

Комбинирана терапия в лечението на артериалната хипертония

Б. Кръстев, Н. Спасова, Д. Сомлева, Н. Георгиева, А. Гудев

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”

Катедра по спешна медицина, Медицински факултет, Медицински университет – София

Сърдечно-съдовите заболявания са водеща причина за повишена заболеваемост и смъртност навсякъде по света, а артериалната хипертония е водещ рисков фактор за това. Въпреки че понастоящем тя е контролируем проблем, голям процент от пациентите не достигат прицелни стойности на кръвното налягане. Причина за това е хетерогеността в етиологията и патогенезата на заболяването. Използването на един медикамент често не успява да коригира многофакторните механизми, обуславящи хипертонията. От друга страна, употребата на лекарства с различен режим на приложение пречи на комплайнса на пациента, най-вече на редовното им приемане. Използването на комбинирана терапия представлява рационално решение, целящо да модифицира различните патогенетични нарушения, обуславящи повишеното артериално налягане, от една страна, а от друга, гарантира по-лесния прием и придържането на пациентите към лечението.

Ключови думи: артериална хипертония, комбинирана терапия, рискови фактори

Combined Therapy in the Treatment of Arterial Hypertension

B. Krastev, N. Spasova, D. Somleva, N. Georgieva, A. Gudev

Cardiology Clinic, UMHAT „Tsaritsa Joanna – ISUL”, Sofia

Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Medical University - Sofia

Cardiovascular diseases are a leading cause of increased morbidity and mortality worldwide, and arterial hypertension is a leading risk factor for this. Although it is now a manageable problem, a large percentage of patients do not reach blood pressure targets. The reason for this is the heterogeneity in etiology and pathogenesis of the disease. The use of a single medication often fails to correct the multifactorial mechanisms underlying hypertension. On the other hand, the use of drugs with a different mode of administration interferes with the patient's compliance, mainly their regular intake. The use of combined therapy represents a rational solution, aiming to modify the various pathogenetic disorders causing the increased arterial pressure on the one hand, and on the other hand guaranteeing easier reception and adherence of the patients to the treatment.

Keywords: arterial hypertension, combined therapy, risk factors

Артериалната хипертония е един от най-застъпените рискови фактори в сърдечно-съдовите (СС) заболявания, водещ до сърдечна недостатъчност, прогресия на атеросклерозата, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, аортна дисекция, бъбречна увреда, деменция и други. С тези

си последствия тя става главна причина за сериозна нетрудоспособност и влошено качество на живот, оформящи социално-икономическия аспект на заболяването. От една страна е налице генерирането на високи разходи, свързани с лечението на болните, а от друга – наличието на голяма група от хора, които

стават икономически неактивни и натоварват съответните социални системи на държавите, в които живеят. Това налага необходимостта от ранна диагноза, рисковата стратификация на пациентите и започване на своевременна терапия.

При добър контрол на артериалното налягане (АН) голяма част от тези заболявания могат да бъдат не само профилактирани, но би могло да се предотврати и таргетна органна увреда. За съжаление данни от много държави по света сочат, че по-малко от 30% от пациентите постигат добър контрол на кръвното налягане. (1) Аналогична е ситуацията и с българската популация. Различни наши и международни регистри и изследвания съобщават за висока честота на артериалната хипертония в България, включително и при пациенти, преживели сърдечно-съдов инцидент. (2-6)

Патогенезата на артериалната хипертония е сложна и мултифакторна. Артериалното налягане зависи и се влияе силно от съдовата реактивност и еластичност, минутния обем на сърцето, невро-хуморални-

те стимули, централната и вегетативна нервна система. (7)

Ако трябва да опростим картината, можем да приемем, че сърцето и кръвоносните съдове представляват затворена система, като налягането в нея зависи главно от три основни фактора: минутния обем на сърцето, периферното съдово съпротивление и обема на циркулиращата кръв. Това представяне е условно и цели по-разбираемо излагане на проблема, като правим уговорката, че в картината са налице и редица други фактори и регулаторни системи.

Незаменимо за диагностиката на артериалната хипертония представлява 24-часовото мониториране на артериалното налягане. То позволява да се регистрира артериалната хипертония, като се отидиференцира от състояния, свързани с инцидентно покачване на стойностите на АН (хипертония на бялата престилка, маскирана хипертония и т.н.).

На фиг.1 е представена класификация на хипертонията според стойностите на артериалното налягане.

Категория	Систолно (mmHg)		Диастолно (mmHg)
Оптимално	<120	и	<80
Нормално	120-129	и/или	80-84
Високо нормално	130-139	и/или	85-89
Степен 1 хипертония	140-159	и/или	90-99
Степен 2 хипертония	160-179	и/или	100-109
Степен 3 хипертония	≥180	и/или	≥110
Изолирана систолна хипертония	≥140	и	<90

Фиг. 1. Класификация на артериалната хипертония според стойностите на артериалното налягане

Хипертонията често се съчетава с други сърдечно-съдови рискови фактори като дислипидемия, затлъстяване, диабет, оказвайки мултиплициращ се ефект върху общия сърдечно-съдов риск. Ето защо количествената оценка на този риск определя вероятността дадено лице да развие нежелано събитие за определен период от време, нещо, което е важна част от процеса на рисковата стратификация при пациентите и би променило поведението към започване на по-ранно медикаментозно лечение при индивиди с по-изразен рисков профил спрямо такива с нисък сърдечно-съдов риск. Казаното дотук се илюстрира изчерпателно от фиг. 2 и 3, но за да го онагледим, нека допуснем, че имаме 60-годишен пациент от мъжки пол със захарен диабет тип 2, преживял остър коронарен синдром и с обичайни стойности на артериалното налягане 135/85 mmHg. От фиг. 2 виждаме, че този болен попада в групата на много висок сърдечно-съдов риск, а препоръките от фиг. 3 ни съветват, че можем да обсъдим

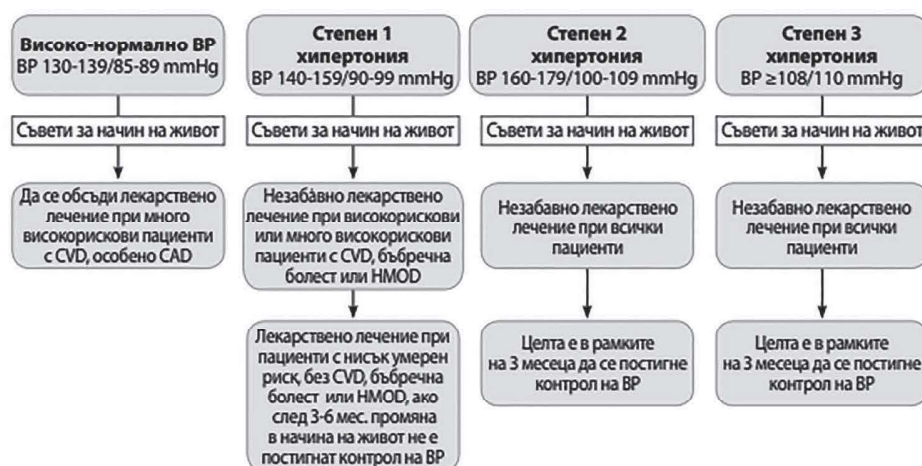
медикаментозна терапия, въпреки че стойностите на артериалното му налягане не са високи и той спада към групата пациенти с високо нормално артериално налягане. Ако същият пациент беше класифициран с нисък сърдечно-съдов риск, лечение нямаше да бъде започнато, а просто щеше да бъде посъветван да промени начина си на живот. Това показва, че започването на лечение при гранични стойности на АН е персонално, в контекста на рисковия профил на пациента. В контекста на препоръките за прицелните стойности на артериалното налягане при рискови пациенти интерес представлява едно неотдавна осъществено изследване. Проучването SPRINT е проведено при малко над 9000 души с артериално налягане над 130 mmHg и сърдечно-съдови рискови фактори, но без диабет. (8) Пациентите са разделени в две рамена, първото на интензивно лечение, при които се е целяло систолно арте-

Стадии на хипертоничната болест	Други рискови фактори, HMOD или заболявания	Степенуване на BP (mmHg)			
		Високо нормално SBP 130–139 DBP 85–89	Степен 1 SBP 140–159 DBP 90–99	Степен 2 SBP 160–179 DBP 100–109	Степен 3 SBP ≥180 или DBP ≥110
Стадий 1 (неусложнена)	Няма други рискови фактори	Нисък риск	Нисък риск	Умерен риск	Висок риск
	1 или 2 рискови фактора	Нисък риск	Умерен риск	Умерен до висок риск	Висок риск
	≥3 рискови фактора	Нисък до умерен риск	Умерен до висок риск	Висок риск	Висок риск
Стадий 2 (безсимптомна болест)	HMOD, степен 3 CKD или захарен диабет без органично увреждане	Умерен до висок риск	Висок риск	Висок риск	Висок до много висок риск
Стадий 3 (установена болест)	Установени CVD, степен ≥4 CKD или захарен диабет с органично увреждане	Много висок риск	Много висок риск	Много висок риск	Много висок риск

Фиг. 2.* Класификация на стadiите на артериална хипертония според стойностите в mmHg, наличието на сърдечно-съдови рискови фактори, таргетно органично увреждане и коморбидности

*Препоръки 2018 на ESC/ESH за поведение при артериална хипертония

HMOD – хипертонично органично увреждане, SBP – систолно артериално налягане, DBP – диастолно артериално налягане, BP – артериално налягане, CVD – сърдечно-съдово заболяване, CKD – хронично бъбречно заболяване



Фиг. 3.* Инициране на антихипертензивно лечение (промени в начина на живот и лекарства) при различни начални нива на офисното кръвно налягане

*Препоръки 2018 на ESC/ESH за поведение при артериална хипертония

BP – кръвно налягане; CAD – коронарна артериална болест; CVD – сърдечно-съдови заболявания; HMOD – хипертонично органично увреждане

риално налягане по-малко от 120 mmHg, и второ рамо – на стандартно лечение, където прицелните стойности са били под 140 mmHg. Първичните крайни точки са били миокарден инфаркт, остри коронарни синдроми, инсулт, сърдечна недостатъчност и обща сърдечно-съдова смъртност. На първата година от проследяването средното систолично кръвно налягане е било 121,4 mm Hg в групата на интензивно лечение и 136,2 mm Hg в групата на стандартно лечение.

Изследването е прекратено след средно проследяване от 3,26 години поради значително по-ниския процент на „primary composite outcome“ в групата на интензивно лечение, отколкото в групата на стандартно лечение (1,65% срещу 2,19%; hazard ratio with intensive treatment, 0,75; 95% confidence interval – CI, 0,64-0,89;

$P < 0,001$). Авторите правят заключението, че сред пациентите с висок риск от сърдечно-съдови събития, но без диабет, таргетирането на систолното кръвно налягане под 120 mm Hg в сравнение с по-малко от 140 mm Hg води до по-ниски нива на фатални и нефатални големи сърдечно-съдови събития и смърт по каквато и да е причина (коефициент на риск, 0,73; 95% CI, 0,60 до 0,90; $P = 0,003$), въпреки че процентът на нежелани събития като хипотония, синкоп, електролитни аномалии, остро бъбречно увреждане или недостатъчност е по-висок в групата на интензивно лечение в сравнение с групата на стандартно лечение.

Два големи метаанализа на рандомизирани клинични проучвания се стремят да внесат яснота по отношение на таргетните стойности на артериалното налягане. В

EGIS RAMLON

Ramipril/Amlodipine

Твърди капсули: 5mg/5mg x 30 броя; 10mg/5mg x 30 броя; 10mg/10mg x 30 броя

Повлиява СЕГА, предпазва УТРЕ!



Отличен с награда
за иновация

BG 22 RML 003-PA IAL-26463/17.06.2022

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Дата на последно одобрена КХП на продукта – 08.10.2021 г. Моля, преди да предпришете Егирамлон, прочетете кратката характеристика на продукта.

За пълна информация: Търговско представителство EGIS Pharmaceuticals
гр. София 1113, ул. „Александър Жендов“ №6, ет. 6, тел: 02/ 987 60 40, www.egis.bg



първия постигнатото систолно артериално налягане е разделено на три диапазона: (149-140 mmHg, 139-130 mmHg и <130 mmHg). Понижаването на АН под 140 mmHg е намалило релативния риск от неблагоприятни сърдечно-съдови събития. Такива ползи се наблюдават и при понижаване на систолното налягане до под 130 mmHg спрямо групата, достигаща стойности в диапазона 130-139 mmHg. (9)

Вторият метаанализ показва постоянна полза от интензивното понижаване на АН при пациенти с всички нива на сърдечно-съдов риск, включително тези със и без налични сърдечно-съдови заболявания, инсулт, диабет и хронична бъбречна недостатъчност. (10)

Разбира се, тези данни не бива да бъдат тълкувани еднозначно, а решение за прицелните стойности на артериалното налягане трябва да се взимат, като се отчитат личните особености на всеки пациент и индивидуалната поносимост към антихипертензивната терапия.

Установено е, че използването на комбинирана медикаментозна терапия, включително в ниски дози, осигурява по-ефективен контрол в лечението на артериалната хипертония в сравнение с монотерапията, дори и в по-големи дози. (11) Причината за това вероятно се крие в хетерогенността на етиопатогенезата на артериалната хипертония и участието на различни фактори, повишаващи кръвното налягане при един и същи човек. От множеството изследвания знаем, че в патогенезата на хипертонията участват генетични фактори, повишена натриева чувствителност („сол-чувствителни пациенти“), плазмена ренинова активност, периферно съдово съпротивление, симпатikusова нервна система, повишена бъбречна ретенция на натрий, хуморални фактори. Тази многофакторна генеза, съчетаваща коригируеми и некоригируеми механизми, прави лечението на артериалната хипертония само с един медикамент малко успешна. Единственото предимство на монотерапията е, че се дава възможност по-лесно да се прецени нейната ефективност и присъствието на странични ефекти. От друга страна, при недостатъчен контрол на артериалното налягане увеличаването на дозата на монотерапията води до малко понижаване на налягането, а в същото време биха могли да се увеличат нежеланите странични ефекти.

В последните години не само се обсъжда, но и реално се препоръчва използването на комбинирана терапия с титриране на дозите като начална стъпка в лечението на артериалната хипертония. (12) Метаанализи на много клинични проучвания ясно показаха, че комбинацията от два медикамента е по-ефикасна за постигане на прицелните стойности на артериалното налягане в сравнение с използването на един медикамент, дори в по-голяма доза. (11)

Такъв подход представлява рационално решение и има множество предимства. Първото от тях е съвместяване на медикаменти с различни механизми на действие, водещо до повишаване на ефективността на всяко едно от тях. Друго възможно въздействие на лекарствената комбинация е блокирането на физиологичната компенсаторна обратна връзка – механизъм, който може да интерферира с активността на медикамента и/или да доведе до поява на странични ефекти. (13,14)

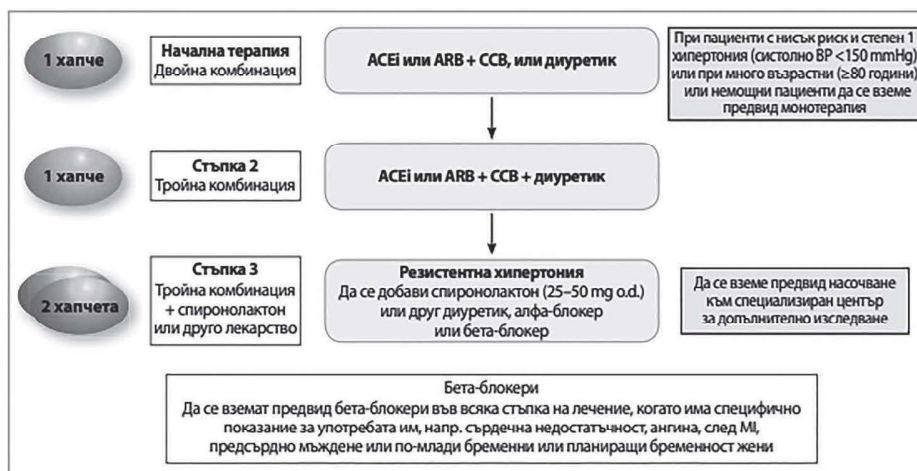
Така например използването на лекарствени средства като блокери на ренин-ангиотензин системата (РАС), както и такива, предизвикващи вазодилатация и/или диуреза, намаляват индивидуалните различия в отговора на артериалното налягане при започване на лечение и осигуряват по-добър контрол в сравнение с използването на монотерапии в покачващи се дози. (14) Има проучвания, които показват, че комбинацията от ACEI с калциев антагонист е по-ефективна от монотерапията за намаляване на различни медиатори на възпалението (като интерлевкини, тумор некрозис фактор и адхезионни молекули). (16,17) Този противовъзпалителен ефект не е наблюдаван при диуретиците.

Известен е и фактът, че успехът от една терапия зависи до голяма степен от кърплайънс на пациента, т.е. редовното приемане на предписаните му медикаменти. Прескрипцията на много медикаменти с различен режим на прилагане пречи на редовния им прием и съответно на добрия контрол над АН – нещо, което се променя при използването на фиксирани комбинации. От друга страна, лекарствените комбинации се характеризират с добра поносимост и имат безопасен профил.

На фиг. 4 са представени Европейските препоръки за започване на лечение с комбинирана терапия.

Съчетаването на РАС инхибитор с калциев антагонист се е доказало като високоефективна и надеждна комбинация в много клинични проучвания. (18) Добавянето на калциев антагонист подобрява артериалния еластанс и води до намаляване на скоростта на пулсовата вълна.

Проучването ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension) изследва комбинацията ACE инхибитор–калциев антагонист или ACE инхибитор в комбинация с тиазиден диуретик при 11 506 пациенти с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти. След 36-месечно проследяване е установено, че първата комбинация превъзхожда втората в превенцията на големи СС инциденти въпреки липсата на сигнификантна разлика в артериалното налягане между двете рамена. (19)



Фиг. 4.* Стратегии за лечение при неусложнена хипертензия

*Препоръки 2018 на ESC/ESH за поведение при артериална хипертензия

Когато говорим за лекарствени комбинации, интерес представлява комбинацията рамиприл-амлодипин. Причина за това са благоприятните ефекти на двете молекули, които ще бъдат разгледани накратко поотделно.

Рамиприл представлява пролекарство, което се превръща в рамиприлат в черния дроб. Рамиприлат води до понижаване на кръвното налягане чрез антагонизиране на ефекта на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Тя представлява хомеостатичен механизъм за регулиране на хемодинамиката, водния и електролитен баланс. В условия на симпатикова стимулация и/или намален бъбречен кръвоток ренинът се освобождава от гранулираните клетки на юкстагломерулния апарат в бъбреците и провокира превръщането на циркулиращия ангиотензиноген в ангиотензин 1 (AT1). Той от своя страна посредством ангиотензин-конвертиращия ензим се превръща в ангиотензин 2 (AT2). Последният повишава кръвното налягане чрез редица механизми, като стимулира секрецията на алдостерон от надбъбречната кора и увеличава реабсорбцията на натрий и вода в дисталния и събирателния тубул на нефрона, има директен вазоконстриктивен ефект върху артериалната стена и не на последно място, стимулира дейността на антидиуретичния хормон вазопресин, който допълнително увеличава реабсорбцията на вода от бъбреците. (20)

В редица изследвания рамиприл се представя като доста успешна молекула не само по отношение на намаляване на артериалното налягане, но и за цялостна редукция на сърдечно-съдовия риск. В проучването HOPE участват повече от 9000 пациенти с доказани съдови заболявания или диабет плюс други рискови фактори. (21) Там употребата на рамиприл спрямо пла-

чебо значително е намалила риска от неблагоприятни сърдечно-съдови инциденти, в това число миокарден инфаркт, инсулт, и е довела до статистически значима по-малка сърдечно-съдова смъртност. Тези и други изследвания ни дават основание да използваме медикаменти, които не само намаляват артериалното налягане като стойност, но имат и допълнителни благоприятни ефекти към съдовата система.

Амлодипин принадлежи към групата на дихидропиридиновите блокери на калциевите канали и е първоначално одобрен от FDA през 1987 г.

Амлодипин се абсорбира почти напълно от стомашно-чревния тракт и не се влияе от приема на храна. Достига своите пикови плазмени концентрации 6 до 12 часа след перорално приложение, а стационарните му плазмени нива се постигат след 7-8 дни последователно приложение. Добрата му абсорбция, високата бионаличност и късните пикови плазмени концентрации оформят неговия удивителен фармакологичен профил, който го прави подходящ медикамент в регулирането на артериалното налягане. Амлодипин има силен афинитет към клетъчните мембрани, модулирайки притока на калций посредством инхибиране на определени канали. Уникалните му свързващи свойства позволяват неговото продължително действие, което от своя страна налага и по-рядък режим на дозиране. (22,23) Плазменият полуживот на елиминиране е удължен при пациенти с увредена чернодробна функция, което налага бавното му титриране при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Пациентите в старческа възраст имат намален клирънс на амлодипин, което може да наложи употребата на по-ниска начална доза.

Амлодипинът проявява селективност към периферните кръвоносни съдове и няма депресивен ефект върху

миокарда, не намалява и сърдечната проводимост в сравнение с други блокери на калциевите канали, като тези от верапамил и дилтиазем тип. Има директно действие върху гладката мускулатура на съдовете и води до намаляване на периферното съдово съпротивление, което го прави периферен вазодилатор. Амлодипинът има антиоксидантни свойства и засилва производството на азотен оксид (NO), важен вазодилатор, който също намалява кръвното налягане. (20)

Едно интересно бразилско проучване (ATAR), рандомизирано проспективно двойно-сляпо, оценява комбинираната терапия на амлодипин-рамиприл спрямо монотерапия с амлодипин по отношение на редукцията на артериалното налягане. (24) След 18-седмично проследяване се установяват статистически значими промени в амбулаторните измервания на АН между комбинацията и групата на монотерапия с амлодипин, съответно 18,7% срещу 7,6% ($p=0,011$). В допълнение, докладваната честота на периферен оток е по-ниска в комбинираната група.

Друго голямо проучване категорично подчертава ползите на комбинираната терапия на ACE инхибитор и калциев антагонист. В ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) комбинацията на периндоприл с амлодипин превъзхожда тази на атенолол с диуретик по отношение на общите сърдечно-съдови инциденти и смъртността по всякаква причина. (25)

Не на последно място сме длъжни да отбележим, че всички мерки за редуциране на артериалното налягане трябва да бъдат предхождани и съпровождани от такива, които променят начина на живот. Редовните физически упражнения, редукцията на тегло, придържането към средиземноморска диета, отказа от вредни навици трябва активно да присъстват в живота на пациентите, лекуващи артериална хипертония. Те трябва да бъдат и начин на живот при всички индивиди, обременени за хипертонична болест.

Поведението при пациенти с артериална хипертония не трябва да се обмисля само и единствено на базата на стойностите на артериалното налягане, а в контекста на наличието на рискови фактори (РФ), таргетна органна увреда, сърдечно-съдови или бъбречни заболявания (фиг.1). Присъствието на тези РФ, увредата на таргетни органи и сърдечно-съдовите инциденти изискват освен модификация на начина на живот и включване на агресивна медикаментозна терапия, (26) целяща достигане на прицелни стойности на артериалното налягане, а именно $<140/90$.

Заслужава да споменем факта, че няколко големи, проспективни, рандомизирани, плацебо-контролира-

ни проучвания, проведени през 80-те години на миналия век с ACE инхибитори, са доказали тяхната полза при намаляването на общата смъртност, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване. (27,28) Те са и лекарства от първа линия при лечение на пациенти с хронично бъбречно заболяване. Доказано е, че употребата на ACE инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери има благоприятен ефект в сравнение с плацебо за намаляване на протеинурията и забавяне на прогресията на бъбречното заболяване. (29)

В обобщение бихме могли да заключим, че артериалната хипертония е контролируем проблем в съвременната кардиология. Освен фактор, влошаващ качеството на живот, повишеното кръвно налягане активира цяла каскада от патологични процеси в сърцето, съдовете, бъбреците, мозъка, които водят до органна увреда с повишена заболяемост и смъртност. Ето защо ранното и правилно лечение на артериалната хипертония е крайъгълен камък в първичната и вторичната профилактика на сърдечно-съдовите заболявания.

Библиография:

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398: 957–80
2. www.clarify-registry.com
3. Д. Раев, Д. Баркалова. Инициална терапия на артериалната хипертония в България-Резултати от национален проспективен наблюдателен регистър. *Българска Кардиология*, том XXI, 2015, № 1.
4. С. Найденев, С. Торбова, Ф. Николов, С. Цонев, Н. Найденева. Характеристика и контрол на артериалната хипертония и някои придружаващи рискови фактори в българска градска популация. *Сърдечно-съдови заболявания*, бр. 2, 2012.
5. Deepak L. Bhatt. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis *JAMA*, September 22/29, 2010-Vol 304, No. 12.
6. Kornelia Kotseva, David Wooda. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2009, Vol 00 No 00.
7. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension. The Mosaic Theory and Beyond. *Circulation Research* Volume 128, Issue 7, 2 April 2021; Pages 847-863.
8. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *NEJM* 373;22 nejm.org November 26, 2015.
9. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels -updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34: 613–622.
10. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review

- and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–967
11. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
 12. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104
 13. Mancia G, Rea F, Cuspidi C, Grassi G, Corrao G. Blood pressure control in hypertension. Pros and cons of available treatment strategies. *J Hypertens* 2017; 35: 225–233.
 14. Ajay K. Gupta, Shazia Arshad, Neil R. Poulter. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents. A Meta-Analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
 15. Conn VS, Ruppar TM, Chase JA, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17: 94.
 16. Siragy HM, Xue C, Webb RL. Beneficial effects of combined benazepril-amlodipine on cardiac nitric oxide, cGMP, and TNF- α production after cardiac ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006; 47: 636–42.
 17. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Vargas-Ayala G, Rodríguez-Lopez L, Escalante-Acosta BA. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on circulating adhesion molecules levels in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Hypertens*. 2008; 30: 682–8.
 18. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs -overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 1321–1341.
 19. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
 20. www.go.drugbank.com
 21. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
 22. van Zwieten PA. Amlodipine: an overview of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Clin Cardiol*. 1994 Sep; 17 (9 Suppl 3): III3–6.
 23. Fares H, DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH, Lavie CJ. Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Heart*. 2016 Sep 28; 3 (2): e000473.
 24. Miranda RD, Mion D Jr, Rocha JC 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: 1618–28. 10.1016/j.clinthera.2008.09.008.
 25. Dahlöf 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895–906.
 26. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, Kahan T, Mancia G, Redon J, Schmieder R, Williams B, Agabiti-Rosei E. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017; 35: 1727–1741.
 27. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987 Jun 04; 316 (23): 1429–35.
 28. SOLVD Investigators. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991 Aug 01; 325 (5): 293–302.
 29. Silvariño R, Rios P, Baldovinos G, Chichet MA, Perg N, Sola L, Saona G, De Souza N, Lamadrid V, Gadola L. Is Chronic Kidney Disease Progression Influenced by the Type of Renin-Angiotensin-System Blocker Used? *Nephron*. 2019; 143 (2): 100–107.