

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Статья представляет собой краткий обзор литературных данных, касающихся назначения комбинированной антигипертензивной терапии. Особое внимание уделяется доказательной базе применения фиксированной комбинации лерканидипина и эналаприла, для которой характерны высокая антигипертензивная эффективность, низкий уровень побочных эффектов, доказанное органопротективное (прежде всего, нефропротективное) действие и отсутствие негативного влияния на обмен липидов и глюкозы, что позволяет использовать данную комбинацию в любых возрастных группах пациентов, а также у больных, относящихся к группам высокого сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия
комбинированная терапия
лерканидипин, эналаприл
фиксированные комбинации

Среди факторов сердечно-сосудистого риска артериальная гипертензия является наиболее значимым. Как известно, около 50% всех случаев инсультов и ишемической болезни сердца (ИБС) ассоциированы с повышением артериального давления [22]. Большинство современных международных и национальных рекомендаций подчеркивают необходимость снижения артериального давления до уровня ниже 140/90 мм рт. ст.

Несмотря на быстрое развитие фармацевтической промышленности и доступность большого числа эффективных антигипертензивных препаратов с различным механизмом действия, степень контроля артериального давления остается недостаточной во всех странах мира. Так, по данным S. Roas и соавт. [31], проанализировавших характер и эффективность антигипертензивной терапии на уровне первичного звена оказания медицинской помощи в Швейцарии, лишь 55,3% из почти 4 000 больных достигали целевых уровней артериального давления. При этом важно отметить, что, по мнению лечащих врачей, количество пациентов с эффективным контролем заболевания составляло 67,8%. Здесь необходимо подчеркнуть тот факт, что, хотя традиционно диагностика и стратификация риска артериальной гипертензии осуществляются на основании т. н. «офисных» значений артериального давления, не менее, а возможно и более важное значение имеет оценка «внеофисных» значений, полученных при самостоятельных измерениях пациентом, а также при суточном мониторинге артериального давления в домашних, повседневных условиях. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества (2013), средние значения артериального давления в дневное время в амбулаторных условиях не должны превышать 134/84 мм рт. ст., а во время ночного сна – 119/69 мм рт. ст. В ряде исследований было показа-

но, что значения артериального давления, полученные при суточном мониторинге и самоконтроле, более отчетливо коррелируют с поражением органов-мишеней, чем измеренные в ходе приема у врача [4, 14, 27]. Между тем в реальной клинической практике терапевты и кардиологи нередко ориентируются лишь на результаты «офисных» измерений артериального давления.

Одной из ведущих причин недостаточного контроля артериального давления является низкая приверженность пациентов к проводимому лечению. Сюда относятся как нерегулярный прием антигипертензивных препаратов, так и неоправданное полное прекращение назначенного лечения. Согласно различным литературным данным, приверженность к антигипертензивному лечению составляет от 15 до 35% во всем мире [37, 9].

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества (2013), средние значения артериального давления в дневное время в амбулаторных условиях не должны превышать 134/84 мм рт. ст., а во время ночного сна – 119/69 мм рт. ст.

Для достижения целевых уровней артериального давления большинству больных с артериальной гипертензией требуется назначение комбинированной терапии. В течение последних 25 лет это было неоднократно продемонстрировано крупными многоцентровыми клиническими исследованиями [5, 16, 20, 29, 36]. Эти данные получили свое отражение в действующих клинических рекомендациях. Так, в рекомендациях Европейского кардиологического общества (2013) подчеркивается, что несомненными преимуществами начала терапии с назначения комбинации антигипертензивных средств являются:

1. Быстрое наступление эффекта у сравнительно большого числа пациентов, что особенно важно для больных, относящихся к группе высокого сердечно-сосудистого риска.
2. Существенно более высокая, по сравнению с монотерапией, вероятность достижения целевого уровня артериального давления.

3. Повышение приверженности к проводимому лечению благодаря отсутствию необходимости частых изменений терапии.

Аналогичные, хотя и менее явные тенденции присутствуют в рекомендациях Восьмого объединенного национального комитета США по коррекции высокого артериального давления у взрослых [1]: в отличие от предыдущих рекомендаций, опубликованных более 10 лет назад, подчеркивается возможность и целесообразность назначения комбинированной антигипертензивной терапии уже на начальном этапе лечения.

Результаты многочисленных метаанализов свидетельствуют о том, что комбинация двух препаратов, относящихся к различным классам антигипертензивных средств, способствует значительно более выраженному снижению артериального давления, чем удвоение дозы первоначально назначенного препарата. Данные наиболее крупного и часто цитируемого метаанализа были опубликованы D.S. Wald и соавт. в 2009 г. [40]. Авторы проанализировали результаты 42 рандомизированных клинических исследований (более 10 тыс. пациентов), проведенных в период с 1996 по 2008 г. и имевших факториальный дизайн, в которых оценивалась эффективность четырех основных классов антигипертензивных препаратов: бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов медленных кальциевых каналов и тиазидовых диуретиков. Заключение, сделанные авторами, сводятся к следующим положениям.

1. Стандартным начальным лечением артериальной гипертензии является монотерапия с последовательным повышением дозы препарата при отсутствии достижения целевого уровня артериального давления.
2. Комбинирование антигипертензивных препаратов из различных классов примерно в пять раз более эффективно для снижения артериального давления, чем повышение дозы одного препарата.
3. Комбинированная терапия представляет собой предпочтительную стратегию начальной терапии больных артериальной гипертензией.

Как известно, большинство пациентов с гипертонической болезнью имеют широкий спектр сопутствующей патологии, что, с одной стороны, нередко усугубляет течение артериальной гипертензии, а с другой – диктует необходимость еще более внимательного подхода к выбору антигипертензивной терапии. С этой точки зрения несомненный интерес представляют данные, недавно опубликованные S. Roas и соавт. [31]. Задачей этого исследования, проведенного в Швейцарии методом поперечного среза (cross-sectional survey) среди врачей первичного звена, была оценка частоты назначения различных вариантов лечения (монотерапии, комбинированной терапии, а также использования свободных и фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов) в зависимости от характеристик пациентов, в частности, наличия у них сопутствующей патологии. Было выявлено, что частота назначения комбинированной терапии достоверно увеличивалась в зависимости от возраста пациентов, длительности проводимого лече-

ния, а также от наличия сопутствующих заболеваний. Так, монотерапию получали более половины больных без коморбидности и лишь 26% пациентов с сопутствующими заболеваниями. Не было выявлено существенных различий в составе комбинированной терапии при назначении фиксированных и свободных комбинаций антигипертензивных препаратов, однако прием фиксированных комбинаций ассоциировался с более частым

Для достижения целевых уровней артериального давления большинству больных требуется назначение комбинированной терапии, что подтверждается результатами крупных многоцентровых клинических исследований за последние 25 лет

достижением целевого уровня артериального давления во всех подгруппах больных вне зависимости от наличия и характера сопутствующей патологии. Аналогичные данные о преимуществах фиксированных комбинаций по сравнению со свободными опубликованы A. Gupta и соавт. [17]. Были проанализированы результаты 15 клинических исследований с участием более 32 000 пациентов, в которых проводилось сравнение фиксированных комбинаций с аналогичными свободными комбинациями антигипертензивных препаратов. Применение фиксированных комбинаций ассоциировалось со значительным улучшением комплаентности и приверженности к проводимому лечению, а также с положительными эффектами в отношении нежелательных явлений и уровня артериального давления.

В настоящее время при наличии показаний к назначению комбинированной терапии многие эксперты рекомендуют назначение фиксированных комбинаций. Противники подобной стратегии ранее широко использовали аргумент о недостаточной «гибкости» фиксированных комбинаций и невозможности индивидуального дозирования каждого из компонентов. В настоящее время, как известно, большинство фиксированных комбинаций доступны в широком диапазоне доз, что позволяет подбирать лекарственные средства почти с такой же тщательностью, как и свободные комбинации. Между тем многочисленные наблюдения свидетельствуют о достоверно лучшей приверженности пациентов к лечению на фоне назначения фиксированных комбинаций, что, вероятно, объясняется более простыми схемами проводимого лечения. Известно, что в течение первого года более половины пациентов, страдающих артериальной гипертензией, самостоятельно отменяют назначенное лечение. Согласно данным G. Corrão и соавт. [15], проанализировавших результаты антигипертензивного лечения когорты из 242 594 больных, за 6-летний период наблюдения 79% пациентов хотя бы однократно отменяли проводимую терапию. Между тем у тех больных, которые получали лечение в течение всего периода наблюдения, было отмечено снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 37% по сравнению с

пациентами, имевшими хотя бы один перерыв в лечении. Самая низкая приверженность к приему антигипертензивных средств характерна: 1) для пациентов женского пола; 2) для молодых пациентов; 3) для больных, начавших лечение с двух или более лекарственных препаратов; 4) для пациентов, которые не получают сопутствующее лечение другими сердечно-сосудистыми, гиполлипдемическими или противодиабетическими средствами.

Очевидными следствиями повышения приверженности являются и лучший контроль артериального давления, и эффекты в отношении твердых конечных точек. Есть публикации, свидетельствующие о том, что применение фиксированных комбинаций антигипертензивных средств ассоциируется с достоверным уменьшением частоты возникновения нежелательных сердечно-сосудистых событий [9], кроме того, подобная стратегия, по-видимому, способствует уменьшению стоимости лечения [11, 35].

Таким образом, считавшееся ранее классическим правило лечения артериальной гипертензии «начинай с самых малых доз и медленно увеличивай их» (start low, go slow) в настоящее время представляется не только нецелесообразным, но и противоречащим основной стратегии ведения таких пациентов, поскольку медленное титрование доз препаратов подвергает пациентов повышенному риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий до момента достижения целевого уровня артериального давления.

Преимущества комбинированной терапии давно известны. Они включают:

- Повышение антигипертензивной эффективности в результате активации различных механизмов действия.
- Уменьшение числа нежелательных явлений вследствие возможности назначения более низких доз.
- Блокирование контррегуляторных механизмов.

Данные многочисленных метаанализов свидетельствуют о том, что комбинация двух препаратов, относящихся к различным классам антигипертензивных средств, способствует значительно более выраженному снижению артериального давления, чем удвоение дозы первоначально назначенного препарата

В клинической практике доступно большое количество фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, среди которых сочетание ингибитора АПФ эналаприла с блокатором медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда лерканидипина заслуживает особого внимания, поскольку обладает богатой доказательной базой. Так, не вызывает сомнений, что подобная комбинация эффективно снижает артериальное давление, имеет преимущества в отношении кардиопротективного эффекта по сравнению с комбинацией *бета-адреноблокатор/диуретик*, а также безопасно в отношении возникновения претибиальных отеков, характерных для комбинаций с амлодипином. Лерканидипин –

вазоселективный дигидропиридин третьего поколения, блокирующий кальциевые каналы L-типа. Препарат характеризуется высокой липофильностью, что обеспечивает более мягкое начало действия и большую его продолжительность по сравнению с другими представителями этого класса. Несмотря на относительно короткий период полувыведения из плазмы (8–10 ч), лерканидипин характеризуется высоким мембранным коэффициентом распределения, отличающим его от других представителей своего класса и обуславливающим длительный эффект на уровне клеточных мембран и рецепторов на фоне однократного применения в течение суток [6, 10].

Антигипертензивная эффективность лерканидипина была подтверждена в многочисленных клинических исследованиях, в т. ч. проводившихся у пациентов с сахарным диабетом, с резистентной артериальной гипертензией и у пожилых больных [3, 6–8]. Лерканидипин хорошо переносится, благодаря большой длительности его действия и высокой вазоселективности. Лерканидипин реже, чем другие дигидропиридины, вызывает активацию симпатической нервной системы и рефлекторную тахикардию. Вследствие высокой избирательности в отношении гладкомышечных клеток сосудов препарат практически не обладает отрицательным инотропным действием. В литературе также имеются данные, свидетельствующие и о других благоприятных эффектах лерканидипина: в эксперименте препарат вызывал обратное развитие дисфункции эндотелия вследствие антиоксидантного действия и способствовал уменьшению активации матриксных металлопротеиназ [26], а также демонстрировал антиатерогенные свойства за счет влияния на накопление холестерина и продукцию матриксных металлопротеиназ [13]. Клинические данные, полученные у пациентов с гипертонической болезнью, также свидетельствуют о наличии антиатерогенных свойств лерканидипина за счет уменьшения выраженности процессов окисления липопротеинов низкой плотности, благоприятном метаболическом профиле в отношении дислипидемий и уровня гликемии, а также о наличии органопротективного, прежде всего нефропротективного, действия [7]. Способность лерканидипина оказывать органопротективное действие известно уже более 10 лет, оно было продемонстрировано как в эксперименте, так и в клинике. Так, в экспериментальном исследовании F. Amento и соавт. (2003) терапия лерканидипином препятствовала процессам ремоделирования кардиомиоцитов и коронарных артерий у крыс с диабетом и артериальной гипертензией. В ряде клинических наблюдений также убедительно продемонстрирована способность лерканидипина уменьшать выраженность протеинурии у пациентов с нефропатией различного генеза (гипертонической и диабетической), а также улучшать функцию почек у больных с синдромом почечной недостаточности [12, 32, 33].

Со своей стороны, эналаприл – один из наиболее часто назначаемых в клинической практике ингибиторов АПФ – представляет собой пролекарство, метаболизирующееся в организме с образованием активной формы – эналаприлата, который и реализует функции блокатора

системы «ренин-ангиотензин-альдостерон». Препарат обладает мощной доказательной базой в отношении своего антигипертензивного действия, а также кардио- и нефропротективного действия и влияния на факторы сердечно-сосудистого риска [39, 34].

Считавшееся ранее классическим правилом лечения артериальной гипертензии «start low, go slow» в настоящее время представляется не только нецелесообразным, но и противоречащим основной стратегии ведения пациентов: медленное титрование доз препаратов сопряжено с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий до момента достижения целевого уровня АД

Фиксированная комбинация лерканидипина и эналаприла доступна в России под торговым названием Корипрен®, производится итальянской фармацевтической компанией Рекордати.

Сочетанное назначение блокатора медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда и ингибитора АПФ представляет собой одну из самых эффективных современных стратегий в лечении артериальной гипертензии. При совместном использовании препараты реализуют комплементарность механизмов действия, что приводит к усилению антигипертензивного действия. Антагонисты кальция, будучи мощными вазодилататорами, могут вызывать нежелательную активацию симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, соответственно, сопутствующее применение ингибитора АПФ способствует нивелированию этих эффектов. Кроме того, способность антагониста кальция вызывать отрицательный баланс натрия и повышать уровень ангиотензина-2 может приводить к потенцированию эффектов ингибитора АПФ. С другой стороны, как уже отмечалось, комбинация этих препаратов уменьшает выраженность периферических отеков – одного из основных побочных эффектов блокаторов кальциевых каналов. Предполагается, что развитие отеков нижних конечностей связано с повышением внутрикапиллярного давления на фоне нарушения входа ионов кальция вследствие избирательного снижения тонуса артериол. Положительное действие ингибиторов АПФ обусловлено, как известно, тем фактом, что они вызывают дилатацию сосудов как артериального, так и венозного русла [28, 18]. Немаловажно также и то, что антагонисты кальция обладают нейтральным профилем в отношении метаболизма липидов и глюкозы, а ингибиторы АПФ обладают способностью положительно влиять на чувствительность тканей к инсулину и предотвращать (или замедлять) развитие сахарного диабета у пациентов с артериальной гипертензией. И наконец, следует помнить о результатах крупномасштабного исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), продемонстрировавшего не только отчет-

КОРИПРЕН®
эналаприл малеат/лерканидипин гидрохлорид

Активная Система Защиты

ACS

EPS

Корипрен®
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
10 мг + 10 мг
Лерканидипин + Эналаприл

Корипрен®
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
10 мг + 20 мг
Лерканидипин + Эналаприл

**Уверенность
в будущем без риска**

ООО «Русфик»
Москва, Краснопресненская набережная, 12, ЦМТ
Тел./факс: + 7 495 258 20 06
www.rusfic.ru

RECORDATI

ливый антигипертензивный эффект сочетанного назначения ингибитора АПФ и блокатора кальциевых каналов, но и преимущества этой терапии в отношении влияния на развитие сердечно-сосудистых осложнений [21].

Согласно результатам исследования COHORT и данным метаанализа 2010 г., применение лерканидипина ассоциируется с меньшей частотой отмены вследствие развития периферических отеков по сравнению с терапией другими блокаторами кальциевых каналов

Ряд клинических исследований показал преимущества применения свободных и фиксированных комбинаций лерканидипина и эналаприла. Так, в группах пациентов с артериальной гипертензией и отсутствием эффекта на фоне монотерапии эналаприлом или лерканидипином было отмечено достоверное увеличение числа больных, ответивших на лечение, при переводе на фиксированную комбинацию этих препаратов (19, 24, 30). Аналогичные результаты были получены в исследовании G. Mancía и соавт. [25]. В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с факториальным дизайном приняли участие более 1 000 пациентов из семи европейских стран. После двухнедельного вводного периода на фоне плацебо больные были рандомизированы для получения в течение 10 нед. плацебо, лерканидипина в дозе 10 или 20 мг/сут, эналаприла в дозе 10 или 20 мг/сут или комбинации лерканидипин/эналаприл в четырех различных дозах. Оценивали влияние терапии на «офисное» артериальное давление и артериальное давление, измеренное в домашних условиях. Следует отметить, что авторы наблюдали отчетливый «эффект плацебо» в отношении уровня артериального давления, измеренного на приеме у врача («офисного»), однако при домашних измерениях этот эффект отсутствовал. Комбинированная терапия лерканидипином/эналаприлом продемонстрировала преимущества над остальными группами на всех дозовых уровнях.

Эффективность комбинации лерканидипин/эналаприл была продемонстрирована не только в общей популяции пациентов с гипертонической болезнью, но и у больных высокого риска. В частности, в исследовании G. Mancía и соавт. [25] большинство пациентов имели избыточную массу тела или ожирение. R. Agrawal и соавт. [3] оценивали эффективность лерканидипина и гидрохлоротиазида при добавлении их к терапии больных сахарным диабетом с недостаточным контролем артериального давления на фоне терапии эналаприлом в дозе 20 мг. Снижение артериального давления было зарегистрировано у 69,6% пациентов, получавших терапию лерканидипином/эналаприлом, и у 53,6% больных на фоне комбинации гидрохлоротиазид/эналаприл, а целевой уровень артериального давления был достигнут у 30,4 и 23,3% пациентов соответственно.

Следует также отметить хорошую переносимость комбинации лерканидипин/эналаприл, выявленную во всех клинических исследованиях. В целом число нежелательных явлений не превышало таковое в группах больных, получавших монотерапию. Побочные эффекты включали кашель, головокружение и вертиго. В регистре, описанном J. Maldonado и соавт. [24], ни у одного из 315 пациентов не было отмечено появления отеков нижних конечностей на фоне приема лерканидипина, а кашель был зарегистрирован лишь у одного больного. Согласно наблюдениям P. Hair и соавт. [19], частота развития периферических отеков на фоне терапии лерканидипином/эналаприлом 10/20 мг в течение года составляет около 1,5%.

При решении вопроса о выборе блокатора кальциевых каналов в качестве компонента антигипертензивной терапии представляется целесообразным обратиться к результатам исследования COHORT [41]. Данное исследование было спланировано именно с целью оценки безопасности применения блокаторов кальциевых каналов, принадлежащих к подгруппе дигидропиридинов – амлодипина, лерканидипина и лацидипина. В нем приняли участие 828 пожилых пациентов с гипертонической болезнью, рандомизированных в соотношении 2 : 1 : 1 для получения лерканидипина, амлодипина или лацидипина. Анализ результатов показал, что в отношении антигипертензивного эффекта различий между подгруппами больных, получавших тот или иной препарат, выявлено не было, при этом переносимость лечения существенно варьировала. Частота развития претибиальных отеков была достоверно выше у пациентов, принимавших амлодипин. Важно отметить, что это отличие сохранялось при использовании всех дозовых уровней препаратов, а также выявлялось как при монотерапии блокаторами кальциевых каналов, так и на фоне их комбинаций с ингибитором АПФ. Согласно результатам исследования COHORT, а также по данным метаанализа, опубликованного в 2010 г. [23], применение лерканидипина ассоциируется с меньшей частотой отмены вследствие развития периферических отеков по сравнению с терапией другими блокаторами кальциевых каналов.

Эффективность комбинации лерканидипин/эналаприл была продемонстрирована не только в общей популяции пациентов с гипертонической болезнью, но и у больных высокого риска

В заключение следует еще раз подчеркнуть необходимость тщательно следовать современным рекомендациям в отношении коррекции артериального давления. При существующем разнообразии антигипертензивных препаратов выбор основывается на преимуществах и возможных побочных эффектах в конкретной клинической ситуации. В условиях пандемии ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета благоприятный

метаболический профиль лекарственных препаратов является одним из несомненных преимуществ. Фиксированная комбинация лерканидипина и эналаприла представляет собой ценный инструмент в борьбе с высоким артериальным давлением. Ее эффективность зачастую превосходит антигипертензивное действие других широко используемых комбинаций. Такая терапия эффективна в любых возрастных группах, а также при наличии факторов сердечно-сосудистого риска и сопут-

ствующей патологии, включая больных с дисфункцией почек и сахарным диабетом. Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют не только о высокой частоте достижения контроля над артериальным давлением, но и о повышении приверженности к проводимой терапии, низком уровне побочных эффектов, отсутствии негативного влияния на обмен липидов и глюкозы и сравнительно невысокой стоимости лечения.



ЛИТЕРАТУРА

- 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311(5): 507-520.
- Amenta F, Peleg E, Tomassoni D et al. Effect of Treatment With Lercanidipine on Heart of Cohen-Rosenthal Diabetic Hypertensive Rats. *Hypertension*. 2003; 41: 1330-1335.
- Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic population with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 185-192.
- Baguet J-P. Out-of-office blood pressure: from management to control. *Integrated Blood Pressure Control*. 2012; 5: 27-34.
- Bakris GL. Maximizing cardio-renal benefit in the management of hypertension: Achieve blood pressure goals. *J Clin Hypertens*. 1999; 1: 141-147.
- Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003; 63: 2449-2472.
- Barrios V, Escobar C, Echarri R. Fixed combinations in the management of hypertension: perspectives of lercanidipine-enalapril. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4: 847-853.
- Barrios V, Escobar S, Navarro A, et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1364-1370.
- Belsey JD. Optimizing adherence in hypertension: a comparison of outcomes and costs using single tablet regimens vs individual component regimens. *J Med Econ*. 2012; 15: 897-905.
- Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2005; 1: 173-182.
- Breitscheidel L, Ehlken B, Kostev K, et al. Real-life treatment patterns, compliance, persistence. And medications costs in patients with hypertension in Germany. *J Med Econ* 2012; 15: 155-165.
- Burnier M. Renal protection with calcium antagonists: the role of lercanidipine. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29: 1727-1735.
- Canavesi M, Baldini N, Leonardi A, et al. In vitro inhibitory effect of lercanidipine on cholesterol accumulation and matrix metalloproteinases secretion by macrophages. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 416-422.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2407-2415.
- Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29: 610-618.
- Dahlof 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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895-906.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents. A Meta-Analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399-407.
- Gojanovic B, Feihl F, Liaudet L, et al. Concomitant calcium entry blockade and inhibition of the renin-angiotensin system: a rational and effective means for treating hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9: 1-9.
- Hair P, Scott L, Perry C. Fixed-dose combination lercanidipine/enalapril. *Drugs* 2007; 67: 95-106.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998; 351: 1755-1762.
- Jamerson K, Weber M, Bakris G, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.
- Lawes CM, Vander Hoorn S. Global burden of blood-pressure-related disease. *Lancet*. 2008; 371: 1513-1518.
- Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther*. 2010; 32: 401-402.
- Maldonado J, Pereira T, Tavares A. Efficacy and safety of a lercanidipine/enalapril fixed-dose combination in hypertensive patients in Portugal. *Drugs* 2014; 14: 147-154.
- Mancia G, Coca A, Chazova I, et al. Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial. *J Hypertens* 2014; 32: 1700-1707.
- Martinez M, Rizzi E, Castro M, et al. Lercanidipine decreases vascular matrix metalloproteinase-2 activity and protects against vascular dysfunction in diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2008; 599: 110-116.
- Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, Shibasaki S, Shimada K, Kario K. Maximum Value of Home Blood Pressure A Novel Indicator of Target Organ Damage in Hypertension. *Hypertension*. 2011; 57: 1087-1093.
- Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr Cardiol Reports* 2002; 4: 470-482.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 2805-2816.
- Puig J, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hun Hypertens* 2007; 21: 917-924.
- Roas S, Bernhart F, Schwarz M, Kaiser W, Noll G. Antihypertensive combination therapy in primary care offices: results of a cross-sectional survey in Switzerland. *International Journal of General Medicine*. 2014; 7: 549-556.
- Robles N, Ocon J, Gomez C, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Renal Failure*. 2005; 27: 83-92.
- Robles N, Romero B, Garcia de Vinuesa E, Sanchez-Casado E, Cubero J. Treatment of Proteinuria with Lercanidipine Associated with Renin-Angiotensin Axis-Blocking Drugs. *Renal Failure*. 2010; 32: 192-197.
- Rosei EA, Rizzoni D, Muiesan M et al. Effects of candesartan cilexetil and enalapril on inflammatory markers of atherosclerosis in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens* 2005; 23: 435-444.
- Schafer H, Scheunert U. Costs of current antihypertensive therapy in Switzerland: an economic evaluation of 3,489 patients in primary care. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13854.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991; 265: 3255-3264.
- Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjab S. Single-Pill vs Free-Equivalent Combination Therapies for Hypertension: A Meta-Analysis of Health Care Costs and Adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011; 13: 898-909.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2013) 34, 2159-2219.
- Todd PA, Goa KL. Enalapril. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in hypertension. *Drugs* 1992; 31: 346-381.
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009; 122: 290-300.
- Zanchetti A. Emerging Data on Calcium-Channel Blockers: The COHORT Study. *Clin. Cardiol*. 2003; 26 (Suppl. II): II-17-II-20.