystal ACE-lisinopril complexes suggest a highly selective, strong inhibitory effect of lisinopril on various ACE forms of the hormonal renin-angiotensin-aldosterone system and tissue renin-angiotensin systems. The association between specific action mechanisms and therapeutic effects in hypertension is

analysed for a third-generation CA amlodipine. The benefits of a fixed-dose combination medication Ekvator (amlodipine 5 mg plus lisinopril 10 mg) in hypertension are described, including its synergetic protective effects.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme, angiotensin II, lisinopril, molecular structure of the ACE-lisinopril complex, amlodipine, Ekvator.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 72–77

Согласно современным рекомендациям комбинированную терапию при артериальной гипертензии (АГ) можно рассматривать в качестве первого или возможно очень раннего шага для более выраженного снижения артериального давления (АД) и достижения его целевого уровня у большего числа пациентов. При этом, по сути, рекомендуется два типа комбинаций в качестве первого шага — комбинации препаратов, ингибирующих активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с диуретиками (Д) или антагонистами кальция (АК). Причем комбинации с АК выступают на первый план в связи с тем, что в исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [1] было показано, что комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с амлодипином обеспечивает большее снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), чем комбинация ИАПФ с Д, во всяком случае, среди пациентов групп (гр.) высокого риска.

Комбинированное применение различных лекарственных препаратов целесообразно в том случае, когда каждый препарат действует по разным механизмам на один и тот же патологический процесс или когда они влияют на разные патологические процессы при полиэтиологической природе заболевания. Несомненно, что комбинации ИАПФ с амлодипином следует относить к рациональным, т.к. влияние на разные звенья патогенеза АГ, с одной стороны, обеспечивает более выраженное снижение АД, с другой стороны, снижает частоту побочных эффектов (ПЭ) и, в частности, частоту возникновения отеков, вызванных приемом амлодипина [2].

Одним из подходов, увеличивающих приверженность пациентов лечению, является использование готовых лекарственных форм, содержащих фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (АГП) [3].

Цель обзора — показать отличия в механизмах действия ИАПФ с различными физико-химическими свойствами и целесообразность комбинации их с амлодипином.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (916) 062–05–30

e-mail: 287ast@mail.ru

[Асташкин Е. И. — профессор кафедры патологии, Глезер М. Г. — профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии].

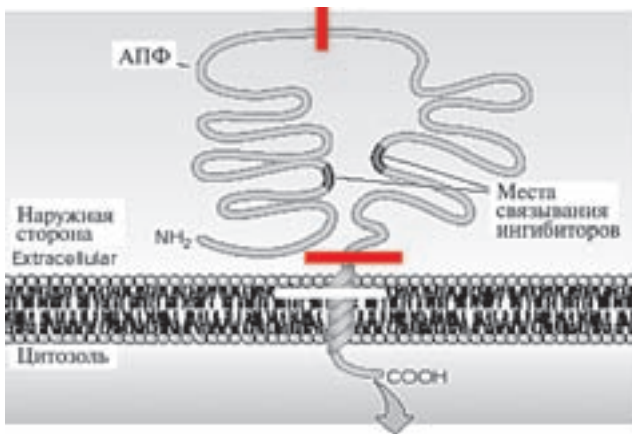


Рис. 1 Трансмембранная форма АПФ [8].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и тканевые РАС

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) — одна из основных регуляторных систем организма человека. В физиологических условиях эта система контролирует поддержание быстро изменяющихся показателей, таких как АД, кровоснабжение органов и тканей, ионный гомеостаз и водный баланс [4], а также играет важную роль в развитии различных патологических состояний, включая АГ, инфаркт миокарда (ИМ), сердечную недостаточность (СН), инсульт (МИ), поражение почек и др. [5].

РААС, в целом, устроена сложным образом и имеет несколько уровней организации, которые взаимодействуют между собой [5, 6]. В состав этой системы входят классическая «гормональная» РААС, тканевые поверхностные и внутриклеточные РАС. Следует отметить, что во всех видах РАС главным действующим (эффекторным) пептидом является ангиотензин II (АТ II), который влияет через АТ₁- и АТ₂-рецепторы (или АТ₁- и АТ₂ подобные рецепторы) на функциональную активность разных видов клеток.

Функционирование «классической» гормональной РААС в настоящее время представляется следующим образом: ангиотензиноген, который образуется в печени и жировой ткани, под влиянием фермента ренина, синтезирующегося в около клубочковых (юктагломерулярных) клетках почек, в крови превращается в АТ I. От АТ I под влиянием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) отщепляются две С-концевые аминокислоты и образуется короткоцепочечный, действующий на клетки (эффекторный) пептид, состоящий из 8 аминокислот — АТ II.

Под влиянием АТ II на специфические рецепторы активируются внутриклеточные ферментативные сигнальные каскады, происходит стимуляция генов, продукты которых участвуют в разнообразных биохимических реакциях и транспортных процессах, изменяется функциональная активность клеток. АТ II вызывает секрецию клетками надпочечников гормона альдостерона, который индуцирует в почечных канальцах реабсорбцию ионов Na⁺ и воды, поступающих в кровь. Помимо этого, АТ II в гладкомышечных клетках (ГМК) периферических сосудов увеличивает концентрацию ионов Ca²⁺, вследствие чего развивается вазоконстрикция. Кроме того, АТ II стимулирует в гипофизе секрецию вазопрессина (антидиуретического гормона), подавляющего в почках диурез и увеличивающего объем крови, а также стимулирующего

образование катехоламинов в надпочечниках, что в еще большей степени способствует росту АД. Все это свидетельствует о многообразии эффектов АТ II, направленных на поддержание системного кровоснабжения и АД.

Скоростилimitирующим, самым медленным этапом в образовании АТ II является активность ренина. В отличие от других гормональных систем в РААС ферменты, ангиотензиноген и альдостерон образуются клетками разных органов и тканей, а АТ II генерируется непосредственно в крови и действует на клетки-мишени, изменяя их функциональную активность [4, 5, 7–9].

Принимая во внимание, что АПФ является ключевым ферментом, ответственным за образование АТ II, необходимо отметить, что по своей природе он является цинк- и хлорид-зависимой металлопептидазой, которая не только участвует в образовании АТ II, но и в разрушении брадикинина — наиболее мощного вазодилатирующего пептида.

АПФ существует в двух видах — мембранно-связанном и водорастворимом, циркулирующем с током крови. **Мембранно-связанный АПФ** является трансмембранным белком (рисунок 1), экспрессированным в плазматических мембранах эндотелиальных клеток сосудов, в основном легких и почек [8].

Этот фермент представляет собой одноцепочечную белковую молекулу, обладающую функционально разными участками (доменами). N-конец молекулы расположен снаружи клетки, а С-конец локализован в цитоплазме. Трансмембранный домен АПФ, благодаря наличию гидрофобных аминокислот, проходит через всю толщу мембраны. На наружной части молекулы АПФ имеется два активных центра — один в N-домене, а другой — на внеклеточной наружной части С-домена. Эти активные центры отличаются между собой по субстратной специфичности (избирательности) и силе их связывания (аффинности). ИАПФ имеют различное сродство и избирательность к активным центрам АПФ N- и С-доменах.

Растворимая форма АПФ образуется из мембранно-связанной в результате ферментативного расщепления АПФ с помощью АПФ-секретазы [8, 9] и участвует в превращении АТ I в АТ II в различных биологических жидкостях. В патологических условиях растворимая АПФ выявляется не только в крови, но и в цереброспинальной и бронхоальвеолярной жидкостях.

Тканевые РАС, локализованные на поверхности клеток-мишеней

По мере получения новых экспериментальных и клинических данных было установлено наличие основных ферментов и их субстратов и рецепторов для АТ II на поверхности не только клеток сосудов, но и клеток различных органов и тканей, включая сердце, почки, печень, центральную нервную систему (ЦНС) и др. [10, 11]. Например, в сердце такие тканевые РАС контролируют, как правило, медленно развивающиеся процессы [11, 12], включая структурное и функциональное ремоделирование, тесно связанное с гипертрофией миокарда, разрастанием и образованием соединительно-тканной капсулы при фиброзе, дилатацией и изменением конфигурации полостей сердца, которые сопровождаются воспалением, диастолической и систолической дисфункцией, падением сердечного выброса, нарушением кровоснабжения жизненно важных органов [11, 12].

В некоторых случаях тканевые поверхностные РАС функционируют независимо от «гормональной» РАС

(например, в надпочечниках и ЦНС), в других тканевых РАС (в сердце и почках) — в тесном взаимодействии с «гормональной» РАС [11], получая от последней ангиотензин и ренин.

Принципиально важное значение имело открытие на поверхности клеток (про) рениновых рецепторов [13], а также трансмембранной природы АПФ, локализованных в плазматических мембранах различных клеток [8] (рисунок 2). Благодаря иммобилизации ренина с помощью специфического рецептора и фиксации АПФ в плазматической мембране, процесс образования АТ II приобретает «векторный» характер, когда образующийся продукт одной реакции передается по цепи от одного фермента к другому, что способствует созданию высокой локальной концентрации АТ II, оказывающей цитотоксическое действие на клетки и вызывающей другие неблагоприятные эффекты. АТ II, образующийся «поверхностными» тканевыми РАС, действует либо на соседние клетки — паракринно, либо на саму клетку-продуцент АТ II — аутокринно (рисунок 2).

Оказалось, что АТ II может локально образовываться в некоторых тканях в больших концентрациях и вызывать глубокие патологические изменения в виде гипертрофии, миграции и пролиферации клеток, генерации радикалов кислорода и секреции провоспалительных цитокинов, индукции асептического воспаления и цитотоксического влияния на клетки-продуценты этого пептида [7].

Внутриклеточные тканевые РАС

Недавно было открыто существование всех компонентов РАС (ренина, ангиотензиногена, АТ I, АПФ, АТ II, АТ₁- и АТ₂-подобных рецепторов) в цитоплазме некоторых видов клеток (жировых, почек, сердца и др.) [14–16].

Образующийся внутриклеточный АТ II реализует свои эффекты через АТ₁- и АТ₂-подобные рецепторы, экспрессированные на мембранах лизосом, саркоплазматического ретикулума, митохондрий и ядра клетки. Такое внутриклеточное (интракринное) действие АТ II, в основном, реализуется через увеличение в цитоплазме концентрации свободных ионов Ca^{2+} , которые определяют конечные клеточные эффекты [14], включая активацию определенных гр. генов и некоторые клеточные ответы, например, гипертрофию миокарда [15, 17]. В настоящее время механизмы внутриклеточного действия АТ II интенсивно исследуются (рисунок 2).

В связи с такой сложной организацией РАС и наличием АПФ во всех видах РАС возникает естественный вопрос, как действуют различные представители из класса ИАПФ.

По своим физико-химическим свойствам ИАПФ делятся на жир- и водорастворимые, а по гр., взаимодействующей с активным центром АПФ, на сульфгидрильные, фосфинильные и карбоксильные препараты [8].

Каждый из ИАПФ взаимодействует с активными центрами фермента в соответствии со своей химической природой.

Молекулярная структура активного центра АПФ

Активные центры АПФ имеет форму эллипса, в состав которого входят преимущественно пептидные α -спирали. В центре каждого эллипса расположен канал, длина которого в N- и С-доме составляет 17 А и 8 А, соответственно. В глубине канала находится катион Zn^{2+} , взаимодействующий с пептидными субстратами или ИАПФ. Высказано предположение о том, что

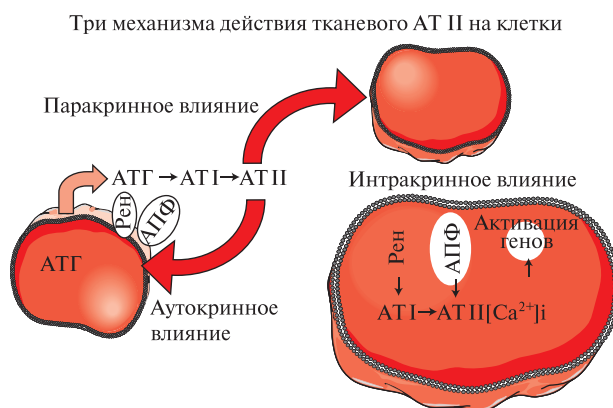


Рис. 2 Три механизма действия тканевого РАС на клетки [6].

именно длина каждого канала является лимитирующим фактором для связывания и гидролиза пептидов. Образующийся комплекс АПФ с ингибитором характеризуется наличием сети водородных связей, которые влияют на электростатическое взаимодействие Zn^{2+} и отрицательно заряженной активной группой ИАПФ, что приводит к подавлению активности фермента и снижению образования АТ II.

Каждый активный центр взаимодействует с двумя хлорид-анионами, расположенными на расстоянии 20А и 10А от атома Zn^{2+} . Эти хлорид-анионы влияют на активность АПФ и кинетику катализируемой реакции. Активные центры, локализованные в N- и С-доменах, обладают разным сродством к анионам хлора, что играет важную роль в скорости гидролиза АТ I и брадикинина, а также в действии ИАПФ. Было высказано предположение, что хлорид-анионы контролируют поступление субстратов определенной длины к активному центру АПФ [18, 19]. Таким образом, наряду с действием ИАПФ на катион цинка в активном центре фермента, важная роль в их ингибиторном эффекте, очевидно, принадлежит также влиянию и на хлорид-анионы.

Молекулярная структура комплекса лизиноприл-АПФ Взаимодействие лизиноприла с N доменом соматического АПФ (sАПФн)

Лизиноприл — дикарбоксильный ИАПФ, который эффективно связывается с АПФ человека в соматических клетках и имеет константу ингибирования $K_i = 0,39 \text{ нМ}$ [8, 20]. Лизиноприл, подобно водорастворимым пептидным субстратам, взаимодействует с АПФ и подавляет активность этого фермента.

С помощью рентгено-структурного анализа была установлена структура активного центра АПФ в комплексе с лизиноприлом [18–21] и продемонстрировано их высокое пространственно-структурное соответствие и эффективное взаимодействие лизиноприла с катионом Zn^{2+} в активных центрах АПФ, что, очевидно, лежит в основе его выраженных клинических эффектов, связанных с влиянием на гормональную РААС и тканевые «поверхностные» РАС (рисунок 3).

В основе связывания лизиноприла с АПФ лежат три процесса: электростатическое взаимодействие катиона Zn^{2+} высокоаффинного активного центра АПФ с отрицательно заряженной карбоксильной группой ИАПФ; гидрофобное взаимодействие углеводных гр. и ароматических колец ингибитора и фермента в «гидрофобном»

кармане АПФ и взаимодействие карбокси-терминальной гр. пролина в составе лизиноприла с ароматическим кольцом Tyr532 АПФ [20].

Таким образом, лизиноприл эффективно подавляет активность двух видов АПФ в гормональной РААС (водорастворимой и мембранной формы АПФ), а также блокирует активность АПФ в поверхностных тканевых РАС, благодаря тому, что активные центры АПФ в тканевых поверхностных РАС расположены снаружи клетки и доступны как для водорастворимых субстратов, так и водорастворимого ИАПФ — лизиноприла, который находится в крови в несвязанном с белками состоянии, и, следовательно, блокирует паракринное и аутокринное действие образующегося АТ II (рисунки 1 и 2). В то же время высокая растворимость в воде не позволяет лизиноприлу проникать с помощью диффузии через бимолекулярный липидный бислой плазматической мембраны внутрь различных видов клеток. В связи с этим лизиноприл не может влиять на интракринные эффекты внутриклеточного АТ II тканевых РАС и внутриклеточную активность АПФ. Однако это условие ни в коей мере не мешает лизиноприлу ингибировать классическую гормональную и тканевую поверхностную РАС и блокировать паракринные и аутокринные эффекты образующегося АТ II [21].

Следует отметить, что имеется большое количество экспериментальных и клинических доказательств, показывающих, что водорастворимый ИАПФ лизиноприл обладает выраженной антигипертензивной активностью, а также оказывает органопротективное действие у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Этот ИАПФ эффективно снижает локальную концентрацию АТ II и предупреждает его цитотоксические и патофизиологические, медленные эффекты в различных органах и тканях. Лизиноприл тормозит и обращает развитие атеросклероза, гипертрофию миокарда и сосудов, подавляет пролиферацию фибробластов сердца и ГМК сосудов, т.е. всех тех процессов, которые лежат в основе развития ишемии и ремоделирования сердца и сосудов, приводящих к стенокардии, ИМ и ХСН [22, 23]. Действуя на системную гормональную РААС и локальную почечную РАС, лизиноприл оказывает нефропротективные эффекты [24]: снижает образование цитокинов воспаления и радикалов кислорода, подавляет повреждение клеток и увеличивает их чувствительность к инсулину; обращает развитие диабетической нефро- и ангиопатий; снижает протеинурию; предупреждает фиброз почек.

В многочисленных клинических исследованиях доказана высокая эффективность гидрофильного ИАПФ лизиноприла и как АГП, и как средства, снижающего сердечно-сосудистый риск у различных категорий пациентов. В одном из крупнейших исследований ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [25], практически по всем позициям (снижение риска смерти, МИ, ИМ) лизиноприл был равен таким препаратам, как амлодипин и хлорталидон. Его преимущество было продемонстрировано в отношении более выраженного снижения риска развития новых случаев СД и большей метаболической нейтральности, чем у Д хлорталидона.

Известно, что метаболический синдром (МС) и ожирение (Ож), как правило, уменьшают эффективность антигипертензивной терапии (АГТ). В исследовании TROPHY (Trial Of Preventing Hypertension) [26] показано, что

Экватор®

амлодипин + лизиноприл

Табл., 5+10 мг, 5+20 мг, 10+20 мг № 30



В два раза больше аргументов!

- ✓ Первая в России фиксированная комбинация амлодипина и ингибитора АПФ
- ✓ Эффективный контроль АД и защита органов-мишеней
- ✓ Более безопасное лечение



ГЕДЕОН РИХТЕР



Рис. 3 Рентгено-структурный анализ кристаллического комплекса лизиноприла с активным центром АПФ [18].

лизиноприл снижал АД до целевых значений у достоверно большего количества пациентов по сравнению с гидрохлортиазидом (Гхт). Причем у 57% пациентов такой эффект лизиноприла наблюдался при дозе 10 мг по сравнению с 46% больных, которым давали Гхт в дозе 50 мг, часто вызывающей ПЭ [26]. В ранее проведенных сравнительных исследованиях не было показано принципиальной разницы в выраженности снижения АД и органопротективных свойствах двух ИАПФ — гидрофильного лизиноприла и жирорастворимого фозиноприла [27]. Выраженный органопротективный эффект лизиноприла продемонстрирован при СД I типа. В исследовании EUCLID (EURODIAB Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes) показано, что лизиноприл достоверно снижал микроальбуминурию (МАУ) и число пациентов с МАУ, также как и выраженность ретинопатии [28].

Ранее назначение лизиноприла при ИМ: исследование GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) (n=19394) оказывает защитный эффект — смертность в первую неделю снижается достоверно на 13% [29, 30]. Аналогично в исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival) (n=3164, с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA и фракцией выброса (ФВ) <30%) продемонстрировано дозозависимое снижение частоты летальных исходов и дозозависимое снижение частоты повторных госпитализаций при длительном лечении лизиноприлом [31].

Как указывалось выше, органопротективное и антигипертензивное действие ИАПФ тесно связано с влиянием на внутриклеточную концентрацию свободных ионов кальция ($[Ca^{2+}]_i$). Помимо этого, изменение $[Ca^{2+}]_i$ происходит в результате активации потенциал-чувствительных медленных кальциевых каналов плазматических мембран клеток. Эти каналы являются мишенью действия АК. Амлодипин относится к АК дигидропиридинового ряда (АКд) третьего поколения. Амлодипин, подобно другим АК, подавляет транспорт ионов Ca^{2+} из внеклеточной среды в цитоплазму по потенциал-регулируемым, медленным Ca^{2+} каналам L-типа. Характерной особенностью амлодипина является его медленная кинетика связывания с дигидропиридиновым рецептором в L-типе потенциал-регулируемых Ca^{2+} каналов и медленная

диссоциация образовавшихся комплексов амлодипина с этими рецепторами. Это обеспечивает длительный период полуэлиминации препарата из организма (42–50 ч) и, следовательно, длительный антигипертензивный эффект. На фоне ингибирования амлодипином L-типа кальциевых каналов его опосредованные механизмы действия связаны с подавлением влияния на эти каналы в мышечных клетках различных вазоконстрикторов, включая АТ II, катехоламинов и других агентов, что также предупреждает увеличение $[Ca^{2+}]_i$. Помимо этих процессов, амлодипин индуцирует освобождение разнообразных вазодилаторов, в т.ч. брадикинина, оксида азота, простаглицлина Е и др. Кроме того, амлодипин подавляет активность кислой сфингомиелиназы [20]. Конечные продукты реакции, катализируемой этим ферментом, церамид и сфингозин, участвуют в передаче внутриклеточных сигналов, а также стимуляции запрограммированной клеточной смерти — апоптозе. Снижение образования таких продуктов под влиянием амлодипина предупреждает гибель кардиомиоцитов и способствует восстановлению их функциональной активности.

Положительные эффекты амлодипина на сердечно-сосудистую систему продемонстрированы в многочисленных экспериментальных и клинических работах [32, 33]. Амлодипин входит в первую пятерку препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с АГ.

Комбинированное действие лизиноприла и амлодипина

Принимая во внимание принципиально разные механизмы действия лизиноприла и амлодипина, можно ожидать, что при совместном их применении должна происходить суммация или потенцирование защитных эффектов обоих агентов при разнообразных ССЗ.

Действительно, в клинической практике имеются данные о том, что сочетанное применение ИАПФ лизиноприла с амлодипином позволяет снизить АД в большей степени, чем каждым из компонентов в отдельности и у значительно большего числа пациентов достичь целевого уровня АД, причем комбинации даже малых доз двух этих препаратов вызывают большее снижение АД, чем назначение высоких доз любого из компонентов [33, 34]. В защиту или поддержку такой тактики лечения свидетельствуют данные о том, что АКд в большей степени снижают риск МИ, а ИАПФ — риск ИМ. Таким образом, люди, получающие комбинацию Экватор, в большей степени защищены от риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ.

В настоящее время проводятся два исследования — ЭКСПЕРТ (Постмаркетинговое наблюдение за эффективностью и влиянием препарата Экватор на качество жизни у Пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике) и МЭТР (Многоцентровое открытое рандомизированное исследование эффективности препаратов Экватор и Мертенит у больных с артериальной гипертензией и стенокардией напряжения), в которых используется препарат Экватор в качестве базовой терапии у пациентов с АГ. По предварительным данным исследования ЭКСПЕРТ, трехмесячная терапия препаратом ЭКВАТОР приводит к значимому снижению АД и улучшению качества жизни.

В заключение следует отметить, что вообще для улучшения контроля повышенного АД необходимо больше применять готовые лекарственные формы, содержащие комбинации лекарственных препаратов, частота использования которых в России крайне низкая.

Литература

1. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2417–28.
2. Neutel JM, Smith DH, Weber MA. Low-dose combination therapy: an important first-line treatment in the management of hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14 (3): 286–92.
3. Glezer M, Avakian A. Resistant hypertension. Ways to overcome. *Problems of women's health* 2012; 7 (1): 29–46. Russian (Глезер М.Г., Авакян А.А. Резистентная артериальная гипертензия. Пути преодоления проблемы. *Проблемы женского здоровья* 2012; 7 (1): 29–46).
4. Oliveira L, Costa-Neto C, Nakaie C, et al. The Angiotensin II AT1 Receptor Structure-Activity Correlation in the Light of Rhodopsin Structure. *Physiol. Rev* 2007; 87: 565–92.
5. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Internal Medicine* 2008; 264 (3): 224–36.
6. Astashkin EI, Glaser MG. New data on the functioning of the renin-angiotensin system: the role of intracellular (intrakrine) system. *Problems of Women's Health* 2012; 7 (1): 47–54. Russian (Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Новые данные о функционировании ренин-ангиотензиновой системы: роль внутриклеточной (интракринальной) системы. *Проблемы женского здоровья* 2012; 7 (1): 47–54).
7. Mehta P, Griendling K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in cardiovascular system *Am J Physiol (Cell Physiol)* 2007; 292: C 82–97.
8. Opie LH. Angiotensin converting enzyme. NY 1999; 274 p.
9. Sarzani R, Salvi F, Dessi-Fulgheri P, et al. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens* 2008; 26: 831–43.
10. Fleming I, Kohlstedt K, Busse R. The tissue renin-angiotensin system and intracellular signalling. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 8–13.
11. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747–803.
12. Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. *J Physiol* 2007; 580: 31–7.
13. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417–27.
14. Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm *Trends Endocrin. Metab* 2007; 18: 208–14.
15. De Mello WC. Cardiac intracrine renin angiotensin system. Part of genetic reprogramming? *Regul Pept* 2006; 133: 10–2.
16. Re RN, Cook JL. The intracrine hypothesis: an update. *Regul Pept* 2006; 133: 1–9.
17. Baker KM, Chernin MI, Schreiber T, et al. Evidence of a novel intracrine mechanism in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Regul Pept* 2004; 120: 5–13.
18. Natesh R, Schwager SLU, Sturrock ED, Acharya KR. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme–lisinopril complex. *Nature* 2003; 421: 551–4.
19. Sturrock ED, Natesh R, van Rooyen JM, Acharya KR. Structure of angiotensin I — converting enzyme. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61 (21): 2677–86.
20. Fernandez JH, Hayashi MAF, Camargo ACM, Neshich G. Structural basis of the lisinopril-binding specificity in N- and C-domains of human somatic ACE. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 219–26.
21. Astashkin EI, Glezer MG Effect of lisinopril on the hormonal and tissue RAS. *Physician* 2009; 7: 1–6. Russian (Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние лизиноприла на гормональные и тканевые РАС. *Врач* 2009; 7: 1–6).
22. Rizzoni D, Muesan ML, Porteri E, et al. Effects of long-term antihypertensive treatment with lisinopril on resistance arteries in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1997; 15 (2): 197–204.
23. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-Mediated Regression of Myocardial Fibrosis in Patients With Hypertensive Heart Disease. *Circulation* 2000; 102 (12): 1388–93.
24. Geiger H, Fierbeck W, Mai M, et al. Effects of early and late antihypertensive treatment on extracellular matrix proteins and mononuclear cells in uninephrectomized SHR. *Kidney Int* 1997; 51 (3): 750–61.
25. 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 (23): 2981–97.
26. Reisin E, Weir M, Falkner B, et al. Treatment in Obese Patients With Hypertensive; (TROPHY) Study Group Lisinopril Versus Hydrochlorothiazide in Obese Hypertensive Patients A Multicenter Placebo Controlled Trial *Hypertension* 1997; 30: 140–5.
27. Glezer MG, Boiko, NV, Abildinova AZ Improved structural and functional cardio-vascular system in the prevention of heart failure antihypertensive therapy with ACE inhibitors. Abstracts. "Heart failure", Moscow, 13–14 December 2001. Russian (Глезер М.Г., Бойко Н.В., Абилюдинова А.Ж. Улучшение структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы в профилактике сердечной недостаточности на фоне антигипертензивной терапии ингибиторами АПФ. Тезисы докладов. «Сердечная недостаточность», М., 13–14 декабря 2001).
28. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787–92.
29. GISSI-3 Investigators. Effect of Lisinopril Treatment on Early Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction at Different Risk Profile: Data From The GISSI-3 Study. *JACC* 1999; 82A: poster 902–35.
30. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115–22.
31. Packer M, Poole-Wilson P, Armstrong P, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100: 2312–8.
32. 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: 2022–31.
33. Dahl f B, Sever PS, Poulter NR, et al. 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.
34. Naidu MU, Usha PR, Rao TR, Shobha JC. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension. *Postgrad Med J* 2000; 76 (896): 350–3.
35. Cappuccio FP, Markandu ND, Singer RR, MacGregor GA. Amlodipine and lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response. *J Hypertens* 1993; 11 (8): 839–47.