

Комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и блокатора кальциевых каналов у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией на фоне артериальной гипертензии — есть ли место осознанному выбору?

Жиров И. В., Николаева О. А., Терещенко С. Н.

НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФБГУ «РКНПК» Минздрава России. Москва, Россия

Представлены данные о перспективе применения комбинации антагониста кальция и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне артериальной гипертензии. Показана целесообразность применения лизиноприла в такой комбинации.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, амлодипин, лизиноприл, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (6): 29–33

Поступила 07/06–2013

Принята к публикации 04/07–2013

Combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers in hypertensive patients with heart failure and preserved systolic function: is there a place for an informed choice?

Zhirov I.V., Nikolaeva O.A., Tereshchenko S.N.

A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

The authors present the data on the potential of the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel antagonists in the treatment of hypertensive patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. The informed choice of lisinopril, as a component of such a combination, is justified.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, amlodipine, chronic heart failure with preserved left ventricular systolic function.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (6): 29–33

За последние несколько десятилетий произошли достаточно серьезные изменения в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В-первых, достигнуты несомненные успехи в лечении, связанные с появлением новых классов лекарственных препаратов (ЛП) — блокаторов α -рецепторов к ангиотензину, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, во-вторых — расширены показания к применению уже известных классов ЛП — в частности, β -адреноблокаторов. С другой стороны, все эти успехи относятся почти исключительно к пациентам с ХСН на фоне измененной систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Достижения в лечении больных с ХСН и сохраненной систолической функцией являются значительно более скромными.

Патоморфоз ХСН, наблюдаемый в последние годы, во многом связан с изменением этиологических причин формирования этого синдрома. Классики отечественной и зарубежной медицины имели дело преимущественно с пациентами, страдающими коронарной болезнью сердца, зачастую перенесшими какие-либо сердечно-сосудистые события. Соответственно в клинической картине ведущим являлись признаки систолической дисфункции ЛЖ [1, 2].

Однако в последние годы резко возросло количество пациентов с ХСН, для которых причиной формирования данного симптомокомплекса является артериальная гипертензия (АГ). Это очень хорошо иллюстрируют также результаты национальных эпидемиологических проектов, посвященных ХСН. Наиболее часто встречающийся тип пациентов с ХСН в России (~80%) — это больной с неэффективно леченной АГ, имеющий сердцебиение, одышку, слабость. У него редко определяются отеки, чаще имеется пастозность нижних конечностей, перебои в работе сердца, кашель. При обследовании у него чаще всего находят диастолическую дисфункцию ЛЖ [3]. На втором месте по частоте — пациент с неэффективно леченной АГ, имеющий сердцебиение, одышку, слабость. У него редко определяются отеки, чаще имеется пастозность нижних конечностей, перебои в работе сердца, кашель. У таких больных выявляется систолическая или смешанная дисфункция ЛЖ [3]. И, наконец, самая малочисленная, но наиболее часто госпитализируемая категория пациентов с длительным анамнезом АГ, ХСН, перенесенными острым инфарктом миокарда и/или острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Характерно самостоятельное сниже-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (495) 414-67-88

e-mail: izhirov@mail.ru

[Жиров И. В. — вед.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Николаева О. А. — аспирант отдела, Терещенко С. Н. — руководитель отдела].

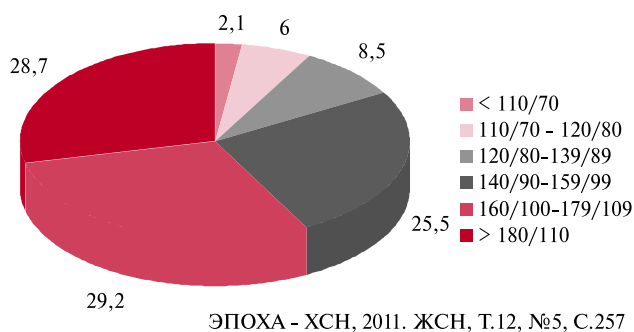


Рис. 1 Уровень АД у больных с ХСН.

	Стартовая доза (мг)	Целевая доза (мг)
Каптоприл	6,25 x 3 p/сут.	50 x 3 p/сут.
Эналаприл	2,5 x 2 p/сут.	10-20 x 2 p/сут.
Лизиноприл	2,5-5,0 однократно	20-35 однократно
Рамиприл	2,5 однократно	5 x 2 p/сут.
Трандолаприл	0,5 однократно	4 однократно

ESC Guidelines Heart Failure, 2012

Рис. 2 ИАПФ в лечении ХСН.

ние АД, с быстрым формированием выраженных клинических симптомов декомпенсации.

Таким образом, практически очень важным является вопрос об уровнях АД у пациентов с ХСН. Как известно, комплексная терапия ХСН подразумевает назначение нескольких классов гемодинамически значимых ЛП. По результатам исследования ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости)) (рисунок 1), более чем у 55% больных ХСН уровень систолического артериального давления (САД) >160 мм рт.ст. Это свидетельствует о том, что таким больным должна быть назначена комплексная терапия, основанная на современных рекомендациях. Лишь у 2% пациентов САД <110 мм рт.ст. — т.е., в реальной практике таких пациентов гораздо меньше, чем это представляется [3].

Следовательно, в настоящее время у пациента с ХСН в России практически всегда следует контролировать АД. И здесь возникает вопрос — какие ЛП помогут практикующему врачу в решении данной задачи?

Согласно имеющимся клиническим рекомендациям, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) являются препаратами выбора для лечения больных с ХСН. Их значимость можно кратко описать следующим образом: ИАПФ показаны всем (100%) больным с ХСН: при любой этиологии и стадии процесса; ИАПФ эффективны даже при начальных стадиях ХСН и при бессимптомной дисфункции ЛЖ, а также при ХСН с сохраненной систолической функцией сердца. Не назначение ИАПФ больным с ХСН не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти больных. Однако, как известно, внутри класса ИАПФ существуют серьезные различия между отдельными представителями. Эти различия проявляются в строении, фармакокинетике, фармакодинамике и, как следствие, в эффективности у пациентов, страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Последние рекомендации Европейского общества кардиологов по диагно-

стике и лечению пациентов с ХСН для лечения ХСН рекомендуют только пять ИАПФ [4] (рисунок 2).

Выбор этих препаратов основан на результатах крупных, рандомизированных, клинических исследований, специально спланированных для больных с ХСН. Считаем целесообразным остановиться еще на одном, очень важном, факте, который достаточно часто выпадает из алгоритма выбора ЛП в реальной практике. Это необходимость соблюдения дозы и кратности приема. Лишь два ИАПФ рекомендованы для однократного приема у пациентов с ХСН — лизиноприл и трандолаприл. Хорошо известно, однократный прием значительно повышает приверженность пациента лечению и таким образом эффективность всей терапии [4].

Почему лизиноприл относится к числу ИАПФ, рекомендованных для пациентов с ХСН?

Лизиноприл — дикарбоксильный ИАПФ, который эффективно связывается с АПФ человека в соматических клетках и имеет константу ингибирования = 0,39 нМ [5]. Лизиноприл, подобно водорастворимым пептидным субстратам, взаимодействует с АПФ и ингибирует активность этого фермента. Это ведет к эффективному подавлению активности двух видов АПФ в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) — водорастворимой и мембранной форм АПФ, а также блокирует активность АПФ в поверхностных тканевых РААС, благодаря тому, что активные центры АПФ в тканевых поверхностных РААС расположены снаружи клетки и доступны как для водорастворимых субстратов, так и водорастворимого ИАПФ — лизиноприла. Последний находится в крови в несвязанном с белками состоянии, и, следовательно, блокирует паракринное и аутокринное действия образующегося ангиотензина II. В отличие от большинства других ИАПФ, являющихся пролекарствами, лизиноприл не подвергается биотрансформации в печени, т.е. является активным лекарством и действует без образования активного метаболита. После приема рег ос лизиноприл быстро всасывается, прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла. Пик концентрации в крови достигается через 6 ч после приема препарата. Лизиноприл практически не связывается с белками плазмы, что означает отсутствие лекарственного взаимодействия с препаратами, способными вытеснять лекарства из связи с белком: нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), амиодароном и др. Лизиноприл экскретируется в неизменном виде с мочой. Клиренс лизиноприла коррелирует с клиренсом креатинина (ККр), поэтому параллельно с возрастными изменениями выделительной функции почек изменяется и скорость выведения препарата из организма, как правило, у больных пожилого возраста коррекция дозы не требуется, но при тяжелой хронической почечной недостаточности (ККр <30 мл/мин) может потребоваться уменьшение дозы лизиноприла.

Лизиноприл одним из первых среди ИАПФ изучался в качестве средства профилактики и лечения ХСН. В наибольших пилотных исследованиях второй половины 1980-х/первой половине 1990-х гг. было показано, что у больных с ХСН вне зависимости от выраженности клинической симптоматики лизиноприл снижает периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает нагрузку давлением в малом круге кровообращения, увеличивает суточный диурез и повышает сократимость ЛЖ [6]. В двойное, слепое, рандомизированное исследование ATLAS (Acolysis during Treatment of Lesions Affecting Saphenous vein bypass grafts) включили 3164 больных с СН II–IV функционального клас-

са по NYHA с фракцией выброса (ФВ) <30%. Больные получали лизиноприл — в низких (2,5–5 мг/сут.) и высоких дозах (32,5–35 мг/сут.), длительность наблюдения составила 39–58 мес. Следует сразу отметить, что различий в общей смертности (ОС) между группами (гр) больных, получавших высокие или низкие дозы лизиноприла, отмечено не было [7]. Однако в гр больных, получавших лизиноприл в высоких дозах, достоверно ниже оказался риск смерти и госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин на 9% ($p=0,027$), риск госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН снизился на 24%, что означает необходимость назначения по возможности более высоких доз ИАПФ.

Таким образом, целесообразность применения ИАПФ лизиноприла в лечении пациентов с ХСН сомнений не вызывает. А каковы же предпосылки к использованию при СН антагонистов кальция (АК) дигидропиридинового ряда (дАК) амлодипина?

Краткосрочное назначение недигидропиридиновых АК пациентам с дисфункцией ЛЖ способно вызвать ухудшение клинического состояния [8–11], а длительное использование этих средств приводит к повышению риска декомпенсации ХСН, развития ИМ и смерти [12–15].

И напротив, накоплены данные о том, что дАК амлодипин способен стать одним из базовых препаратов в лечении определенных гр пациентов с ХСН.

В 1996г в исследовании ACCT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) были получены первые данные о том, что эффективность этого ЛП у женщин достоверно выше [16]. Еще более впечатляющие результаты были продемонстрированы в исследовании PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) [17]. В этот проект были включены 1153 пациента (средний возраст 64,7 года) с тяжелой СН (ФВ <21%). Пациентов рандомизировали на гр плацебо ($n=582$) и амлодипина ($n=571$). Срок лечения составлял 6–33 мес, доза препарата — 5–10 мг/сут. Первичной конечной точкой исследования являлась ОС и госпитализация в связи с серьезным CCC. Она наступила у 42% в гр плацебо и 39% в гр амлодипина ($p=0,31$). ОС составила 38% больных в гр плацебо и 33% в гр амлодипина ($p=0,07$). Среди пациентов с ишемической этиологией СН различий между гр не выявлено. Напротив, у лиц с неишемическими причинами СН, амлодипин уменьшал комбинированный риск фатальных и нефатальных событий на 31% ($p=0,04$) и риск смерти на 46% ($p<0,001$). При анализе в подгруппах были получены следующие данные: терапия амлодипином достоверно снижала риск ОС у женщин на 38% — 95% доверительный интервал 0,40–0,96. У мужчин снижение смертности на 8% не являлось статистически достоверным [17]. Эти результаты могли быть вызваны именно тем, что у женщин чаще имела место неишемическая причина СН. Таким образом, представляется клинически и прогностически выгодным применение амлодипина у женщин с СН неишемической этиологии. А согласно современным эпидемиологическим данным, именно эти категории пациентов формируют когорту больных с ХСН и сохраненной систолической функцией [3]. По имеющимся клиническим рекомендациям, применение амлодипина в качестве комплексной терапии возможно при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ, при этом в ряде клинических ситуаций его добавление обладает несомненными преимуществами: стенокардия, клапанная регургитация, АГ [4].

Таким образом, ИАПФ лизиноприл и АК амлодипин являются важными препаратами в лечении больных с ХСН и сохраненной систолической функцией. Их применение

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

в виде комбинации — ЛП Экватор (Гедеон-Рихтер, Венгрия), позволяет улучшить приверженность больных лечению, повышает эффективность терапии и влияет на клинические исходы заболевания.

Подбор ЛП, входящих в состав этой фиксированной комбинации, отвечает всем требованиям, предъявляемым к рациональным (эффективным) комбинациям для лечения пациентов с АГ. Особенно важно, что амлодипин и лизиноприл имеют близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, могут приниматься 1 раз в сут., обеспечивая стабильный контроль АД в течение 24 ч. На эффективность амлодипина и лизиноприла не оказывают влияния прием пищи, курение, применение НПВП, возраст и пол пациента.

Для АК и ИАПФ доказана хорошая антигипертензивная эффективность, сочетающаяся с высокой безопасностью и метаболической нейтральностью [18, 19]. Как ИАПФ, так и АК снижают АД за счет эффекта вазодилатации, оба класса этих антигипертензивных препаратов (АГП) обладают натрийуретическим действием. Однако пути, с помощью которых осуществляется антигипертензивное действие ИАПФ и АК, кардинально различаются. Вазодилатирующее действие АК реализуется за счет препятствия входа ионов Са в клетку, а ИАПФ опосредуется через РААС. Это определяет потенцирование действия ЛП данных классов при их совместном применении у больных АГ. Подобная комбинация эффективна у пациентов как с высоко-, так и низкорениновыми формами АГ. Совместное применение ИАПФ и АК позволяет нейтрализовать активацию контррегуляторных механизмов, снижающую антигипертензивную эффективность ЛП. Например, ИАПФ подавляют активность РААС и симпатoadреналовой системы, активация которых снижает действенность АК. Совместное применение этих препаратов позволяет значительно уменьшить частоту появления побочных эффектов лечения АК. Такие неприятные побочные эффекты ДАК, как гиперсимпатикотония и периферические отеки, при присоединении к лечению ИАПФ возникают реже или выраженность их значительно уменьшается. Назначение этой комбинации показано пациентам с сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом, гиперурикемией и дислипидемией. При назначении комбинации амлодипина и лизиноприла 24 больным СД типа 2 и АГ с микроальбуминурией (МАУ) в течение 24 нед. исследователи оценивали влияние терапии на уровень альбуминурии, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), офисное и среднесуточное АД, степень эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и результаты активной ортостатической пробы. По окончании исследования отмечено достоверное снижение альбуминурии на 47,0%, отношения альбумин/креатинин мочи — на 51,8%, офисного АД на 18,7/15,7 мм рт.ст., среднесуточного АД на 9,9/7,5 мм рт.ст. Нормоальбуминурия достигнута у 10 (41,7%) человек, целевой уровень АД < 130/80 мм рт.ст. — у 15 (62,5%) [20]. СКФ не изменялась, отмечена тенденция к увеличению ЭЗВД на 3,4%, при этом не нарастала ортостатическая гипотензия. Таким образом, терапия фиксированной комбинацией амлодипина и лизиноприла эффективно уменьшает экскрецию альбумина с мочой и АД, а также улучшает функцию эндотелия у больных диабетической и гипертензивной нефропатией [20].

По данным отечественных авторов [21], изучавших применение фиксированной комбинации АК амлодипина и ИАПФ лизиноприла в рамках рандомизированного, сравнительного, многоцентрового исследования у 93 паци-

ентов с АГ, такая терапия позволяет достигать целевого уровня АД у подавляющего числа пациентов с АГ 1–2 степени через 6 нед. терапии. При этом достоверное снижение АД отмечается уже на 3 нед. лечения при хорошей переносимости. Снижение АД на фоне лечения препаратом Экватор сопровождается нефропротективным эффектом (достоверным уменьшением МАУ) и повышением качества жизни, которые не зависят от дозы препарата. За 24 нед. лечения низкодозовой комбинацией амлодипина с лизиноприлом величина МАУ уменьшилась с 26,6+27,8 до 13,0+9,5 мг/сут. (DMAU — 13,6+25,7 мг/сут., $p < 0,001$). У пациентов, принимавших полнотерапевтическую комбинацию, МАУ исходно составляла 33,2+19,8 мг/сут. и уменьшилась до 19,3+13,9 мг/сут. (DMAU — 13,9+23,3 мг/сут., $p < 0,001$). Достоверного изменения биохимических показателей: креатинин, глюкоза, натрий, калий, общий холестерин, показатели липидного спектра и триглицериды, а также СКФ по формуле MDRD, в обеих гр не отмечено. Снижение АД и достижение его целевого уровня сочетались с достоверным сопоставимым улучшением показателей, отражающих качество жизни пациентов.

Следует отметить, что комбинация амлодипина и лизиноприла позволяет воздействовать на дополнительные точки приложения, которые в последние годы представляются достаточно важными и способными описать положительные действия АГП, лежащие за пределами их простого антигипертензивного эффекта. Эти дополнительные свойства оказывают благоприятное действие, в т.ч. и на пациентов, страдающих СН с нарушением диастолической функции ЛЖ.

Не претендуя на полноту изложения, считаем целесообразным схематически описать такие дополнительные точки приложения.

Ввиду стремительного развития в течение последнего десятилетия неинвазивных методов оценки гемодинамики еще одним из важных факторов в развитии диастолической СН стала эффективность взаимодействия работы сердечной мышцы с артериальной системой, что определяется в литературе как сердечно-сосудистое сопротивление и отражает функционирование системы кровообращения в целом. Одним из первых показали такое взаимодействие Sunagawa K, et al., в 1983г, на изолированном сердце собаки ими были выведены показатели жесткости миокарда ЛЖ, артериальной жесткости и их корреляция, которая была получена путем построения кривых объем-давление [22]. В дальнейшем эти параметры были измерены у человека, что открыло совершенно новый подход к изучению процессов ремоделирования миокарда ЛЖ и артериальной системы. Отложение коллагена, прогрессия атеросклероза значительно повышают уровень жесткости сосудистой стенки. Многие факторы риска (ФР): СД, хроническая болезнь почек, курение, во многом реализуются через увеличение ригидности сосудистой стенки. Чем выше амплитуда отраженной волны, тем выше индекс прироста. Известно, что амплитуда отражения и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) напрямую зависят от плотности сосудистой стенки. Эта связь носит прямой характер: чем выше ригидность сосудистой стенки, тем выше СРПВ. Известно, что чем выше среднее АД, тем меньше способность сосудистой стенки к растяжению (это утверждение справедливо также и в отношении уровня САД), а, следовательно, тем выше СРПВ [23]. Исходно высокий уровень

САД или среднего АД и исходно ремоделированная сосудистая стенка всегда приведут к повышению индекса прироста. Место отражения АД зависит от тонуса артерий: чем более выражен вазоспазм, тем ближе к ЛЖ место отражения.

Изучение этих аспектов у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией на фоне АГ представляется актуальным как с научной точки зрения, так и с практической — сравнение различий ИАПФ может иметь важное практическое значение для выбора лекарственной комбинации.

В связи с этим, было инициировано исследование по сравнительному изучению эффективности применения комбинации ИАПФ + АК (в качестве ИАПФ выступает либо периндоприл, либо лизиноприл) у пациентов с АГ и диастолической дисфункцией ЛЖ. В исследование планируется набрать 84 пациента, страдающих АГ и ХСН I–II функционального класса с сохраненной систолической функцией. Пациенты будут разбиты на 2 гр, первая из которых будет полу-

чать комбинацию амлодипин+лизиноприл, вторая — периндоприл+амлодипин. Срок наблюдения составит 6 мес. При сравнительном изучении комбинации периндоприла+амлодипин и амлодипина+лизиноприл будут выявлены возможные различия изучаемых комбинаций в отношении степени улучшения диастолической функции ЛЖ у пациентов с АГ. Одновременно будут изучаться степень антигипертензивного ответа, безопасность и переносимость данной схемы лечения.

Фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор), имеющая в своем составе рекомендованные к применению у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ ИАПФ и БАК, является препаратом выбора у больных с таким состоянием, возникшим на фоне АГ как в отношении длительной эффективности терапии, так и в отношении переносимости лечения. Имеющаяся доказательная база такой терапии позволяет рекомендовать ее пациентам с ХСН и нарушениями диастолической функции ЛЖ сразу после постановки диагноза.

Литература

1. Tereshchenko S, Dzhaiani N, Zhiron I, Uskach T. Chronic heart failure. The diagnosis and treatment. M.: Anakharsis, 2006; 80 p. Russian (Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Жиров И.В., Ускач Т.М. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы диагностики и лечения. М.: "Анахарсис" 2006; 80 с).
2. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. Heart 2007; 93:155–8.
3. Mareev V, et al. EPOCHE-CHF. J Heart Failure 2011; 12 (5): 254–62. Russian (Мареев В.Ю. и др. ЭПОХА-ХСН. Сердечная Недостаточность 2011; 12 (5): 254–62).
4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Heart J 2012;33; 1787–847.
5. 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.
6. Dickstein K, Aarsland T, Woie L, et al. Acute hemodynamic and hormonal effects of lisinopril (MK-521) in congestive heart failure. Am Heart J 1986; 112 (1): 121–9.
7. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation 1999; 100 (23): 2312–8.
8. Packer M, Lee WH, Medina N, et al. Prognostic importance of the immediate hemodynamic response to nifedipine in patients with severe left ventricular dysfunction. JACC 1987; 10: 1303–11.
9. Witchitz S, Haiat R, Tarrade T, et al. Accidents cardio-vasculaires au cours des traitements par le verapamil: a propos de 6 observations. Nouv Press Med 1975;4:337–8.
10. Elkayam U, Weber L, McKay C, et al. Spectrum of acute hemodynamic effects of nifedipine in severe congestive heart failure. Am J Cardiol 1985;56:560–6.
11. Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M. Comparative negative inotropic effects of nifedipine and diltiazem in patients with severe left ventricular dysfunction. Circulation 1985;72: Suppl III: III-275.
12. Elkayam U, Amin J, Mehra A, et al. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. Circulation 1990;82:1954–61.
13. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Adverse Experience Committee, Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. Circulation 1991;83:52–60.
14. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1988;319:385–92.
15. Ferlinz J, Gallo CT. Responses of patients in heart failure to long-term oral verapamil administration. Circulation 1984;70: Suppl II: II-305.
16. Kloner R., Sowers J., DiBona G. et al. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. Am J Cardiol 1996;77:713–22.
17. Packer M, O'Connor C, Ghali J, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1996;335;1107–14.
18. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360 (9349): 1903–13.
19. Miura K, Daviglus ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. Arch Intern Med 2001; 161 (12): 1501–8.
20. Protassov K, Fedorishina O, Dzisinskiy A, et al. The nephroprotective effect of fixed combination of lisinopril and amlodipine in patients with diabetes mellitus and arterial hypertension. Sistemnye gipertensii 2011; 4: 10–5. Russian (Протасов К.В., Федоришина О.В., Дзизинский А.А. и др. Нейропротективный эффект фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Системные гипертензии 2011; 1: 10–5).
21. Chazova I, Ratova L, Nedogoda S, et al. The use of fixed combination of lisinopril and amlodipine in patients with arterial hypertension. Sistemnye gipertensii 2012; 1: 46–9. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Недогода С.В. и др. Применение фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии 2012; 1: 46–9).
22. Sunagawa K, Lowell Maughan W, Burkoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. Am J Physiol 1983;245: H773–80.
23. Arutyunov G. New widely discussed clinically significant aspects of beta-blockers influence. Sistemnye gipertensii 2013; 1: 80–7. Russian (Арутюнов Г.П. Новые широко обсуждаемые клинически значимые аспекты влияния бета-адреноблокаторов. Системные гипертензии 2013; 1: 80–7).