

## Место комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента с блокатором кальциевых каналов в фармакотерапии артериальной гипертензии

Кириченко Л. Л.<sup>1</sup>, Гацура С. В.<sup>1</sup>, Голосова А. Н.<sup>1</sup>, Овсянников К. В.<sup>1</sup>, Будик О. В.<sup>1</sup>, Федоров А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова;

<sup>2</sup>ГКУ «Центральный клинический госпиталь ФТС России». Москва, Россия

В статье рассматривается обоснованность приоритетного назначения комбинированной антигипертензивной терапии. Освещены фармакотерапевтические особенности стартового назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в комбинации с антагонистами кальция (АК). Приведены данные современной литературы о влиянии комбинаций ИАПФ/АК на параметры сосудистого русла: микроциркуляцию и эндотелиальную дисфункцию.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (1): 64–68

Поступила 29/11–2012

Принята к публикации 10/07–2013

### An angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium antagonist combination in pharmacotherapy of arterial hypertension

Kirichenko L. L.<sup>1</sup>, Gatsura S. V.<sup>1</sup>, Golosova A. N.<sup>1</sup>, Ovsyannikov K. V.<sup>1</sup>, Budik O. V.<sup>1</sup>, Fedorov A. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University; <sup>2</sup>Central Clinical Hospital, Russian Federal Customs Service. Moscow, Russia

The paper focuses on the justification for preferential administration of antihypertensive combination therapy. Pharmacotherapeutic features of starting the treatment with a combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and calcium antagonists (AC) are reviewed. The authors also present the latest evidence on the ACEI/AC combination effects on such vascular parameters as microcirculation and endothelial dysfunction.

**Key words:** arterial hypertension, antihypertensive combination therapy, calcium antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors, microcirculation, endothelial dysfunction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (1): 64–68

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, АП II — ангиотензин II, АП I — ангиотензин I, АК — антагонисты кальция, АК — антагонисты кальция, БРА 1 типа — блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1 типа, ИА — индекс аугментации, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, САД — систолическое артериальное давление, NO — оксид азота, МЦ — микроциркуляция, СГТМ — спастический гемодинамический тип МЦ, ЗСГТМ — застойно-статический гемодинамический тип МЦ, НГТМ — нормоциркуляторный гемодинамический тип МЦ, ФР — факторы риска, β-АБ — β-адреноблокатор.

Артериальная гипертензия (АГ) — важнейший фактор риска (ФР) развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно данным Федеральной целевой программы России по АГ, число впервые выявленных заболевших АГ в 2010г составило 982 тыс. человек. По материалам проведенного в 2009г исследования в рамках Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», сделаны выводы, что антигипертензивные препараты (АГП) принимают 69,5% больных АГ, из них постоянно принимают терапию в адекватной дозе 27,3%, а из последних контролируют артериальное давление (АД)

на уровне рекомендованных целевых значений только 23,2% пациентов [1].

Неудовлетворительный контроль АД, несомненно, вносит свой вклад в формирование количественных и качественных показателей демографической ситуации в Российской Федерации (РФ). В частности, согласно опубликованным данным Федеральной службы Государственной статистики за 2010г, количество умерших от болезней системы кровообращения в РФ достигло 1151917 чел., что составляет в структуре общей смертности 56,78%. Особенно высока смертность от ССЗ у лиц трудоспособного возраста, (>31%). Смертность мужчин трудо-

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (495) 324–45–86, 8 (499) 167–50–80

e-mail: 9166195141@mail.ru

[Кириченко Л. Л. — д.м.н., проф, зав.каф. терапии № 2 ФПДО, Гацура С. В. — профессор кафедры, Голосова А. Н. — доцент кафедры, Овсянников К. В. — доцент кафедры, Будик О. В.\* — аспирант кафедры, Федоров А. В. — врач-терапевт].

способного возраста превышает смертность женщин в 4,5 раза [2].

Помимо распространенных среди населения России малоподвижного образа жизни, курения и избыточной массы тела на фоне постоянных стрессов, важную роль играет низкая информированность населения о рисках и тяжести возможных осложнений АГ и невысокая приверженность медикаментозному лечению.

Убедительная связь между ростом риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) с повышением АД продемонстрирована в большом числе обсервационных исследований [3]. Эта связь начинается с уровня 115/75 мм рт.ст. и становится выраженнее вдвое, если уровень АД на  $>20/10$  мм рт.ст. по сравнению с каждым прежним сравниваемым интервалом. Основными задачами лечения АГ является улучшение прогноза и повышение качества жизни пациентов. Для достижения этих целей требуется снижение АД до целевых цифр  $<140/90$  мм рт.ст. и коррекция всех модифицируемых ФР [4].

С 2013г в связи с публикацией новых Европейский рекомендаций по лечению АГ определен практически единый, кроме пациентов пожилого возраста, целевой уровень АД  $<140/90$  мм рт.ст., включая больных с ССЗ, цереброваскулярными и почечными заболеваниями, т.к. более значительное снижение уровня АД до  $<130/80$  мм рт.ст. не демонстрирует четких преимуществ в снижении числа сердечно-сосудистых событий (ССС) — так называемая концепция “чем меньше, тем лучше”. Исключение в достижении более низкого порога АД, а именно диастолического АД (ДАД)  $<85$  мм рт.ст., сделано для больных с сахарным диабетом [5]. Как в Российских (2010), так и в Европейских (2007, 2013) рекомендациях по диагностике и лечению АГ отмечено, что основные преимущества антигипертензивной терапии (АГТ) связаны со снижением АД как такового, и не зависят от того, какие именно препараты для этого назначаются [4–6]. Однако выводы некоторых мета-анализов демонстрируют превосходство одного класса АГП над другими в зависимости от конкретной клинической ситуации у определенной группы пациентов, что и послужило основанием для выбора в качестве монотерапии или компонента комбинированного лечения определенного лекарства по, так называемому, “преимущественному” или “вынужденному” показанию [4–6]. Самый большой спектр “преимущественных” показаний среди всех классов АГП имеют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) 1 типа. К больным, кому показаны в качестве стартовой АГТ ИАПФ или БРА 1 типа, относят пациентов, уже имеющих поражение органов-мишеней или ассоциированные клинические состояния, иными словами, это те, кто согласно стратификации риска по Фремингемской модели

уже имеют высокий и очень высокий дополнительный риск [4–6]. Польза в виде снижения риска развития инфаркта миокарда, повторного мозгового инсульта, сердечной недостаточности, ССО и смерти от них при наличии ишемической болезни сердца (ИБС) при применении препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и, особенно, у пациентов с ее повышенной активностью, продемонстрирована в большом количестве исследований [7–10]. Для ИАПФ, в частности периндоприла, доказаны кардио-, васкуло- и ренопротективные свойства, а также способность снижать частоту ССО и увеличивать продолжительность жизни при длительном применении [11].

Связываясь с активными центрами АПФ в тканях и кровотоке, ИАПФ блокируют образование ангиотензина II (АТII) и подавляют разрушение брадикинина; это способствует усилению эффекта от действия оксида азота (NO), повышает образование вазодилаторных простагландинов, что и обуславливает эндотелиопротективный эффект, приводит к вазодилатации, уменьшению воспаления в сосудистой стенке и прогрессирования атеросклероза, снижению активности тромбоцитов, а также повышению фибринолитической активности крови. Несмотря на то, что перечисленные эффекты считаются класс-специфичными, не все ИАПФ показали равнозначное действие как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. В частности, при сопоставлении средства ряда наиболее распространенных в клинической практике ИАПФ эналаприла, периндоприла, квинаприла, рамиприла и трандолаприла к АПФ *in vitro* было показано большее средство периндоприла к активному центру, ответственному за деградацию брадикинина, нежели к расщепляющему АТI участку этого фермента. Максимальный индекс селективности брадикинин/АТI был отмечен для периндоприла (1,44), что свидетельствует о более выраженном брадикинин-зависимом компоненте активности препарата. Для эналаприла это соотношение было равно 1,0 [12]. В другом исследовании *in vivo* на животных проводилась сравнительная оценка влияния различных ИАПФ на активность NO. На фоне сопоставимого антигипертензивного эффекта были отмечены достоверные различия на степень (ст.) активности NO-синтазы в эндотелии аорты. По силе действия препараты распределились следующим образом: периндоприл  $>$  трандолаприл  $\approx$  квинаприл  $\approx$  рамиприл  $\approx$  эналаприл; в сравнении с другими ИАПФ, периндоприл показал достоверно более выраженную стимулирующую активность в отношении NO-синтазы. Не все ИАПФ вызывают значимое замедление апоптоза эндотелиальных клеток: в экспериментах на крысах *in vivo* при сравнении пяти перечисленных выше препаратов достоверное снижение апоптоза наблюдалось лишь при применении периндоприла, причем этот эффект не зависел от его антигипертензивного

действия. По силе воздействия на этот показатель препараты расположились следующим образом: периндоприл > рамиприл >> квинаприл ≈ трандолаприл ≈ эналаприл [13].

В последнее время получены любопытные, по большей части экспериментальные, данные у крыс со спонтанной АГ, свидетельствующие о росте количества циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, обеспечивающих репарацию эндотелия в зонах сосудистого повреждения и неоваскуляризацию при применении ИАПФ и БРА 1 типа при одинаковом уровне снижения АД. Тем не менее, несмотря на сопоставимый антигипертензивный эффект, только ИАПФ, в частности периндоприл, существенно увеличил число циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников. По мнению авторов, это различие может вносить вклад в неодинаковые благоприятные эффекты препаратов, наблюдаемые в отношении защиты от ишемии [14].

Преимущества периндоприла по влиянию на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему были подтверждены в клиническом исследовании PERTINENT (The **PER**indopril — **Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial**) — дополнительный проект исследования EUROPA (European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease): у пациентов с ИБС через год лечения периндоприлом в дозе 8 мг/сут. наблюдалось достоверное и клинически значимое снижение уровня АП II на 27%, повышение уровня брадикинина на 15%, увеличение NO-синтетазы на 19% и ее активности на 27%, уменьшение скорости гибели клеток на 31% [15]. Периндоприл имеет большую доказательную базу по нефропротективному действию в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease — Preterax and DiamicroN MR Controlled Evaluation) [16], церебропротективному эффектах в исследовании PROGRESS (Perindopril **PRO**tection a**Gain**ist **Re**current **Stroke** Study) [7].

Экспериментальные данные о влиянии периндоприла при лечении гипертензивных крыс показали, что этот ИАПФ способствует улучшению функции эндотелия и снижает скорость ремоделирования на уровне артериол, а терапия небольшими дозами периндоприла в комбинации с индапамидом приводит к повышению капиллярного резерва у этих животных [17, 26]. Длительное лечение больных АГ (до 2 лет) периндоприлом по сравнению с ателололом приводило к восстановлению нормального соотношения между величиной просвета и толщиной стенки мелких сосудов по данным специального микроскопического изучения биоптатов ягодичной мышцы, при том, что АД в одинаковой степени контролировалось в обеих группах [27]. В исследованиях, выполненных на кафедре терапии № 2 ФПДО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, показано, что применение ком-

бинации периндоприла с метопрололом тартратом у больных ИБС в сочетании с АГ в течение 24 нед. уменьшает степень влияния гиперперфузии на сосудистую стенку, восстанавливает собственную вазомоторную активность прекапиллярных сфинктеров, что регистрируется в виде увеличения доли пациентов с нормоциркуляторным гемодинамическим типом микроциркуляции (МЦ) (НГТМ) за счет уменьшения частоты распространения гиперемического (ГГТМ) и спастического типов МЦ (СГТМ) на фоне повышения индекса эффективности МЦ (ИЭМ) [18, 19].

Положительные эффекты от применения антагонистов кальция (АК) при АГ также весьма разнообразны. Селективные АК, влияя на ионный поток по кальциевым каналам L-типа, уменьшают внутриклеточную концентрацию кальция в гладкомышечных клетках, что, в свою очередь, приводит к дилатации резистивных артерий. Препараты способствуют фибринолизу путем снижения активности ингибитора-1 активатора плазминогена, уменьшают воспаление после ишемии миокарда, тормозят пролиферацию гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса равно как и гибель эндотелиальных клеток [20, 28, 29]. Отмечено улучшение реологических свойств крови при назначении препаратов рассматриваемого класса за счет повышения эластичности эритроцитов, связанное, вероятнее всего со снижением поступления ионов кальция в тромбоциты, что уменьшает агрегационную способность последних [32].

Селективные АК неоднородны по своей структуре, и их фармакологическое действие связано с различными точками приложения эффекта, что обуславливает различия их клинического применения. АК взаимодействуют с различными подтипами кальциевых рецепторов, расположенных на протяжении  $\alpha$ 1-субъединицы кальциевых каналов L типа. Показано, что производные фенилалкинамина взаимодействуют со специфическими для них канальными рецепторами подтипа V, производные бензодиазепина — с рецепторами подтипа D, а производные 1,4-дигидропиридина взаимодействуют с канальными рецепторами подтипа N [20].

Отмечено различие рассматриваемых препаратов в преимущественном взаимодействии с активированными кальциевыми каналами — такая ситуация наблюдается в быстро активируемых тканях проводящей системы предсердий и атриовентрикулярного узла, в силу чего АК группы верапамила и дилтиазема относятся к антиаритмическим лекарственным средствам. Производные же 1,4-дигидропиридина имеют большее сродство с инактивированными трансмембранными кальциевыми каналами L типа [20].

У АК второго поколения из класса 1,4-дигидропиридинов — амлодипина, являющегося рацемической смесью лево- (S) и право- (R) вращающихся изомеров, сродство S-изомера с медленными кальциевыми каналами L типа в ~ 1000 раз превосходит сродство

R-изомера, тогда как R-изомер, в отличие от S-изомера, обладает выраженной способностью стимулировать синтез NO эндотелиальными клетками сосудов и восстанавливать баланс между АГ II и NO [21, 22]. Это свойство R-изомера обуславливает такой побочный эффект (ПЭ) амлодипина, как периферические отеки, которые по данным различных авторов наблюдаются у 9–32% пациентов [22].

Современные отечественные и международные рекомендации по лечению АГ в последние десятилетия значительно расширили возможности применения комбинированной АГТ. В последние годы произошла переоценка состава комбинаций АГП с позиции их рациональности, эффективности и безопасности [4–6]. В рекомендациях ESH/ESC 2007 г. подчеркивалось, что, независимо от вида препарата, монотерапия может эффективно снизить АД лишь у ограниченного числа больных АГ, а большинству пациентов для достижения контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов [6].

Там же указано о целесообразности начала лечения с комбинации препаратов у больных из группы высокого, очень высокого рисков или с очень высоким исходным АД. Этим больным полнодозовая комбинированная терапия может быть назначена на старте лечения. Отмечено, что все преимущества комбинированной терапии, такие как усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия лекарств и нивелирование ПЭ каждого составляющего присущи только рациональным сочетаниям. К их числу относится комбинация ИАПФ с АК, показавшая высокую эффективность в плане снижения риска ССО в сравнении с сочетанием атенолола и тиазидного диуретика в исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm) с участием ~ 19 тыс. пациентов [23]. Для выяснения возможных механизмов выявленных в плане прогноза различий в рамках программы ASCOT-BPLA было организовано субисследование SAFE (Conduit Artery Functional Endpoint), которое помогло в значительной мере объяснить полученные результаты [24]. Анализ результатов ASCOT-BPLA позволил сделать вывод, что, несмотря на одинаковое снижение АД на плечевой артерии, применение режима комбинированной терапии с использованием β-адреноблокатора (β-АБ) (атенолол) менее эффективно в снижении центрального систолического (САД) и пульсового АД, измеряемого методом апланационной тонометрии лучевой артерии. Анализ кривой пульсовой волны (ПВ) показал, что прямая ПВ, непосредственно обусловленная систолой левого желудочка, была значительно ниже у больных, получавших атенолол и диуретик, что было вызвано снижением величины сердечного выброса. Однако у этих же пациентов амплитуда отраженной ПВ и соответственно индекс аугментации (ИА) (ИА определяет соотношение величины отраженной и прямой ПВ) за счет того, что у них сохранялось более высокое пери-

ферическое сосудистое сопротивление, были значительно выше, чем у больных, получавших амлодипин и периндоприл. Последний фактор и обусловил в конечном итоге более высокий уровень САД в аорте на фоне приема β-АБ и диуретика, поскольку вклад усиленной и преждевременно возвращающейся ПВ в формирование величины САД оказался более существенным, чем снижение прямой ПВ. Одновременно по причине преждевременного возвращения отраженной ПВ на фоне терапии атенололом и бендрофлуметиазидом происходило снижение ее вклада в формирование величины ДАД. Это в свою очередь способствовало увеличению пульсового АД в аорте. Таким образом, исследованием ASCOT, точнее его программой BPLA, убедительно показано, что комбинация АК + ИАПФ достоверно более эффективна в плане снижения сердечно-сосудистого риска, чем комбинация β-АБ + диуретик. При этом проведенное в его рамках субисследование SAFE подтвердило, что центральное давление в аорте является более сильным предиктором развития инсультов и осложнений ИБС, чем периферическое АД на плечевой артерии [24, 25].

Данные о влиянии АК на состояние МЦ противоречивы. Тем не менее, в ряде работ подтвердилось, что препараты этой группы уменьшают отношение толщины стенки артериол к диаметру просвета, а также увеличивают плотность капилляров [28]. Такой эффект связан с тем, что мелкие сосуды в большей степени, чем крупные, зависят от внеклеточного кальция; таким образом, препараты этого класса эффективно ингибируют вызванную эндотелином вазоконстрикцию именно на этом уровне [28, 29]. Применение амлодипина у больных АГ на фоне нормализации АД отмечалось повышение эффективности МЦ, измеряемой методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛАКК–01, Россия) [30]. Наилучшие результаты были у пациентов с исходно НГТМ и СГТМ. У больных АГ с застойно-стазическим (ЗСГТМ) и ПГТМ микрокровотока отмечалось усугубление имеющихся расстройств в микрососудистом русле. Только при использовании 3-х компонентной терапии у пациентов с АГ 2–3 степеней, включавшей трандалоприл/верапамил/гидрохлортиазид, применяемой в течение 24 нед., происходит существенное увеличение показателя МЦ и уменьшение частоты ЗСГТМ на фоне нормализации АД [31]. Опубликованных в настоящее время сравнительных исследований по влиянию комбинированной АГТ, включающей ИАПФ периндоприл с различными АК: периндоприл + дилтиазем, периндоприл + амлодипин, периндоприл + верапамил, на показатели МЦ русла у больных АГ в доступной литературе не найдено.

## Заключение

В последнее десятилетие происходит уточнение и переосмысление особенностей применения традиционных АГП и их комбинаций с приоритетами

воздействия на органы-мишени АГ. В частности, к комбинациям АГП, предлагаемым для лечения АГ, предъявляется целый ряд требований: помимо достижения целевого уровня АД при условии безопасности для пациента, от оптимального сочетания АГП ожидают таких эффектов, как восстановление эндотелиальной функции, улучшение структуры сосудов различного калибра, нормализации гемостаза, что, в конечном счете, приводит к увели-

чению продолжительности и улучшению качества жизни больных ССЗ.

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют уже о доказанном клиническом и метаболическом синергизме ИАПФ и АК, однако сведения о влиянии этой комбинации на различные звенья сосудистого русла пока немногочисленны, что требует дальнейшего поиска и уточнения точек приложения различных АК совместно с ИАПФ.

## Литература

- Ostromova OD, Shorikova EG, Galeev NYu, et al. Prospects of application of inhibitors of angiotensin-converting-enzyme inhibiting and their combination with diuretic in the light of new edition of the Russian recommendations about diagnostics and treatment of an arterial hypertension of 2010: best of the best. *Consilium Medicum* 2011; 13 (1): 38–42. Russian (Остроумова О. Д., Шорикова Е. Г., Галеева Н. Ю., Фролова Л. И. Перспективы применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и их комбинации с диуретиками в свете новой редакции Российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2010 года: лучшие из лучших. *Consilium Medicum* 2011; 13 (1): 38–42).
- Oshchepkova EV, Dovgalevsky Pya, Gridnev VI. Register of an arterial hypertension. *Therapeutic Archive* 2007; 79 (1): 46–8. Russian (Ощепкова Е. В., Довгалецкий П. Я., Гриднев В. И. Регистр артериальной гипертонии. *Тер архив* 2007; 79 (1): 46–8).
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–13.
- Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (fourth review). *System Hypertension* 2010; 3: 5–26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертонии* 2010; 3: 5–26).
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013; 31 (7):1281–357.
- ESH/ESC Guidelines committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1105–87.
- PROGRESS Collaborative group. Effect of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patient with cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 475–84.
- Remme WJ. EUROPA: perindopril's benefits according to blood pressure and endothelial function in coronary artery disease. Oral presentation. A Satellite Symposium held during the Congress. Munich 2004.
- The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Eng J Med* 2000; 342: 145–53.
- ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
- Napalkov DA. Therapy of Perindopril: Organoprotection: Non Just the Antihypertensive Effect. *Kardiologiya* 2012; 12: 80–3. Russian (Напалков Д. А. Терапия периндоприлом: органопротекция, а не только антигипертензивный эффект. *Кардиология* 2012; 12: 80–3).
- Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007; 577: 1–6.
- Ceconi C, Francolini G, Bastianon D. Differences in the Effect of Angiotensin-converting enzyme (ACE) Inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovascular Drugs Ther* 2007; 21: 42–9.
- Jean Sebastien Silvestre, Bernard I. Levy. Circulating progenitor cells and cardiovascular outcomes: latest evidence on angiotensin-converting enzyme inhibitors. *European Heart Journal Supplements* (2009); 11 (Supplement E): E17–21.
- Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovas Res* 2007; 73: 237–46.
- Patel A, ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
- Rakusan K, Cicutti N, Maurin A, et al. The effect of treatment with low dose ACE inhibitor and / or diuretic on coronary microvasculature in stroke-prone SHR. *Microvasc Res* 2000; 59: 243–54.
- Kirichenko LL, Golosov AN, Gatsura SV. Comparative assessment of the microcirculation in hypertensive patients with stage I–II and stable angina bradikarditicheskikh the use of different drugs in combination with perindopril. *Medical care in* 2009; 3: 21–4. Russian (Кириченко Л. Л., Голосова А. Н., Гацура С. В. Сравнительная оценка состояния микроциркуляции у больных артериальной гипертонией I–II стадии и стабильной стенокардией при применении различных брадикардических препаратов в сочетании с периндоприлом. *Медицинская помощь* 2009; 3: 21–4).
- Golosova A, Kirichenko L, Gatsura S. Comparative study of perindopril combination effect of microcirculatory blood flow in hypertensive patients with coronary heart disease. *J Hypertens* 2010; 28: 11.446.
- Лайонел Х. Опи, Бернард Дж Герш. Под общей редакцией и с дополнениями профессора В. Н. Хирманова. *Лекарства в практике кардиолога.* — М.: Рид Элсивер, 2010; 784 с. — с. 90–138.
- Zhang XP, Loke KE, Mital S, et al. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R+ enantiomer of amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39 (2): 208–14.
- Thacker HP. S-amlodipine the 2007 clinical review. *J Indian Med Assoc* 2007; 105 (4): 180–6.
- Dalhof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindoprilas required vs. 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.
- The CAFE investigators, for the ASCOT investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes principal results of the conduit artery evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
- Boitsov CA. ASCOT Study — an argument in the struggle between the New and the Old and a step towards the values reevaluation. *Consilium medicum* 2006; 11: 5–11. Russian (Бойцов С. А. Исследование ASCOT как аргумент в борьбе “нового” со “старым” и шаг к переоценке “системы ценностей”. *Consilium medicum* 2006; 11: 5–11).
- Levy BI, Duriez M, Samuel JL. Coronary microvasculature alteration in hypertensive rats: effect of treatment with a diuretic and an ACE inhibitor. *American J Hypertens* 2001; 14: 7–13.
- Schiffirin EL. Vascular remodeling and endothelial function in hypertensive patients: effects of antihypertensive therapy. *Scand Cardiovasc J* 1998; 47: 15–21.
- Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HAJ. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? *Circulation* 2001; 104: 735–40.
- Belenkov YN, Privalova EV, Danilogorskaya YA, et al. Remodeling of Vascular Bed in Patients With Arterial Hypertension: Possibilities of Diagnostics and Correction. *Kardiologiya* 2012; 6: 67–72. Russian (Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Данилогорская Ю. А. и др. Ремоделирование сосудистого русла у больных артериальной гипертонией: возможности диагностики и коррекции. *Кардиология* 2012; 6: 67–72).
- Tsareva VM, Hozjainova NJ, Bezaltnynh MS, et al. Amlodipine advantages in arterial hypertension therapy. *Rational Pharmacother Card* 2008; 5: 53–6. Russian (Царева М. В., Хозяинова Н. Ю., Безалтных М. В. и др. Возможности амлодипина в терапии артериальной гипертонии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2008; 5: 53–6).
- Kirichenko LL, Korolev AP, Gatsura SV, Golovkova OV. Combination drugs in antihypertensive therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007; 6 (6): 103–8. Russian (Кириченко Л. Л., Королев А. П., Гацура С. В., Головова О. В. Применение комбинированных препаратов в антигипертензивной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; 6 (6): 103–8).
- Yin SM, Chen XL, Nie DN, et al. The effects of chloride channel blockers on thrombocytic cytoplasmic free calcium concentration and platelet aggregation. [Article in Chinese] *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2005; 26 (3): 170–4.