

Комбинирана антихипертензивна терапия

Подходящо ли е съчетанието на Ramipril и Amlodipine във фиксирана дозова комбинация?

Д-р Вл. Желев

УМБАЛ "Стара Загора" – гр. Ст. Загора

Артериалната хипертония (АХ) и свързаните с нея сърдечно-съдови заболявания са основна причина за смърт в света. Годишно около 7.6 млн. човека умират преждевременно по причини, пряко свързани с високо артериално кръвно налягане (АН). Около 54% от инсултите и 47% от исхемичните сърдечни заболявания се дължат на високо кръвно налягане^[1]. Очаква се честотата на АХ да нарастне с 60% през 2025 г. спрямо 2000 г., когато тя се срещаше в 26.4% от възрастното население на света^[2].

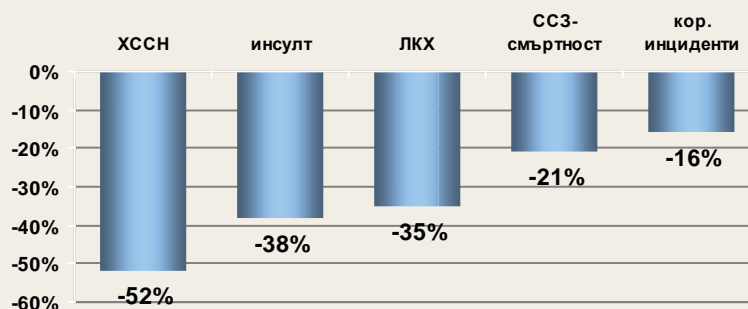
Натрупаните данни от клинични проучвания категорично показват, че всяка терапия, водеща до снижение и нормализиране на АН, подобрява прогнозата на тези пациенти. На *Фиг. 1* са представени резултатите от 17 рандомизирани проучвания, демонстриращи ползите от лечението за намаляване на сърдечно-съдовите усложнения^[3].

Въпреки това в световен мащаб и в България, повечето от пациентите с АХ не се лекуват или не достигат до желаните стойности на артериалното налягане. В проучването EUROASPIRE III 70.8% от пациентите с висок сърдечно-съдов риск имат кръвно налягане $\geq 140/90$ (при диабетици $\geq 130/80$) и само 26.3% използват антихипертензивни медикаменти^[4,5].

Причините за лошия контрол на АН са комплексни, свързани със здравната система в отделните държави, информираността на пациентите за ползите от лечението, усилията на медицинските работници и т.н., но безспорно значение има и фактът, че към настоящия момент ние не разполагаме с достатъчно ефективни и безопасни антихипертензивни медикаменти. В същото време много малка част от пациентите на монотерапия достигат до прицелните стойности на АН. При повечето е не-

ФИГУРА 1

Намаляване на сърдечно-съдовите инциденти при лечение на АХ – резултат от 17 рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания



ХССН – хронична сърдечно-съдова недостатъчност,
ЛКХ – левокамерна хипертрофия, сърдечно-съдови заболявания

обходимо да приемат 2, 3 и повече медикамента. Това значително влошава техния толеранс към лечението. Затова през последните години все повече се налагат комбинираните препарати с две и повече активни субстанции.

■ Защо комбинирано лечение?

В над 50% от пациентите за снижение на диастолното АН <95 mmHg монотерапията е недостатъчна, независимо медикамент от коя група ползват^[5]. Когато таргетът на лечението е диастолно АН под 90, 85, или 80 mmHg, процентът на успешна моноте-

рапия е незначителен. В ASCOT напр. 77.8% от пациентите приемат повече от 1 медикамент^[6]. Анализирайки данните от добре проведени клинични изследвания, авторите на препоръките на Европейското дружество по хипертония от 2009 г. считат, че болшинството от пациентите за достигане на прицелните стойности на АН трябва да приемат повече от 1 медикамент, а в 15-20% - три и повече^[7]. Но това далеч не е единственият аргумент в полза на комбинираната терапия на АХ. Известно е, че множество механизми участват в покачването на АН – ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), симпатиковата нервна система (СНС), водният товар на организма



ПРОДЪЛЖЕНИЕ ОТ СТР. 41

и др. За да се получи адекватно снижение на АН, е необходимо повлияване на повече от една от тези патологични вериги, което е невъзможно да стане с един медикамент.

От друга страна всяка намеса води до контрареакция – напр. вазодилатацията предизвиква хиперсимпатикотония и т.н. Използването на медикаменти с различна топика на действие блокира тези контрарегулаторни механизми, затова и в част от случаите комбинираното лечение надхвърля сумарния антихипертензивен ефект на двата медикамента поотделно. Също така процентът на пациентите, които отговарят на определен клас медикаменти е ограничен и използването на възможностите на повече медикаменти повишава шанса за постигане на контрол на АН при по-голяма част от хипертониците. В скорошен мета-анализ *Wald et al.* показват, че комбинацията от лекарства от два различни антихипертензивни класа е до пет пъти по-ефективна за понижаване на АН от увеличаване на дозата на едно лекарство^[8].

В обширен метанализ на 354 проучвания *Law и сътр.*^[9] сравняват основните групи антихипертензивни медикаменти самостоятелно и в комбинация и отчитат средното снижение на АН, честотата на нежеланите ефекти и риска от сърдечно и мозъчно-съдови инциденти. Резултатите демонстрират ползите от комбинирано лечение на 2 медикамента в ниски дози пред монотерапията по отношение редуцията на АН (Фиг. 2). Авторите отчитат също по-добра ефективност при по-малко странични ефекти.

Според насоките на JNC 7, ESC и ESH, започването на терапията с >1 лекарство увеличава вероятността за по-бързо постигане на таргетните нива на АН, което е особено полезно при пациенти с висок сърдечно-съдов риск. Употребата на комбинация от две или повече лекарства често постига по-голямо понижаване на АН с по-малки дози от отделните агенти, което води до по-ниска честота на нежелани реакции^[7,10,11].

■ Свободни или фиксирани комбинации?

Комбинираното лечение на АХ може да се проведе със свободно комбиниране на медикаменти или използване на фиксирани дозови комбинации (ФДК) в една таблетка. ФДК се предпочитат по различни причини, дадени в *Табл. 1*.

ФДК осигуряват допълнителни ползи като понижен медикаментозен товар, което може да подобри съдействието и придържането на пациента към лечението^[9,11]. Освен това, ФДК обикновено струва по-малко от компонентите, предписани поотделно. Но основната полза в дългосрочен аспект се определя от по-добрия комплайънс и персистенс

ТАБЛИЦА 1

Основания за избор на ФДК пред свободно комбиниране

Теоретични	Селектирана доза при липса на нежелателни взаимодействия.
Фармакологични	Различни механизми на действие върху пресорната система при подобро отношение ефективност/поносимост.
Патогенетични	Повлияване на различни ПГ звена. Инхибиране на контрарегулаторни механизми.
Клинични	По-добър комплайънс към еднократен дневен прием. По-изразен, по-бърз, с по-малко странични ефекти терапевтичен отговор. По-добра протекция на таргетните органи.
Фармако-икономични	Подобро съотношение цена/ефективност.

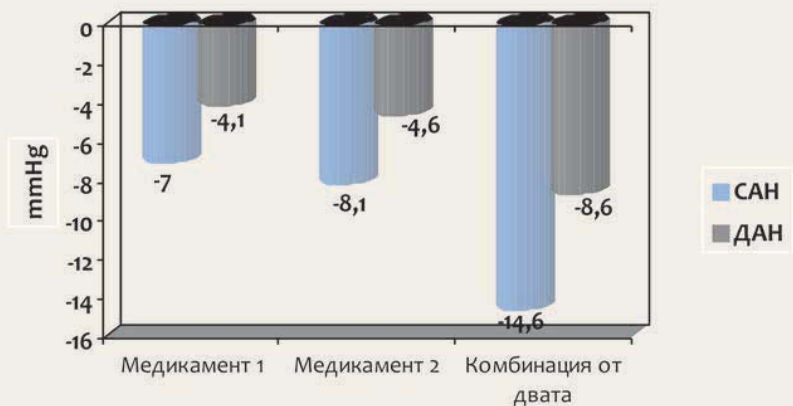
На кои пациенти трябва да се препоръча комбинирана терапия?

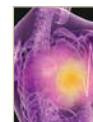
Според указанията на **Американските ръководства** повечето хипертоници се нуждаят от 2 или повече медикамента, когато е необходимо снижение с >20 mmHg за систолното и >10 mmHg за диастолното АН, за да се достигнат прицелните стойности^[10].

Според **Европейските препоръки** комбинираното лечение на АХ е стратегия на първи избор при пациенти с висок сърдечно-съдов риск, т.е. тези, при които повишението на АН (сistolно/диастолно) е >20/10 mmHg над праговите стойности или имат няколко придружаващи рискови фактора, субклинично органно увреждане, захарен диабет, бъбречно или сърдечно-съдова заболяване^[7,11].

ФИГУРА 2

Ефект на комбинираното лечение с 2 медикамента, сравнен с ефекта на монотерапията по отношение снижението на АН





на лечението. Това е изключително важно, тъй като основните ползи от лечението на АХ са свързани със степента на редукция на стойностите на кръвното налягане и по-малко с медикамента, с който това става^[10]. Така че най-важното е пациентът да приема предписаната терапия. В голям мета-анализ на *Bangalore S, et al.*^[11] се сравнява придържането към терапията с ФДК и свободни комбинации. В подгрупата с хипертоници се установява 24% по-малък риск от лош комплайънс при прием на ФДК ($p < 0.0001$). В друго изследване на *Germino S.*^[13] се сравняват дните в рамките на 1 година, през които пациентите приемат предписаната им терапия и се вижда, че когато приеманите АСЕ инхибитор и калциевият антагонист са в една таблетка, има много по-добър комплайънс към терапията, отколкото при разделния им прием (Фиг. 3).

Обследвайки голяма популация от над 4 млн. население, *Richard Hyer*^[14] рандомизира 15 000 човека, провеждащи антихипертензивно лечение с ФДК срещу терапия със свободни комбинации и открива категорична статистическа разлика в полза на групата с ФДК по отношение на комплайънса и персистенса на лечението ($p < 0.0001$).

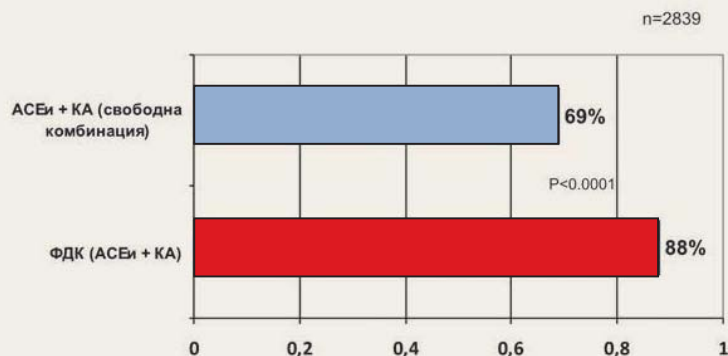
И не на последно място, ФДК се приемат еднократно дневно, което е още едно удобство за пациента и крачка към по-доброто отношение към лечението.

Кои са подходящите комбинации?

Пазарът на антихипертензивни лекарства е зает от комбинирани медикаменти от различни групи, вкл. и такива, които не са приоритетни в съвременните ръководства за лечение на артериалната хипертония, като например централно действащи медикаменти + диуретици, β -блокери + диуретици и др., за които няма категорични доказателства за дълготрайни ползи и безвредност. Техният прием не е забранен, но е необходима задълбочена преценка за отношението полза/риск в дългосрочен аспект при всеки пациент индивидуално.

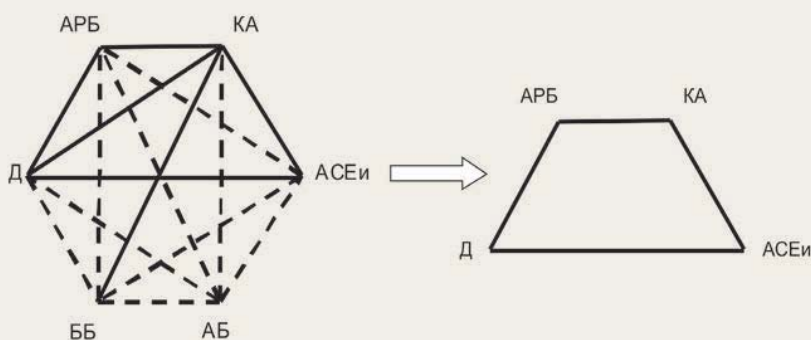
ФИГУРА 3

Общ брой дни, в които пациентите са приемали предписаната терапия в рамките на 1 година



ФИГУРА 4

Еволюция на комбинацията на антихипертензивни медикаменти



АРБ – ангиотензин рецепторни блокери, КА – калциеви антагонисти, Д – диуретици, АСЕи – инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, ББ – бета блокери, АБ – алфа блокери

В проучването ASCOT-BPLA^[6] при пациенти с АХ и умерен сърдечно-съдов риск се тестват две терапевтични линии на поведение – калциев антагонист (КА) + АСЕ инхибитор (АСЕи) срещу β -блокери + диуретик. Установява се, че при измеримо снижение на АН, комбинацията на КА + АСЕи има преимущество по отношение редукцията на всички сърдечно-съдови инциденти, обща и сърдечно-съдова смърт. Също така се регистрират 15% по-малко случаи на нововъзникнали бъбречни увреди и 30% по-малко случаи на новопоявил се захарен диабет. Няма разлика в общата честота на страничните ефекти, като сериозните са значимо повече при пациентите, приемащи β -блокери + диуретик. Данните от това и други антихипертензивни проучвания от последните години

- ACCOMPLISH (2008 г.), HYVET (2008 г.), ONTARGET (2008 г.), TRANSCEND (2008 г.), UKPDS (2008 г.), ADVANCE (2007 г.) и др., промениха схващанията за комбиниране на медикаменти в терапията на АХ. Класическата схема на хексагон еволюира до трапец, като препоръчаните комбинации днес са между РААС инхибитори (АСЕи или АРБ) и КА или диуретици (Фиг. 4).

Какво да предпочетем в ежедневно практиката – РААС инхибитор и диуретик или РААС и КА?

Има сериозни доказателства от клинични проучвания и експерименти с животни, че АСЕи и дихидропириди-



ПРОДЪЛЖЕНИЕ ОТ СТР. 43

новите КА имат вазопротективни ефекти чрез подобряване на ендотелната функция^[15-21]. В същото време диуретиците, въпреки доказания им антихипертензивен ефект, не са показали благоприятни съдови ефекти както при самостоятелно приложение, така и при комбинирането им с АСЕи^[22-24]. Също така има данни, че хипертрофията на лявата камера на сърцето, която представлява важен прогностичен фактор, намалява в по-голяма степен при комбиниране на АСЕи и КА в малки дози, отколкото при приложението им самостоятелно в максимални дози^[25].

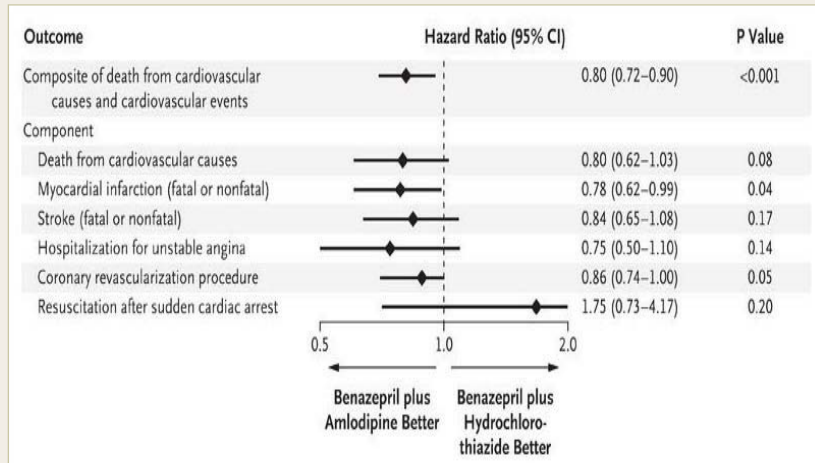
РААС инхибиторите и КА са метаболитно неутрални по отношение на липидната обмяна^[42,43]. КА не променят въглехидратната хомеостаза^[43], а РААС инхибиторите подобряват инсулиновата чувствителност и намаляват риска от новопоявил се диабет и забавят усложненията му^[44,45]. При пациенти с метаболитен синдром комбинацията на АСЕи и КА, сравнена с АСЕи и диуретик, намалява значително честотата на нововъзникнал захарен диабет^[46].

Комбинирането на КА с РААС инхибитори елиминира част от негативните им ефекти. Отоците, които са най-честият страничен ефект на КА и основна причина за преустановяване на лечението с тях, са значително по-малко при съчетан прием с АСЕи или АРБ, тъй като предизвиканата от последните вендилатация намалява перфузионното налягане на капилярно ниво и интерстициалния едем^[39]. Също така е известно, че страничните ефекти на КА, вкл. и отоците, са дозозависими^[9], а при използване на комбинирана терапия за достигане на таргетните стойности на АН се използват по-малки дози от медикаментите, отколкото при монотерапия. Използването на диуретици за намаляване на оточния синдром е патогенетично несъобразно, тъй като в случая отоците не са свързани с обемно претоварване, а с периферен съдово-капилярен проблем^[40].

Провокираните от КА хиперсимпатикотония и РААС активация са основните фактори, оказващи негативен

ФИГУРА 5

Hazard Ratios за първичните крайни резултати



ефект върху всички органи и системи и сериозна причина за органични увреди. КА от трето поколение инхибират стимулираната от симпатикотонията вазоконстрикция, като блокират инфлукса на Са-йони (нужни за контракцията) и водят до вазодилатация^[37,38]. По този механизъм те сами елиминират част от негативните си ефекти, а при съчетано прилагане с АСЕи се поддържа и РААС, което не може да се постигне при добавянето на диуретици.

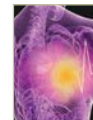
Не на последно място – комбинацията на РААС инхибитор с КА е подходяща при различни патогенетични варианти на АХ (високо- и нискоренинова), при широк спектър съпътстващи заболявания и коморбидни състояния, при всички раси и при всяка възраст.

Тезата за предимството на комбинацията АСЕи/КА пред АСЕи/Д се тества в ACCOMPLISH^[26]. Сравнява се ефикасността на amlodipine besylate (benazepril комбинацията с benazepril) hydrochlorothiazide в превенцията на фатални и нефатални сърдечно-съдови инциденти при пациенти с АХ и висок сърдечно-съдов риск. Резултатите, представени на *Фиг. 5* демонстрират превъзходството на benazepril-amlodipine комбинацията в редуцирането на сърдечно-съдовите инциденти.

Подходяща ли е комбинацията на Ramipril и Amlodipine?

Двата медикамента са едни от най-добре проучените антихипертензивни лекарства.

Ramipril е мощен АСЕи с висок тъканен афинитет и с доказан антихипертензивен ефект. Но ползите от терапията с АСЕи, в частност Ramipril, не се изчерпват с намаляване на АН. В проучването HOPE^[27] Ramipril намалява риска от сърдечно-съдови инциденти с 22% при пациенти без сърдечна недостатъчност, но с атеросклеротични болестни изяви или диабет. Тези ефекти са независими от антихипертензивния ефект на медикамента. Като допълнителни ползи се отчита и намаляване на риска от новопоявил се диабет (в HOPE – 34% по-малко, отколкото при плацебо) и диабетна нефропатия при диабетици^[48]. В DREAM Trial^[47] при пациенти с повишена кръвна захар на гладно или нарушен глюкозен толеранс терапията с Ramipril за 3 години не намалява случаите на диабет или смърт, но значимо увеличава прогресията към нормогликемия. В AIRE study^[28] при пациенти с клинични данни за сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт (МИ), ramipril, назначен 3-10 дни след МИ, постига значимо (с 27%) намаление на смъртността в сравнение



с плацебо. Тези ползи остават и след спиране на лечението^[29]. Известно е също, че Ramipril е ефикасен, колкото и Telmisartan в протекцията на съдовите инциденти^[30].

Amlodipine е дихидропиридинов калциев антагонист от трета генерация и е най-използваният КА както самостоятелно, така и в медикаменти с ФДК. Това се дължи както на доказаните му отлични антихипертензивни ефекти, така и на дългосрочните му протективни свойства. Отличава се със следните качества:

- Съдово-селективен - подтиска контракцията на гладката мускулатура на съдовете, намалява периферното съдово съпротивление, като намалява АН и подобрява кръвния поток в сърцето, без да действа върху миокардните калциеви канали, които не са от дихидропиридинов тип.
- Има постепенно начало и продължително действие (липсва или е по-слабо проявена контрарегулаторната симпатикусова активация – тахикардия).
- Метаболитно неутрален (подходящ за приложение при диабет и дислипидемия).
- Оказва протекция срещу съдовото ремоделиране (чрез понижаване на патогенетичния фактор Са-натоварване на миоцита).
- Редуцира левокамерната хипертрофия и подобрява диастолната функция^[31,32].

Освен тези ефекти, Amlodipine притежава и „нехипертензивни ефекти“:

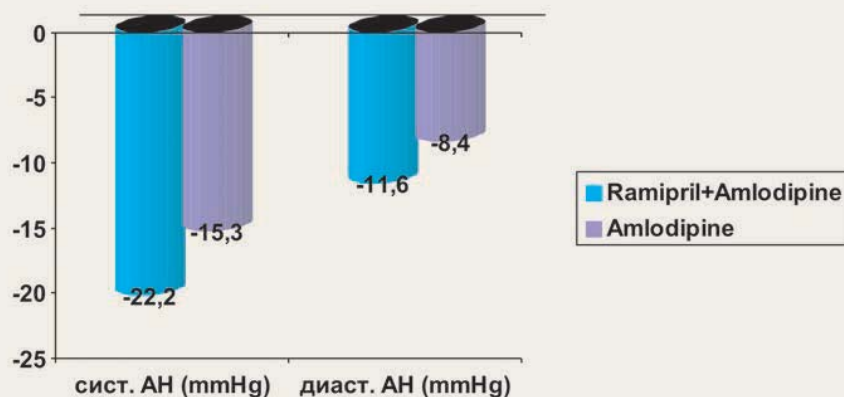
- Стимулира продукцията на NO и подобрява ендотелните функции^[33,34].
- Има антиоксидантно действие^[34].
- Проявява анти-инфламаторни свойства^[34].
- Има анти-пролиферативни ефекти^[35,36].
- Упражнява анти-атеросклеротично действие^[35,36].

Съчетаването на тези доказани медикаменти предполага не само по-добър антихипертензивен ефект, но и по-добра органна протекция при по-малко странични ефекти. В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо изследване ATAR (Assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril)^[41] са включени 222 пациенти с артериална хипертония (АХ) стадий I и II. Те са рандомизирани на лечение с amlodipine/ramipril 2.5/2.5 mg или с amlodipine

2.5 mg, след което дозите са титрирани според стойностите на АН, до 5/5, а после 10/10 mg (amlodipine/ramipril) и 5, а след това – 10 mg (amlodipine). Резултатите показват, че комбинираната терапия с Ramipril и Amlodipine превъзхожда значително монотерапията с Amlodipine по отношение контрола на 24-часовото АН, измерено чрез Холтер ($p < 0.01$) (Фиг. 6) и на офисно измереното АН. Установява се и по-ниска честота на отоците при комбинирано-

ФИГУРА 6

Средна промяна на 24-часовото систолно АН и диастолно АН при пациенти на 18-седмична терапия с amlodipine/ramipril (фиксирана дозова комбинация) и amlodipine (монотерапия)



АКЦЕНТИ

- Сърдечно-съдовите заболявания, в частност АХ, ще останат основна причина за смърт и болестност през XXI^{-ви} век.
- Основна цел на съвременната антихипертензивна терапия е максимално намаляване на дългосрочния риск от сърдечно-съдови заболявания, което се постига с лечение на повишеното артериално налягане и лечение на обратимите рискови фактори.
- Комбинираната терапия е необходима при болшинството от пациентите с АХ за достигане на прицелните стойности на АН.
- Фиксираните дозови комбинации превъзхождат свободното комбиниране на медикаменти.
- Комбинацията на РААС инхибитори и КА е обоснована фармакологично и патогенетично, доказана е клинично и е между приоритетните комбинации за лечение на АХ.
- АСЕи и КА имат ефекти извън антихипертензивния, като профилактират субклиничните и органни увреди от АХ.
- Комбинацията на Ramipril и Amlodipine отговаря на съвременните схващания за лечение на артериалната хипертония и е съобразено с настоящите препоръки за поведение при АХ.



ПРОДЪЛЖЕНИЕ ОТ СТР. 45

то лечение, спрямо монотерапията с Amlodipine (7.6 спрямо 18.7%), при сходен профил на поносимост.

Комбинацията ACEи (ramipril) и КА (amlodipine) осигурява ефективен 24-часов контрол на АН. Това, заедно с допълнителните неантихипертензивни ефекти на двата медикамента, намалява риска от увреда на таргетните органи – сърце, мозък, съдове, бъбреци, очи и др.

Комбинираното използване на два антихипертензивни медикамента с различен механизъм на действие е пътят за достигане до желаните стойности на АН при повечето от хипертониците. ACEи и КА са най-използваните днес антихипертензивни медикаменти, доказали в множество клинични проучвания ефикасността си, не само по отношение редуцията на АН, но и за намаляване и превенция на сърдечните, мозъчните, съдовите, бъбречни и други компликации. Използването им във фиксирани дози подобрява комплайънса на пациентите към терапията, подобрява персистенса на лечението и намалява цената му. Комбинирането на два от най-добрите представители на ACEи и КА – Ramipril и Amlodipine, отговаря на съвременните схващания за лечение на артериалната хипертония и е съобразено с настоящите препоръки за поведение при АХ. ■

КНИГОПИС:

1. Lawes CM, Vander Hoom S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease. *Lancet* 2008; 371(9623):1513-1518.
2. Kearney PM, et al Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005 Jan 15-21; 365(9455):217-23.
3. Moser M, Hebert PR Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials *J Am Coll Cardiol*, 1996; 27:1214-1218.
4. Kotseva K et al/ EUROASPIRE Study Group/ EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010, 17 (5) : 530-540.
5. Materson BJ. *Am J Hypertens*.1983; 8(12):189-192.
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo

Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:895-906.

7. Giuseppe Mancía et al .Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009, 27:000-000.
8. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing AH: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290-300.
9. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326:1427-1434.
10. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report.2003 May 21; 289(19) :2560-71.
11. Mancía G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterialhypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007; 28:1462-1536.
12. Bangalore S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007; 120:713-719.
13. Gerbino, Shoheiber. *Am J Health System Pharm*. 2007; 64:1279-1283.
14. Richard Hyer, *Medscape Med News*, 2007; www.medscape.com/viewarticle/563964.
15. Scholkens BA, Landgraf W: ACE inhibition and atherogenesis. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80:354-359.
16. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effectsof an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on deathfrom cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke inhigh-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
17. Schiffrin EL, Deng LY, Laroche P: Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertensive patients after 2 years of treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor. Comparison with effects of beta blocker. *Am J Hypertens* 1995; 8:229-236.
18. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503-1510.
19. Mason RP: Mechanisms of atherosclerotic plaque stabilization for the lipophilic calcium antagonist amlodipine. *Am J Cardiol* 2001; 88Suppl2M-6M.
20. Schiffrin EL, Deng LY: Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a beta-blocker or a calciumchannel antagonist. *J Hypertens* 1996; 14:1247-1255.
21. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A: Antihypertensive drugs and reversing of endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Hypertens Reports* 2000; 2:64-70.
22. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ: Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25:474-481.
23. Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, Holm M, Morn B, Mulvany M, Thygesen K, Lederballe O: The relation between peripheral vascular structure, left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8:987-996.
24. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM: Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101:1653-1659.
25. Neutel JM, Smith DHG, Weber MA: A comparison of the effects of amlodipine 5 mg/benazepril 20 mg combination therapy to component monotherapy on arterial distensibility and left ventricular hypertrophy in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15:166A.
26. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al; for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359:2417-2428
27. Hoogwerf BJ, Young JB The HOPE study. Ramipril lowered cardiovascular risk, but vitamin E did not. *Cleve Clin J Med*. 2000 Apr; 67(4):287-93.
28. The AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical

evidence of heart failure. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study investigators. *Lancet* 1993; 342:821- 8.

29. Dr Alistair S Hall, Gordon D Murray , Stephen G Ball , on behalf of the AIREX Study Investigators. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *The Lancet*, 1997; 349:1493 - 1497.
30. Teo K, Yusuf S, Sleight P, and all ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/ Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am H Jour*; 2004, 148(1):52-61.
31. Oliván J, Moreno R, Hoyos M et al.Effect of the treatment with amlodipine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients *An Med Interna*. 1996 (11):531-6.
32. Fak AS, Okucu M, Tezcan H, Bodur G, Oktay A The Effects of Amlodipine on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Concentric and Eccentric Left Ventricular Hypertrophy.*J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 1996 Apr; 1(2):95-100.
33. Xi He, Hong-Li Zhang1,†, Ming Zhao1, Amlodipine ameliorates endothelial dysfunction in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharm Physiol*. 2011; 38:4:203-284.
34. Toma L, Stancu CS, Sanda GM, Sima AV Anti-oxidant and anti-inflammatory mechanisms of amlodipine action to improve endothelial cell dysfunction induced by irreversibly glycated LDL. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Jul 22; 411(1):202-7.
35. Bertram Pitt, Robert P. Byington, Curt D. Furberg, et al (for the PREVENT Investigators). Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events *Circulation*. 2000; 102:1503-1510.
36. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure. The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial Steven E. Nissen,E. Murat Tuzcu,Peter Libby, et al.*JAMA*; 2004; 292:18:2217-2228.
37. Robertson & Robertson. In: Hardman JG, Limbard JG. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. 1996.
38. Oparil S, Weber MA, editors. Hypertension: Companion to Brenner & Rector's The Kidney. 2nd ed. 2005. p. 683-704.
39. Messerli et al. Calcium Channel Blocker-Related Peripheral Edema: Treatment of CCB-Related Edema. *Am J Cardiol* 2000; 86:1182-7.
40. Weir M, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. *Am J Hypertens*. 2001; 14:963-968.
41. Roberto M, Mion Jr, MD, Rocha J, et al. An 18-Week, Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Amlodipine/ Ramipril Combination Versus Amlodipine Monotherapy in the Treatment of Hypertension: The Assessment of Combination Therapy of Amlodipine/Ramipril (ATAR) Study. *Clin Ther* 2008; 30:9.
42. Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14:203-09.
43. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers.*Circulation* 2001; 103:904-12.
44. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23:463-73.
45. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201-07.
46. Bakris G, Molitch M, Hewkin A et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29:2592-7.
47. The DREAM Trial Investigators. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes.*N Engl J Med* 2006; 355:1551-62.
48. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286:1882-5.