

М.П.САВЕНКОВ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, С.Н. ИВАНОВ<sup>2</sup>, к.м.н., доцент, М.П. МИХАЙЛУСОВА<sup>1</sup>, к.м.н., доцент, М.В. БОРЩЕВСКАЯ<sup>1</sup>, к.м.н., доцент, И.Н. ОКУНЕВА<sup>1</sup>, к.м.н., доцент, Л.А. СОЛОМОНОВА<sup>1</sup>, к.м.н., доцент, А.М. САВЕНКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup> Госпиталь для ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения г. Москвы

# ФИКСИРОВАННАЯ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ

## ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов все активнее используются на практике для лечения артериальной гипертензии и в целом положительно оцениваются как врачами, так и пациентами. Накопленный опыт раздельного применения лекарственных средств позволил определить варианты их рационального сочетания и сформулировать следующие основные критерии совместного применения: наличие разных и взаимодополняющих механизмов действия; доказанность большей эффективности комбинации с подтверждением хорошей переносимости и наличием меньшего количества побочных эффектов. В настоящее время продолжается процесс создания новых фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов и уточняется стратегия их применения с учетом степени тяжести заболевания и сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистый риск, фиксированная комбинация препаратов, приверженность к лечению, Эквамер.

M.P. SAVENKOV<sup>1</sup>, MD, Prof., S.N. IVANOV<sup>2</sup>, PhD in medicine, associate professor, M.P. MIKHAILUSOVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, associate professor, M.V. BORSCHESKAYA<sup>1</sup>, PhD in medicine, associate professor, I.N. OKUNEVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, associate professor, L.A. SOLOMONOVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, associate professor, A.M. SAVENKOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>2</sup> Hospital for war veterans No.2 of the Moscow Healthcare Department

### FIXED ETIOPATHOGENETIC COMBINATION OF DRUGS TO TREAT ARTERIAL HYPERTENSION

Fixed combinations of antihypertensive drugs are more actively used in practice for therapy of arterial hypertension and on the whole are positively assessed by doctors and by patients. The accumulated experience of separate application of drugs allowed defining variants of their rational combination and to formulate the following major criteria of joint application: presence of different and mutually reinforcing mechanisms of actions; validity of the greater effectiveness of combination with proof of good tolerability and presence of the fewer side effects. Currently the process of development of new fixed combinations of antihypertensive drugs is going on and the strategy of their application is made more precise taking into account the degree of the disease severity and the cardiovascular risk.

**Keywords:** arterial hypertension, hypercholesterolemia, cardiovascular risk, fixed combination of drugs, treatment compliance, Ekvamer.

На практике наиболее активно применяются разработанные двойные или тройные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов с тиазидными диуретиками или блокатором кальциевых каналов (БКК) амлодипином. Приведенные комбинации воздействуют на патогенетические механизмы АГ и имеют ограниченное влияние на этиологические факторы заболевания. При всем многообразии последних, особенно с возрастом, доминирует повышение сосудистого сопротивления, связанное с нарастающей ригидностью и ремоделированием сосудов атеросклеротического генеза. Наличие тесного взаимодействия АГ и атеросклероза, блестяще описанное еще в классических трудах А.Л. Мясникова, позволяет рассматривать атеросклероз в качестве одного из основных этиологических факторов АГ [1, 2]. Последнее нашло свое отражение в современных рекомендациях высокой степени доказательности, свидетельствующих о необходимости применения активной гиполипидемической терапии больных АГ, особенно имеющих высокий сердечно-сосудистый

риск [3]. На практике эти рекомендации реализуются далеко не всегда и нередко неадекватно.

Приведенные аргументы легли в основу разработки фармацевтической компанией Гедеон Рихтер препарата Эквамер® – новой фиксированной тройной комбинации, включающей иАПФ лизиноприл, БКК амлодипин и гиполипидемический препарат розувастатин. Все препараты являются лидерами в своих лекарственных группах и обладают фармакокинетическими и фармакодинамическими преимуществами, обеспечивающими адекватное лекарственное взаимодействие, эффективность и безопасность фиксированной комбинации [4–8]. Эквамер® позиционируется в качестве комбинированного средства для лечения больных с артериальной гипертензией, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск и гиперлипидемию. Включение в лекарственную комбинацию розувастатина – препарата с высокой гиполипидемической активностью – расширяет возможности этиологического воздействия на АГ и снижения сердечно-сосудистого риска. Для практики предложены 4 варианта дозирова-

**Таблица 1. Распределение клиничко-лабораторных показателей обследованных больных**

Показатели		Группа заместительной терапии (n = 26)	Группа подбора терапии (n = 12)	
Мужчины n (%)		11 (57,7)	5 (41,7)	
Возраст		65,1 ± 6,9	61 ± 5,3	
Сердечно-сосудистый риск (кол-во больных) n (%)	высокий	16 (61,5)	7 (58,3)	
	очень высокий	10 (38,5)	5 (41,7)	
Исходные показатели	АД (мм рт. ст.)	систолическое	138 ± 10,7	174 ± 12,3*
		диастолическое	87 ± 7,9	104 ± 9,9*
	Холестерин крови (ммоль/л)	4,41 ± 0,32	7,12 ± 0,64*	
	ЛПНП (ммоль/л)	2,95 ± 0,23	4,35 ± 0,35*	

Обозначение \* – статистически достоверное (P<0,05) различие

ния с изменением дозы лизиноприла 10–20 мг, амлодипина 5–10 мг и розувастатина 10–20 мг. Предлагается два варианта начала лечения: первый – применение препарата Эквамер после подбора доз препаратов при их раздельном приеме (замещение подобранного эффекта) и второй – «титрование» данной фиксированной комбинации по достигнутому антигипертензивному и гиполипидемическому эффекту (подбор эффекта).

**Целью** проведенного исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина (Эквамер®) у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском и гиперхолестеринемией в зависимости от способа начала лечения: замещения подобранного лечения или подбора лечения на основе титрования эффектов.

В исследование было включено 38 больных со стажем АГ более 5–8 лет с высокой и очень высокой степенью сердечно-сосудистого риска без выраженной сопутствующей патологией и тяжелых осложнений заболевания. Группу «заместительной терапии» составили 28 больных, у которых артериальное давление и уровень холестерина крови контролировались комбинированным раздельным приемом иАПФ (лизиноприл 10 мг, или эналаприл 10–20 мг, или периндоприл 4–8 мг), БКК (амлодипин 2,5–5 мг) и статина (розувастатин или аторвастатин по 10–20 мг). Группу «подбора терапии» составили 12 больных с уровнем АД <sup>3</sup> 160/100 мм рт. ст., с величинами общего холестерина и холестерина ЛПНП <sup>3</sup>6 ммоль/л и <sup>3</sup>4 ммоль/л соответственно. Больные регулярно не принимали антигипертензивные и гиполипидемические средства.

В *таблице 1* представлено распределение клиничко-лабораторных показателей обследованных больных.

По половому составу, возрасту и степени сердечно-сосудистого риска группы были сопоставимыми. Основные различия касались интенсивности предшествовавшего лечения, исходных уровней АД и содержания холестерина в крови. В группе «подбора терапии» эти показатели

значительно превышали таковые в группе «заместительной терапии» (*табл. 1*).

Эффективность и безопасность лечения препаратом Эквамер оценивалась по динамике артериального давления, общего холестерина крови, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, индикаторных печеночных ферментов, а также переносимости лечения и развитию побочных эффектов.

Контроль АД осуществлялся медицинским персоналом при офисных визитах пациентов и самоконтроля с помощью валидизированных автоматических тонометров после соответствующего обучения и подготовки больных, в том числе в школе по АГ при региональных поликлиниках. Антигипертензивный эффект определялся по динамике систолического и диастолического АД покоя. Исследовавшиеся показатели оценивались исходно, а также через 1, 3 и 6 (группа «заместительной терапии») месяцев лечения. В качестве стартовой применялась комбинация лизиноприла, амлодипина и розувастатина соответственно в дозировках 10 мг, 5 мг и 10 мг. В зависимости от динамики АД и холестерина через один месяц увеличивались дозы лизиноприла до 20 мг, и/или амлодипина до 10 мг, и/или розувастатина до 20 мг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

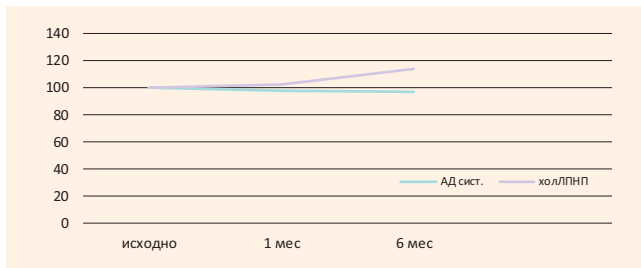
В *таблице 2* и на *рисунке 1* приведена динамика оцениваемых показателей при применении препарата Эквамер в качестве заместительной терапии.

Незначительное изменение исходных показателей АД и липидов крови свидетельствовало об успешности ранее проведенного подбора лечения больных с помощью раздельного применения иАПФ, амлодипина и розува- или аторвастатина. В результате перевода больных на однократный прием 1 капсулы препарата Эквамер (лизиноприл 10 мг – амлодипин 5 мг – розувастатин 10 мг) антигипертензивный и гиполипидемический эффекты практически не изменились через 1 месяц лечения и в целом сохранились через 6 месяцев терапии (*табл. 2, рис. 1*).

Наличие мощного антигипертензивного и гиполипидемического влияния наглядно проявилось при применении препарата Эквамер у нелеченных больных. Уже через 1 месяц применения препарата систолическое АД практически нормализовалось и снизилось более чем на 40 мм рт. ст., а содержание холестерина, в т. ч. ЛПНП, уменьшилось на 25 и 40%. Выявленная тенденция продолжилась к 3 месяцу лечения (*табл. 3, рис. 2*).

При применении стартовых дозировок фиксированной комбинации лизиноприл 10 мг, амлодипин 5 мг и розувастатин 10 мг целевые уровни АД (снижение на 25–30% от исходного или < 140/90 мм рт. ст.) и холестерина ЛПНП < 3 ммоль/л были достигнуты в 71,4 и 67,8% случаев соответственно. Для повышения соответствующего терапевтического воздействия у 3 больных была увеличена фиксированная доза лизиноприла до 20 мг, у 1 больного – амлодипина до 10 мг и 3 больных – розувастатина до 20 мг. Увеличение дозировок не повлияло на переносимость лечения, которая у всех больных в целом была хорошей. За

**Рисунок 1.** Динамика (% от исходного уровня) систолического АД и холестерина ЛПНП в группе заместительной терапии



**Таблица 2.** Динамика АД и липидов крови при применении препарата Эквамер с целью замещения лечения с раздельным применением монопрепаратов

Показатели	Исходно	Длительность лечения		
		1 месяц	6 месяцев	
АД (мм рт. ст.)	сист.	138 ± 10,7	136 ± 11,1	132 ± 9,7
	диаст.	87 ± 7,9	85 ± 8,2	84 ± 7,3
ЧСС (в мин)		72 ± 8,4	74 ± 7,5	74 ± 7,8
Холестерин крови (ммоль/л)	общий	4,41 ± 0,32	4,43 ± 0,31	4,98 ± 0,37
	ЛПНП	2,95 ± 0,23	3,01 ± 0,28	3,37 ± 0,34
	ЛПВП	1,02 ± 0,12	1,05 ± 0,14	1,11 ± 0,12
Триглицериды (ммоль/л)		2,09 ± 0,19	2,05 ± 0,21	1,98 ± 0,18

Обозначение \* – статистически достоверное ( $P < 0,05$ ) относительно исходного уровня

исключением возникновения отеков нижних конечностей (у 3 больных с избыточной массой тела и малоподвижным образом жизни) других проявлений побочных эффектов отмечено не было. Отечность ног значительно сократилась в результате расширения двигательной активности пациентов. Случаев отказа от приема фиксированной комбинации Эквамер не было. Все больные отметили увеличение приверженности к лечению в результате преимуществ приема комбинированного препарата по сравнению с приемом нескольких лекарств при их раздельном приеме, в том числе экономического плана.

Полученные нами данные в целом совпадают с результатами ранее проведенного исследования З.М. Галева и А.С. Галявича [6], а также большого клинического исследования ТРИУМВИРАТ, в рамках которого было проведено комбинированное лечение в течение трех месяцев 1 165 больных АГ с гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском фиксированной комбинацией лизиноприла и амлодипином (препарат Экватор®) с розувастатином (препарат Мертенил®) в дозах, соответствовавших таковым в комбинированном препарате Эквамер. В результате лечения было достигнуто целевое снижение АД у 80% больных. Снижение систолического и диастолического АД составило 35 и 17%

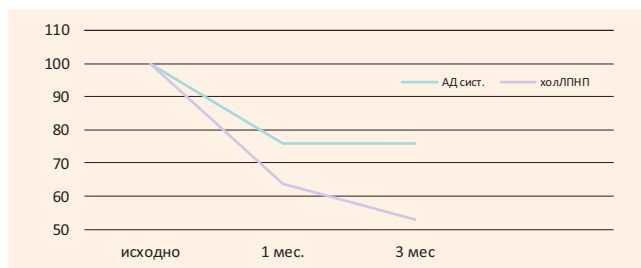
соответственно. Применение розувастатина в дозах 10–20 мг/сут привело к снижению уровня общего холестерина на 34%, ХС ЛПНП на 50% и триглицеридов на 23%. Лечение хорошо переносилось больными, не вызвало метаболических изменений и характеризовалось высокой приверженностью со стороны больных [7, 8].

Результаты нашего исследования позволяют дать положительную оценку эффективности и безопасности препарата Эквамер в качестве новой полностью фиксированной трехкомпонентной комбинации лекарственных лидеров: лизиноприла, амлодипина и розувастатина.

Антигипертензивный эффект препарата Эквамер обеспечивается входящим в его состав ингибитором АПФ лизиноприлом и пролонгированным блокатором кальциевых каналов нифедипиновой группы амлодипином. Так же как и у розувастатина, у этих препаратов имеется обширная доказательная база антигипертензивной активности, положительного влияния на прогноз и риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также наличия органопротективных свойств (табл. 4).

Антигипертензивный эффект лизиноприла обусловлен комплексным механизмом, включающим опосредованные через снижение образования ангиотензина II, норадреналина и альдостерона, расширение периферических

**Рисунок 2.** Динамика (% АД сист. хол. ЛПНП при применении Эквамера в группе подбора терапии



**Таблица 3.** Динамика АД, холестерина и ферментов крови при применении препарата Эквамер в группе подбора терапии

Показатели	Исходно	Длительность лечения		
		1 месяц	3 месяца	
АД (мм рт. ст.)	сист.	174 ± 12,3	132 ± 14,1*	134 ± 12,9*
	диаст.	104 ± 9,9	98 ± 8,7	89 ± 8,8
ЧСС (в мин)		63 ± 5,4	68 ± 6,1	70 ± 7,4
Холестерин (ммоль/л)	общий	7,12 ± 0,64	5,38 ± 0,61*	4,77 ± 0,53*
	ЛПНП	4,35 ± 0,35	2,78 ± 0,33*	2,31 ± 0,30*
	ЛПВП	0,95 ± 0,01	0,95 ± 0,01	0,90 ± 0,01
АлАТ (МЕ/л)		25,1 ± 2,9	26,6 ± 2,4	27,5 ± 2,5
АсАТ (МЕ/л)		26,7 ± 2,4	28,5 ± 2,7	30,5 ± 2,5

Обозначение: \* – статистически достоверное ( $P < 0,05$ ) изменение показателя относительно исходного уровня

венозных и артериальных сосудов, увеличение натрийуреза и уменьшение симпатической активности. В отличие от других иАПФ лизиноприл является активным лекарственным средством и не требует первичной метаболической активации в печени, не содержит сульфгидрильные группы, являющиеся причиной ряда побочных эффектов (нейтропения и протеинурия). Клинические особенности действия, меньший риск конкурентного метаболизма обеспечивает преимущество лизиноприла при его комбинированном применении с другими препаратами и, в частности, с амлодипином и розувастатином [4].

Амлодипин является артериолярным вазодилататором, усиливает сосудистое воздействие лизиноприла за счет блокады кальциевых механизмов вазоконстрикции и атерогенеза, обеспечивая дополнительные антиангинальные, антиспастические и антисклеротические свойства [5].

Комбинация лизиноприла с амлодипином обладает фармакокинетическим профилем, обеспечивающим более чем 24-часовую продолжительность действия. За счет гидрофильности лизиноприла препараты в меньшей степени накапливаются в жировой ткани и не снижают своего действия у тучных больных. Наличие метаболической инертности и выраженных органопротективных свойств позволяет применять лизиноприл и амлодипин у больных АГ с сопутствующим метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ИБС и сердечной недостаточностью. По данным многоцентровых исследований, оба препарата относятся к средствам, улучшающим прогноз сердечно-

сосудистых заболеваний [16–18]. Комбинация лизиноприла с амлодипином обладает способностью предупреждать и снимать ангиоспастические реакции за счет двойной блокады поступления ионизированного кальция в гладкомышечные волокна сосудов, через длительно действующие вольтаж-зависимые каналы L-типа (амлодипин) и через короткодействующие рецептор-зависимые каналы T-типа (лизиноприл). Именно с этим свойством могут быть связаны выявленные нами ранее метеопротективные свойства и утренний антигипертензивный эффект [9–15].

Хорошо зарекомендовавшая себя на практике фиксированная антигипертензивная комбинация лизиноприла с амлодипином (Экватор<sup>®</sup>), дополненная активным гиполипидемическим средством розувастатином, открывает новые возможности в лечении артериальной гипертензии на более высоком этиопатогенетическом уровне и стимулирует врача и пациента как можно раньше начинать эффективно воздействовать на такие атерогенные причины и механизмы повышения АД и сердечно-сосудистого риска, как ригидность сосудистой стенки, атеросклеротическое сужение периферических сосудов, нефроангиосклероз, атеросклероз брахиоцефальных, мезентериальных и других сосудов жизненно важных органов. С помощью статиносодержащей фиксированной антигипертензивной комбинаций, в частности первого представителя из этой группы препарата Эквамер<sup>®</sup>, могут увеличиться возможности ускорения выведения из сосудистой стенки медленно обменивающейся фракции холестерина.

Последнее крайне важно для больных с высоким сердечно-сосудистым риском, имеющих ограниченный для этих целей жизненный временной ресурс. Современные исследования с визуализацией морфологических изменений сосудистой стенки с помощью внутрисосудистого ультразвукового сканирования, в частности розувастатина, в исследованиях METEOR, ORION и ASTEROID и др., подтверждают реальные возможности регресса атеросклероза [18]. Важное значение при лечении больных с атеросклеротическими заболеваниями имеет вопрос о целевом уровне снижения холестерина как фактора, обеспечивающего регресс бляшки и ее стабильность, а также многочисленные плеотропные, в том числе противовоспалительные, эффекты. Интенсивность снижения холестерина крови определяется имеющимся у больного сердечно-сосудистым риском: от  $\leq 1,8$  ммоль/л при очень высоком до  $\leq 2,5$  ммоль при высоком риске. В разработанных вариантах фиксированных доз препарата Эквамер заложена возможность выбора дозы розувастатина 10 мг или 20 мг. Будут ли они достаточными для очень тяжелой категории больных покажет практика. Однако в любом случае при недостаточности гиполипидемического воздействия возможно дополнительное применение нестатиновых препаратов, в частности эзетимиба. Несомненно, важным условием совместного применения розувастатина с лизиноприлом и амлодипином является отсутствие отрицательного взаимодействия компонентов. На сегодняшний день данных по этому поводу не имеется [19].

Проведенное исследование показало, что на практике могут применяться оба варианта начала лечения комбинацией Эквамер как с помощью подбора доз компонентов при предварительном раздельном применении препаратов, так и в виде первоначального применением фиксированной комбинации, с подбором дозировок в зависимости от достигаемого антигипертензивного и гиполипидемического эффектов. Выбор тактики лечения остается за врачом.

**Таблица 4. Доказательная база эффективности препаратов лизиноприл, амлодипин, розувастатин [16–18]**

Препараты	Многоцентровые клинические исследования
Лизиноприл	ALLHAT, BRILLIANT, ELVERA, EUCLID, GISSI-3, HYVET, PREVAL, SAMPLE, TROPHY
Амлодипин	ALLHAT, ASCOT-BPLA, CAMELOT, CAPARES, PREVENT, TOMHS, VALUE
Розувастатин	ANDROMEDA, APOLO, ASTEROID, AURORA, APOLO, CENTARIUS, CORALL, COMETS, COSMOS, DISCOVERY, EXPLORER, JUPITER, LUNAR, METEOR, MERCURY, ORION, PULSAR, RADAR, SATURN, URANUS

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание тройной фиксированной лекарственной комбинации Эквамер®, объединившей одних из наиболее эффективных кардиоваскулярных препаратов – лизиноприл, амлодипин и розувастин – раскрывает новые возможности лечения АГ и атеросклеротических заболеваний на более высоком этиопатогенетическом уровне и сопровождается увеличением приверженности больных к лечению. Включение в комбинацию розувастатина является важным побудительным моментом расширения применения и достижения целевых уровней воздействий гиполипидемической терапии, необходимым для снижения сердечно-сосудистого риска и улучшения прогноза больных. Фармакокинетические и фармакодинамические преимущества препаратов, входящих в состав препарата Эквамер, и подбор адекватных фиксированных дозировок обеспечивают высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость лечения. Имеющийся риск развития побочных эффектов не превышает таковой при раздельном применении препаратов.



## ЛИТЕРАТУРА

- Мясников А.Л. Атеросклероз (Происхождение, клинические формы, лечение). М.: Медгиз. 1960.
- Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина. 1965.
- Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014, 1(105): 7-94.
- Тхостова Э.Б. Лизиноприл: обзор клинических исследований. *Качественная клиническая практика*, 2001, 2: 1019-1022.
- Фельдшерова Н.А., Е.Н.Семерин Амлодипин: обзор клинических исследований. *Качественная клиническая практика*, 2002, 2: 27-35.
- Галеева З.М., Галявич А.С. Фиксированная комбинация лизиноприла с амлодипином в сочетании с розувастатином у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*, 2014, 86(9): 71-76.
- Карпов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология*, 2015, 55(9): 10-15.
- Карпов Ю.А. Тройная комбинация антигипертензивных и липидснижающих препаратов – эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. *PMЖ*, 2015, 27: 1580-1583.
- Фаршанг Ч. Преимущества комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертензии. *Гипертензия и нефрология. Журнал венгерского Общества Гипертензии и Нефрологии*, 2005, 21M4, 8(2): 72-78.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Перепеч Н.Б., Цома В.В. Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста кальция в лечении больных артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*, 2011, 3: 21-24.
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Соломонова Л.А., Михайлузова М.П., Постникова З.В. Сосудистые спастические реакции: лучше предотвратить, чем лечить. *PMЖ*, 2012, 34: 1658-1660.
- Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н., и соавт. Сезонная коррекция антигипертензивной терапии. *Consilium Medicum*, 2008, 10(5): 17-20.
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Соломонова Л.А., Савенкова А.М. «Утро начинается с рассвета...» и повышения артериального давления. *PMЖ*, 2006, 10: 734-737.
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Иванова С.В., Соломонова Л.Н. Варианты применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертензии. *PMЖ*, 2010, 3: 106-109.
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Палкин М.Н., Борщевская М.В., Савенкова А.М. Комбинация лизиноприла с амлодипином в лечении артериальной гипертензии: претензии на лидерство. *Consilium Med.*, 2011, 13(1): 76-79.
- AstraZeneca Clinical Trials Website //astrazenecagrouptrials.pharmacm.com
- What's what. A guide to acronyms for cardiovascular trials. *Experta Medica for AstraZeneca* (www.Incirculation.net), 2006.
- Мамедов, Канорский С.Г., Байденков К.К. Международные клинические исследования в кардиологии. Фонд Кардиопрогресс. Москва. 2015.
- Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, LanfearD, ViraniS, Morris PB. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2016, 134: e468-e495.