

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-211-212-1-2-31-39

УДК 616.12-008.331.1-08:615.036(665.583.24)

## ОПТИМАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ ЛИЗИНОПРИЛА И АМЛОДИПИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Гульнара А. ДЖУНУСБЕКОВА<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7452-5625>,  
 Мейрамгуль К. ТУНДЫБАЕВА<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9202-7451>,  
 Татьяна Н. ЛЕОНОВИЧ<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7832-7279>,  
 Маншук С. ЕШНИЯЗОВА<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4359-5676>,  
 Ризвангуль Я. НАМАТОВА<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6142-4937>,  
 Сайра Х. АЛИМБАЕВА<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4730-2167>,  
 Гани К. ТУЛЕПБЕРГЕНОВ<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9082-8298>,  
 Айжан Ш. КУБЕЕВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4616-724X>

<sup>1</sup> НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан,

<sup>2</sup> ОО «Общество специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике», г. Алматы, Республика Казахстан,

<sup>3</sup> ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №32», г. Алматы, Республика Казахстан,

<sup>4</sup> АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», г. Алматы, Республика Казахстан,

<sup>5</sup> ГКП на ПХВ «Городской кардиоцентр», г. Алматы, Республика Казахстан



Джунусбекова Г.А.

**Контакты:** Джунусбекова Гульнара Алдешовна, д-р мед. наук, ассоциированный профессор, президент ОО «Общество специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике», профессор кафедры кардиологии НАО «КазНМУ им. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: [gulnara\\_1010@mail.ru](mailto:gulnara_1010@mail.ru)

**Contacts:** Gulnara A. Junusbekova, Doctor of Medical Sciences, associate professor, President of Public Association "Society of Specialists in Arterial Hypertension and Cardiovascular Prevention", Professor of the Cardiology Department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Amaty, e-mail: [gulnara\\_1010@mail.ru](mailto:gulnara_1010@mail.ru)

Поступила: 25 02 2020

**Рецензент:** Мусагалиева Айсулу Толекаевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой кардиологии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Снижение сердечно-сосудистого риска, смертности от сердечно-сосудистых осложнений является приоритетной задачей в лечении АГ. Целевыми значениями терапии АГ является достижение САД/ДАД <140/80 мм рт. ст., независимо от СС риска и сопутствующей патологии. Выбор антигипертензивной терапии зависит от уровня артериального давления, наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний, поражения органов-мишеней. Эффективный и длительный контроль над АГ доказан при применении комбинации антигипертензивных препаратов, в том числе БКК и ингибиторов АПФ.

**Цель исследования.** Оценка клинической эффективности и безопасности фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии с использованием лизиноприла в сочетании с амлодипином у больных с АГ.

**Материал и методы.** В исследование включено 30 респондентов с эссенциальной АГ II-III степени (ESH/ESC, 2018) в возрасте от 35 до 75 лет. Пациенты принимали схему а (лизиноприл 10 мг, амлодипин 5 мг) и схему б (лизиноприл 20 мг, амлодипин 10 мг) в виде фиксированной комбинированной терапии препаратом ВиваКор® однократно утром. Период наблюдения составил 3 месяца. На момент включения и при завершении исследования всем респондентам проводились ЭхоКГ, суточное мониторирование артериального давления, оценка лабораторно-инструментальных методов исследования.

**Результаты и обсуждение.** Комбинация лизиноприла с амлодипином обладает достаточно высокой антигипертензивной активностью, обеспечивает существенный кардиопротективный эффект и является неотъемлемой частью антигипертензивной терапии в долгосрочной стратегии введения больных АГ с высоким/ очень высоким суммарным кардиоваскулярным риском.

### Выводы:

1. Применение фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у больных АГ вместо свободных или других двухкомпонентных комбинаций приводит к достижению его целевого уровня в течение 3-месячной терапии.
2. Прием фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина является эффективным и безопасным.
3. Терапия с применением комбинированного препарата ВиваКор® больных АГ высокого/ очень высокого риска препятствует дальнейшему патологическому ремоделированию сердца.
4. Комбинация амлодипина и лизиноприла метаболически нейтральна и хорошо переносится пациентами.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, лизиноприл, амлодипин, ВиваКор.

**Для цитирования:** Джунусбекова Г.А., Тундыбаева М.К., Леонович Т.Н., Ешниязова М.С., Наматова Р.Я., Алимбаева С.Х., Тулепбергенов Г.К., Кубеева А.Ш. Оптимальная комбинация лизиноприла и амлодипина для лечения пациентов с артериальной гипертензией // Медицина (Алматы). - 2020. - №1-2 (211-212). - С. 31-39. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-211-212-1-2-31-39

### Т Ы Ж Ы Р Ы М

АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТОНИЯСЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДІ ЕМДЕУ ҮШІН ЛИЗИНОПРИЛ МЕН АМЛОДИПИННІҢ ОҢТАЙЛЫ БІРІКТІРІЛУІ

Гүлнәр А. ЖҮНІСБЕКОВА<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7452-5625>,  
 Мейрамгүл К. ТУНДЫБАЕВА<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9202-7451>,  
 Татьяна Н. ЛЕОНОВИЧ<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7832-7279>,  
 Мәншүк С. ЕШНИЯЗОВА<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4359-5676>,  
 Ризвангүл Я. НАМАТОВА<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6142-4937>,  
 Сайра Х. ӘЛІМБАЕВА<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4730-2167>,  
 Ғани К. ТӨЛЕПБЕРГЕНОВ<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9082-8298>,  
 Айжан Ш. КУБЕЕВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4616-724X>

<sup>1</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ,  
 Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

<sup>2</sup>«Артериалдық гипертензия және кардиоваскулярлық алдын алу бойынша мамандар  
 қоғамы» ҚБ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

<sup>3</sup>ШЖҚ «№32 қалалық емхана» МКК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

<sup>4</sup>«Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті» АҚ,  
 Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

<sup>5</sup>ШЖҚ «Қалалық кардиоцентр» МКК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Артериалды гипертензия (АГ) әлемде ең көп таралған аурулардың бірі болып табылады. АГ емдеудегі басты міндет жүрек-қан тамырлары ауруы қаупін, өлім-жітім, жүрек-қан тамыр асқынуларын төмендету болып табылады. АГ терапиясындағы мақсат-қан-тамыр ауруларының қаупіне және патологиясына қарамастан САД/ДАД <140/80 мм мөндеріне қол жеткізу. Антигипертензивті терапия таңдауы артериялық қысымның деңгейі, қосымша аурулардың болуы немесе болмауына және нысана мүшелердің зақымдануына байланысты. Тиімді және ұзақ мерзімді АГ бақылау антигипертензивті препараттардың комбинациясын қолдану кезінде дәлелденген, оның ішінде БКК және АӨФ тежегіштері.

**Зерттеу мақсаты.** АГ бар науқастарда амлодипинмен бірге лизиноприлді пайдалана отырып, тіркелген біріктірілген антигипертензивті терапияның клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау.

**Материал және әдістері.** Зерттеуге 35 жастан 75 жасқа дейінгі эссенциальды АГ II-III дәрежелі (ESH/ESC, 2018) 30 респондент қосылған. Емделушілер а схемасын (лизиноприл 10 мг, амлодипин 5 мг) және б схемасын (лизиноприл 20 мг, амлодипин 10 мг) таңертең бір рет ВиваКор® препаратымен біріктірілген ем түрінде қабылдады. Бақылау кезеңі 3 айды құрады. Қосу кезінде және зерттеу аяқталған кезде барлық респонденттерге ЭхоКГ, артериялық қысымды тәуліктік мониторингілеу, зерттеудің зертханалық-аспаптық әдістерін бағалау жүргізілді.

**Нәтижелері және талқылауы.** Лизиноприлді амлодипинмен біріктірілуі өте жоғары антигипертензивті белсенділікке ие, елеулі кардиопротективті әсерді қамтамасыз етеді және жоғары/өте жоғары жиынтық кардиоваскулярлық қаупі бар АГ науқастарды емдеудің ұзақ мерзімді стратегиясындағы антигипертензивті терапияның ажырамас бөлігі болып табылады.

#### Қорытындылар:

1. АГ науқастарында лизиноприл мен амлодипиннің тіркелген комбинациясын қолдану еркін немесе басқа екі компонентті комбинациялардың орнына оның мақсатты деңгейіне 3 айлық ем ішінде қол жеткізуге болады.

2. Лизиноприл мен амлодипиннің (ВиваКор® препараты) тіркелген комбинациясын қабылдау тиімді және қауіпсіз болып табылады.

3. ВиваКор® препаратын қолдану арқылы емдеу жоғары/өте жоғары қауіпті АГ науқастарында жүректі одан әрі патологиялық ремоделдеуге кедергі жасайды.

4. Амлодипин мен лизиноприлдің үйлесімі метаболизмге бейтарап және пациенттер жақсы көтереді.

**Негізгі сөздер:** артериялық гипертензия, лизиноприл, амлодипин, ВиваКор.

#### SUMMARY

#### THE OPTIMAL COMBINATION OF LYSINOPRIL AND AMLODIPINE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HYPERTENSION

Gulnara A JUNUSBEKOVA<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7452-5625>,  
 Meiramgu K TUNDYBAYEVA<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9202-7451>,  
 Tatyana N LEONOVICH<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7832-7279>,  
 Manshuk S YESHNIYAZOVA<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4359-5676>,  
 Rizvangul Y NAMATOVA<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6142-4937>,  
 Saira H ALIMBAYEVA<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4730-2167>,  
 Gani K TULEPBERGENOV<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9082-8298>,  
 Aizhan S KUBEYEVA<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4616-724X>

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan,

<sup>2</sup>Public Association "Society of Specialists in Arterial Hypertension and Cardiovascular Prevention",  
 Almaty, Republic of Kazakhstan,

<sup>3</sup>City Polyclinic №34, Almaty, Republic of Kazakhstan,

<sup>4</sup>Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Republic of Kazakhstan,

<sup>5</sup>City Cardiological Center, Almaty, Republic of Kazakhstan

Arterial hypertension (AH) remains one of the most common diseases in the world. Reducing cardiovascular risk of mortality from cardiovascular complications is a priority in the treatment of hypertension. Targets of hypertension therapy is to achieve SBP/DBP <140/80 mm Hg. article, regardless of cardiovascular risk and comorbidity. The choice of antihypertensive therapy depends on blood pressure levels, the presence or absence of concomitant diseases, lesion of target organs. Effective and long-lasting control of AH proved by the use of combinations of antihypertensive drugs, including antagonists and ACE inhibitors.

**The purpose of the study.** Evaluation of clinical efficacy and safety of fixed combination antihypertensive therapy using lisinopril combined with amlodipine in patients with hypertension.

**Material and methods.** The study included 30 respondents from essential hypertension II-III degree (ESH/ESC, 2018) aged 35 to 75 years. Patients were treated with the schema a (lisinopril 10 mg, amlodipine 5 mg) and scheme b (lisinopril 20 mg, amlodipine 10 mg) fixed combination therapy with the drug VivaCor® once in the morning. The period of observation was 3 months. At the time of inclusion and at the end of the study all respondents was performed echocardiography, daily monitoring of blood pressure, evaluation of laboratory and instrumental methods of research.

**Results and discussion.** The combination of lisinopril with amlodipine has a fairly high antihypertensive activity, provides a significant cardioprotective effect and is an integral part of antihypertensive therapy in the long-term strategy of administering patients with high hypertensive / very high total cardiovascular risk.

**Conclusions:**

1. The use of a fixed combination of lisinopril and amlodipine in patients with hypertension instead of free or other two-component combinations leads to its target level within 3 months of therapy.
2. Taking a fixed combination of lisinopril and amlodipine is effective and safe.
3. Therapy using the combined drug VivaCor® in patients with high / very high risk of hypertension prevents further pathological remodeling of the heart.
4. The combination of amlodipine and lisinopril is metabolically neutral and well tolerated by patients.

**Keywords:** arterial hypertension, lisinopril, amlodipine, VivaCor.

**For reference:** Junusbekova GA, Tundybayeva MK, Leonovich TN, Yeshniyazova MS, Namatova RY, Alimbayeva SH, Tulepbergenov GK, Kubeyeva AS. The optimal combination of lysinopril and amlodipine for the treatment of patients with hypertension. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;1-2(211-212):31-39. (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-211-212-1-2-31-39

**А** ртериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний, ее распространенность среди взрослого населения составляет 30-45%. Кроме этого, распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет [1]. Предполагается, что к 2025 году число пациентов с АГ увеличится на 15-20% и достигнет почти 1,5 миллиарда жителей земного шара [4]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного РГП на ПХВ «НИИ кардиологии и внутренних болезней», распространенность данной патологии в различных регионах Республики Казахстан составляет от 40 до 45% среди взрослого населения [5]. АГ остается ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (СС) (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек (ХБП)) заболеваний [6]. Известно, что АГ запускает ремоделирование сердца и развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), приводя к субклиническому повреждению органов, которое в итоге клинически проявляется симптомами сердечной недостаточности и, в конечном итоге, ведет к смерти [3]. При этом между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) существует прямая связь. Эта связь начинается с относительно низких значений – 110-115 мм рт. ст. для систолического артериального давления (САД) и 70-75 мм рт. ст. для диа-

столического артериального давления (ДАД) [7]. В связи с этим основной целью лечения артериальной гипертензии (АГ) является снижение сердечно-сосудистого риска, смертности от сердечно-сосудистых осложнений. В Рекомендациях ESH/ESC по лечению АГ (2018) для большинства больных АГ установлен целевой уровень снижения САД <140 мм рт. ст., и при хорошей переносимости терапии рекомендовано снизить уровень САД <130 мм рт. ст. Целевой уровень ДАД <80 мм рт. ст. независимо от СС риска и сопутствующей патологии [6].

Антигипертензивная терапия направлена не только на снижение уровня АД на плечевой артерии, но и должна оказывать благоприятное влияние на центральное АД и артериальную жесткость, препятствовать ремоделированию миокарда, что является важным фактором при выборе оптимальной кардиопротективной комбинации лекарственных препаратов. [2] В состав комбинированной терапии, как правило, включаются препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента АПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА)), в сочетании с диуретиком и/или с блокатором кальциевых каналов (БКК) [8].

Существенным недостатком комбинированной терапии является необходимость приема нескольких препаратов, что значительно снижает приверженность к лечению. В настоящее время на фармацевтическом рынке широко представлены многочисленные фиксированные комбинации препаратов.

Согласно данным метаанализа, опубликованного в 2010 году, больные, использующие фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, достоверно более привержены к терапии по сравнению с пациентами, принимающими соответствующие препараты раздельно (OR 1,2,  $p=0,02$ ). В рандомизированных клинических испытаниях частота назначения двух антигипертензивных препаратов и более также велика: в исследовании SHEP - 45%, MAPHY - 48,5%, ALLHAT - 62%, STOP-Hypertension - 66%, IPPPSH - 70%, INVEST - 84%, LIFE - 92%, COOPE - 93%, а в исследовании VA комбинация потребовалась всем пациентам [11]. Отмечена также тенденция к большей эффективности, более благоприятному спектру побочных эффектов фиксированных комбинаций [9, 11]. В связи с этим рекомендации продолжают поддерживать необходимость сочетанного использования препаратов в одной таблетке.

Опубликованные результаты исследования ACCOMPLISH убедительно демонстрируют не только эффективный и длительный контроль над АД при применении комбинации БКК и ингибиторов АПФ, но и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений АД на фоне этой терапии. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании ALLHAT было продемонстрировано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов более эффективны, чем диуретики, в снижении индекса массы левого желудочка (ЛЖ), измеренного с помощью эхокардиографии [3]. Из фиксированных комбинаций отечественного производства, представленных в настоящее время на фармацевтическом рынке, особого внимания заслуживает комбинация ингибитора АПФ - лизиноприла с БКК - амлодипином – препарат ВиваКор® («Вива Фарм ТОО», Казахстан), который успешно зарекомендовал себя при лечении АД.

Целесообразность совместного применения амлодипина и лизиноприла при АД (в том числе у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), СД и заболеваниями почек) подробно описаны в целом ряде публикаций [10, 12, 13, 14, 15, 21]. В нескольких клинических исследованиях было установлено, что комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом, в виде отдельных таблетированных препаратов и в индивидуально подобранных дозах, оказывает выраженный гипотензивный эффект и отличается хорошей переносимостью у больных АД II и III степени с поражением органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированными клиническими состояниями (АКС), а также уменьшает диастолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с АД и снижает альбуминурию у лиц с СД 2-го типа и диабетической нефропатией [16, 17, 18]. Гипотензивный эффект лизиноприла, а также его органопротективные свойства, были продемонстрированы во многих крупных клинических исследованиях (ALLHAT, STOP-Hypertension 2, SAMPLE, TROPHY и многие другие). Амлодипин также обладает достаточно обширной доказательной базой эффективности, что было отмечено в таких крупных проектах, как ALLHAT, ASCOT, HOT, VALUE и т.д. [21].

В связи с вышеизложенным для оценки клинической эффективности и безопасности фиксированной комбинированной терапии с использованием лизиноприла в сочетании с амлодипином (ВиваКор®, Вива Фарм ТОО, Казах-

стан) у больных АД II и III степени было проведено настоящее исследование.

**Цель исследования** - оценка клинической эффективности и безопасности фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии с использованием лизиноприла в сочетании с амлодипином у больных с АД.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое исследование включены 30 пациентов с эссенциальной АД II-III степени (ESH/ESC, 2018) в возрасте от 35 до 75 лет, не достигших целевого уровня АД на фоне приема АГП в течение не менее 3 месяцев в максимальных терапевтических дозах в сочетании с тремя и более факторами сердечно-сосудистого риска. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. При включении респондентов были исключены больные с симптоматической АД, перенесенным острым инфарктом миокарда или инсультом (менее 6 месяцев), застойной сердечной недостаточностью, тяжёлыми стойкими нарушениями ритма и проводимости, тяжёлой сопутствующей соматической, неврологической и онкологической патологией, с повышенной чувствительностью к препарату, нестабильной стенокардией, острой сердечной недостаточностью, в период беременности или лактации, с наличием окклюзирующих, гемодинамически значимых поражений экстра- и интракраниальных артерий, пороками сердца. Клиническая характеристика включенных в исследование больных АД представлена в таблице 1. За 5 дней до включения в исследование отменялись все принимаемые препараты. В случае существенного подъема АД назначались короткодействующие АП. В исследовании приняли участие 11 респондентов мужского пола, 19 респондентов женского пола. Пациенты, включённые в исследование, принимали: 24 пациента (80%) - схему а (лизиноприл 10 мг, амлодипин 5 мг), 6 пациентов (20%) – схему б (лизиноприл 20 мг, амлодипин 10 мг) в виде фиксированной комбинированной терапии препаратом ВиваКор® однократно утром. При отсутствии снижения САД на 10% и ДАД на 5% от исходного уровня через 2 недели лечения переходили на комбинацию с увеличением дозировки лизиноприла до 20 мг и амлодипина до 10 мг, в целом наблюдение продолжалось 12 недель (3 месяца). В ходе исследования оценивали общее самочувствие, наличие побочных явлений, а также исходно и через 3 месяца от начала приема препарата проводилось клинико-инструментальное обследование.

Эффективность проводимого лечения и безопасность проводимой терапии оценивали через 5-7, 10-14 дней, 4, 8 и 12 недель после начала терапии, регулярно заполнялась карта наблюдения на каждом визите. АД определяли в кабинете врача по методу Короткова после 10 мин отдыха в положении сидя, трижды с интервалом в 1-2 минуты, утром через 24 ч после приема фиксированной комбинации, среднее значение трех измерений принимали за уровень АД на текущем визите. Остальная терапия, назначенная пациенту, оставалась без изменений. Окончательную оценку эффективности и переносимости проводили по завершении 3-месячного периода лечения. Дополнительно фиксировались все побочные эффекты. Эффективность оценивали по четырехбалльной шкале (4 – очень высокая,

3 – высокая, 2 – удовлетворительная и 1 – низкая), переносимость – как хорошую (побочные эффекты легкие или отсутствуют), удовлетворительную (побочные эффекты средней тяжести) или плохую (тяжелые побочные эффекты или досрочное прекращение терапии). В карту вносились результаты анализов - уровни калия, глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности (ХС ЛНП, ХС ЛВП), креатинина, мочевой кислоты, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гемоглобина; СОЭ, данные общего анализа мочи.

У более 45% больных АГ отмечалась клиническая симптоматика в виде головной боли, шума в ушах, нарушения сна, почти у 1/3 больных отмечались одышка, тахикардия, снижение работоспособности, быстрая утомляемость.

Обследование, включавшее суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ) и оценку показателей биохимического анализа крови, производилось в исходном состоянии и через 12 недель терапии.

СМАД проводилось с помощью аппарата «BPLab®» (Россия) с последующей компьютерной обработкой данных. Оценивался стандартный набор показателей циркадианного ритма АД. Интервалы между измерениями АД в период бодрствования составляли 15 минут, в период ночного сна - 30 минут. За период бодрствования произвольно был выбран интервал между 7 и 22 часами, за период ночного сна - между 22 и 7 часами. При исследовании анализировали: среднесуточные САД и ДАД в мм рт. ст. (САД

ср.сут, ДАД ср.сут), среднедневные и средненочные САД и ДАД в мм рт. ст. (САД ср.д, ДАД ср.д и САД ср.н, ДАД ср.н), временной гипертонический индекс (ИВ, %) для САД и ДАД среднедневной и средненочной (ИВ САДд%, ИВ САДн%, ИВ ДАДд%, ИВ ДАДн%), вариабельность дневного и ночного САД, ДАД (Var.САДд, Var.САДн, Var.ДАДд, Var. ДАДн), время гипотонической нагрузки (ИВг САД, ИВг ДАД), величина утреннего подъема (ВУП САД, ВУП ДАД), скорость утреннего подъема АД (СкУП САД, СкУП ДАД) [19].

Комплексное эхокардиографическое обследование проводилось на аппарате «Vivid 7» фирмы General Electric по методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE).

Результаты обрабатывали с помощью стандартного пакета программ STATISTICA 6.0, рассчитывали средние величины, стандартные отклонения, применяли критерий значимости. Различия считали достоверными при  $p < 0,001$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование завершили все 30 пациентов (100%) (19 женщин, 11 мужчин), к концу периода наблюдения 22 пациента (73,3%) принимали схему а (лизиноприл 10 мг, амлодипин 5 мг), 8 пациентов (26,7%) – схему б (лизиноприл 20 мг, амлодипин 10 мг) в виде фиксированной комбинированной терапии (ВиваКор®, Вива Фарм ТОО, Казахстан). Антигипертензивную эффективность лечения оценивали по уровню офисного АД и показателям СМАД, динамика АД после применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина представлена на рисунке 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика включенных в исследование больных АГ

Показатель	Пациенты с АГ, n=30
Возраст (годы), (M±SD)	59,4±1,52
Наследственная отягощенность	21 (70%)
Длит. АГ (годы), (M±SD)	9,5±4,66
Курение (n, %)	16 (53,33%)
САД (мм рт.ст.), (M±SD)	155,7±8,52
ДАД (мм рт.ст.), (M±SD)	100,4±7,44
САД>200 (мм рт.ст.), (n, %)	3 (10%)
ДАД>110 (мм рт.ст.), (n, %)	6 (20%)
ЧСС (уд в мин.), (M±SD)	73,64±10,27
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), (M±SD)	28,3±8,26
Абдоминальное ожирение (ОТ ≥94 см для мужчин, ≥80 см для женщин), (n, %)	20 (66,7%)
ИБС. Стабильная стенокардия ФК II-III (n, %)	22 (73,3%)
Вмешательство на коронарных артериях (n, %)	7 (23,3%)
Мозговой инсульт (n, %)	3 (10%)
Сахарный диабет (n, %)	8 (26,7%)
ХСН I-II ФК по NYHA (n, %)	24 (80%)
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,17±2,41
Общий холестерин крови, ммоль/л	5,28±2,81
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,98±2,12

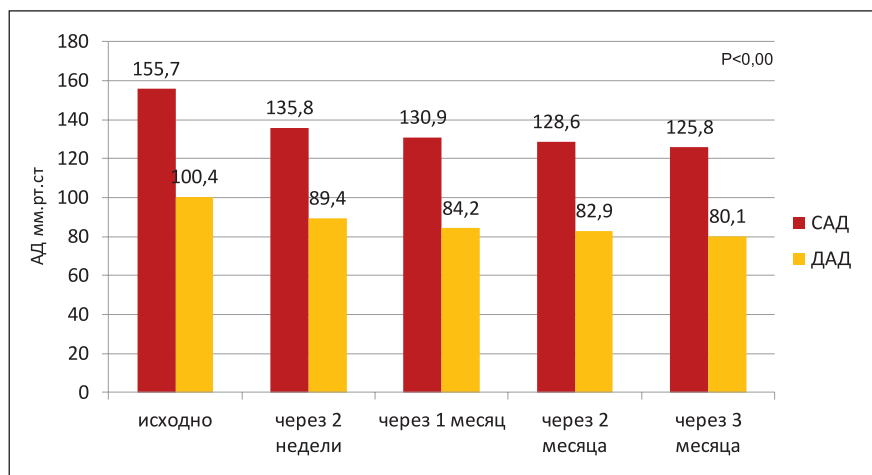


Рисунок 1 - Динамика офисного АД на фоне приема фиксированной комбинации

С исходного  $155,7 \pm 8,52$  мм рт.ст. среднее САД после первых 2 недель терапии снизилось до  $135,8 \pm 10,4$  мм рт.ст., на 5 визите после 3 месяцев терапии - до  $125,8 \pm 9,4$  мм рт.ст. На фоне изучаемой фиксированной двухкомпонентной терапии в составе лизиноприла и амлодипина через 3 месяца отмечено снижение не только клинических САД и ДАД на 19% и 16%, соответственно, от исходного уровня, но и положительная динамика параметров суточного мониторинга АД. Исходно при анализе результатов СМАД выявлено повышение всех показателей, отражающих пресорную нагрузку на АД за сутки, день и ночь, согласно таблице 2. Отмечался высокий уровень вариабельности АД, показателей «нагрузки давлением», что является фактором риска развития ассоциированных клинических состояний. К концу 12-недельной терапии среднесуточные показатели САД и ДАД достигли нормативных значений ( $p < 0,05$ ). Таким образом, на фоне проводимой терапии были достигнуты целевые уровни АД у всех пациентов, включенных в исследование.

Кроме того, в группе наблюдения проводимая терапия привела к достоверному снижению вариабельности среднесуточного САД к концу периода наблюдения, что подчеркивает значимость и эффективность терапии, т.к. вариабельность АД - мощный предиктор крупных сердечно-сосудистых катастроф и часто ассоциируется с повы-

шенной активностью РААС и гиперсимпатикотонией. Таким образом, комбинированная терапия, действуя на ряд патофизиологических механизмов и блокируя ответные реакции, позволяет в оптимальные сроки проявиться органопротекторному эффекту. Одновременно произошло выраженное снижение показателей величины утреннего повышения систолического АД. Вместе с тем динамика такого важного показателя, особенно для больных АГ в сочетании с ассоциированными заболеваниями, как скорость утреннего подъема САД, а также степень гипотонической нагрузки САД, как в дневное время, так и в ночное, пре-

терпела положительную динамику.

Комбинированная терапия оказала положительное действие и на доплеровский спектр трансмитрального диастолического кровотока, о чем свидетельствует повышение величины отношения пиковых скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А) в исследуемой группе.

В таблице 4 представлена динамика основных биохимических показателей на фоне проводимого медикаментозного лечения. За период наблюдения не выявлено достоверных изменений параметров биохимического анализа крови, что говорит о метаболической нейтральности назначенной терапии.

При опросе больных об изменении самочувствия на фоне лечения большинство высказали мнение об улучшении состояния, 25 пациентов (83,3%). Остальные пациенты оценили свое состояние как «без изменений», соответственно 5 пациентов (16,7%).

В целом следует отметить, что больные хорошо перенесли постоянный прием препарата за весь период наблюдения. В нашем исследовании побочные эффекты отмечались крайне редко и ни в одном случае не потребовали отмены препарата. Всего нежелательные явления отмечены у 3 (10%) пациентов, из них у 2 (6,7%) пациентов - отек голеней, у 1 (3,3%) - сухой кашель, серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было.

Таблица 2 - Динамика показателей суточного мониторинга АД у больных АГ на фоне лечения

Показатель	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	P
САД сут, мм рт.ст.	$152,4 \pm 5,31$	$130,5 \pm 3,26$	0,01
ДАД сут, мм рт.ст.	$98,7 \pm 4,2$	$85,4 \pm 3,4$	0,017
ЧСС сут, уд/мин	$74,9 \pm 1,86$	$74,5 \pm 2,08$	0,861
ИБ САД сут, %	$82,7 \pm 4,8$	$57,7 \pm 6,9$	0,004
ИБ ДАД сут, %	$62,2 \pm 6,2$	$42,5 \pm 5,4$	0,037
ВАР САД сут	$13,2 \pm 0,4$	$12,2 \pm 0,2$	0,029
ВАР ДАД сут	$10,15 \pm 0,6$	$9,8 \pm 0,74$	0,715
ВУП САД	$46,84 \pm 3,52$	$36,2 \pm 3,14$	0,025
ВУП ДАД	$33,7 \pm 2,35$	$27,2 \pm 1,8$	0,099
СкУП САД	$32,21 \pm 2,6$	$23,9 \pm 2,13$	0,032

Таблица 3 - Показатели структурно-функционального состояния сердца у больных АГ на фоне гипотензивной терапии

Показатели	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	Р
ТМЖПд (см)	1,27±0,039	1,18±0,035	0,034
ТЗСЛЖд (см)	1,28±0,055	1,1±0,058	0,039
КДР (см)	5,16±0,55	4,99±0,48	0,79
КСР (см)	3,31±0,86	2,92±0,62	0,189
ФВ, %	67,4±1,28	68,5±1,47	0,713
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	126±3,7	118,4±2,6	0,098
Е (см/с)	74,6±3,4	83,5±2,6	<b>0,042</b>
А (см/с)	73,5±2,55	64,1±2,62	<b>0,024</b>
Е/А	1,01±0,031	1,3±0,046	<b>0,032</b>

Таблица 4 - Динамика основных биохимических показателей на фоне проводимого медикаментозного лечения

Показатель	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	р
Креатинин, ммоль/л	72,9±2,3	93,8±2,05	0,439
Билирубин, ммоль/л	14,5±0,5	14±0,45	0,465
Общий холестерин, ммоль/л	5,28±2,81	4,5±0,17	0,07
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,98±2,12	2,74±2,12	0,068
АлТ, Ед/л	28±2,29	27,6±2,41	0,145
АсТ, Ед/л	25,7±2,18	27,5±2,19	0,165
Глюкоза, ммоль/л	5,17±2,41	5,2±0,18	0,845
Калий, ммоль/л	4,3±0,17	4,5±0,05	0,3
Натрий, моль/л	143,3±2,28	140,2±5,71	0,4
Мочевая кислота	292,8±17,48	289,6±12,25	0,4

Далее среди включенных в исследование респондентов был проведен опрос об эффективности принимаемого препарата - фиксированной комбинации (лизиноприл/амлодипин, ВиваКор®, Вива Фарм ТОО, Казахстан), оцененной по четырехбалльной шкале, результаты представлены на рисунке 3.

Таким образом, обобщая известные на сегодняшний день данные, включая проведенное нами исследование, можно

сделать вывод, что комбинация лизиноприла с амлодипином обладает достаточно высокой антигипертензивной активностью, метаболической нейтральностью и кардиопротективным потенциалом и должна рассматриваться как неотъемлемая часть антигипертензивной терапии в долгосрочной стратегии ведения больных АГ с высоким / очень высоким суммарным кардиоваскулярным риском.

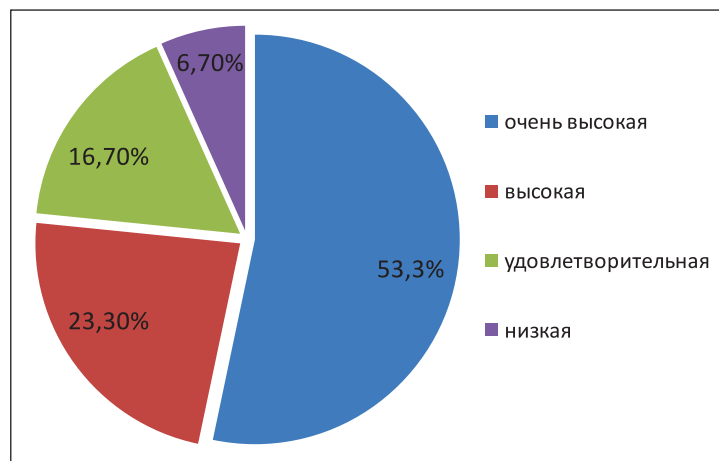


Рисунок 3 – Оценка эффективности проводимой терапии

## ВЫВОДЫ

1. Назначение фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина (ВиваКор®, Вива Фарм ТОО, Казахстан) у больных артериальной гипертензией вместо свободных или других двухкомпонентных фиксированных комбинаций приводит к значительному снижению артериального давления и достижению его целевого уровня в течение 3-месячной терапии, что связано не только с высокой антигипертензивной эффективностью фиксированной терапии, но и с упрощением схемы лечения.

2. Прием фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина (препарат ВиваКор®) является эффективным и безопасным, назначение данного препарата больным АГ с высоким / очень высоким суммарным риском позволяет оказывать модулиру-

ющее действие на суточный профиль артериального давления с отчетливым уменьшением нагрузки избыточным давлением без увеличения частоты гипотонических эпизодов.

3. Терапия с применением комбинированного препарата ВиваКор® больных АГ высокого/очень высокого риска препятствует дальнейшему патологическому ремоделированию сердца.

4. Комбинация амлодипина и лизиноприла метаболически нейтральна и хорошо переносится пациентами.

#### **Прозрачность исследования**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Авторы не получили гонорар за статью.

#### **Вклад авторов**

Джунусбекова Гульнара Алдешовна – разработка дизайна исследования, куриция исследования, обзор литературы, подготовка текста статьи;

Тундыбаева Мейрамгуль Капсиметовна – анализ полученных данных, статистическая обработка данных, фор-

мулирование выводов, комментарии к полученным данным;

Леонovich Татьяна Николаевна – куриция пациентов, обзор литературы, написание текста рукописи;

Ешинязова Манишук Салмырзаевна – отбор пациентов на исследование, куриция респондентов, формирование базы данных;

Наматова Ризвангуль Ярмухаметовна – формирование базы данных, анализ результатов исследования, написание и перевод резюме к статье;

Алимбаева Сайра Хамиджановна – сбор и анализ результатов лабораторно-инструментальных методов исследования, формирование базы данных, обзор публикаций по теме статьи;

Тулпбергенов Гани Кунанбаевич – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Кубеева Айжан Шакармовна – обзор литературы по теме статьи.

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья опубликована при поддержке ОО "Общество специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике"

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1 Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020; с.13.

2 Zaim J., Amira S., Sevala H., Aziz S., Edhem R., Amina V. Effects of Different Antihypertensive Drug Combinations on Blood Pressure and Arterial Stiffness // *Med Arch.* - 2019 Jun. – Vol. 73 (3). – P. 157–162. PMID: PMC6657010. PMID: 31391706. DOI: 10.5455/medarh.2019.73.157-162

3 Kyle J., Suzanne O., Barry R.D., Larisa G.T. Prevention of Heart Failure in Hypertension - Disentangling the Role of Evolving Left Ventricular Hypertrophy and Blood Pressure Lowering: The ALLHAT Study // *J Am Heart Assoc.* - 2019 Apr 16. – Vol. 8 (8). – P. e011961. PMID: PMC6507192. PMID: 30943832. DOI:10.1161/JAHA.119.011961

4 Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet.* – 2005. - No 365. – P. 217–223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)70151-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)70151-3)

5 Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Абдикалиев Н.А., Мусагалиева А.Т., Кошумбаева К.М., Исабекова А.Х., Ахыт Б.А., Акпанова Д.М., Усаева Г.Р. Распространённость факторов риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (по данным эпидемиологического исследования в г. Алматы и Алматинской области) // *Медицина (Алматы).* – 2016. – № 9 (171). – С. 14-18

6 Williams B., Mancia G., Spiering W. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // *J Hypertens.* – 2018. – Vol. 36 (10). – P. 1953–2041. PMID: 30234752. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940

7 Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. [от имени экспертов]. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // *Системные гипертензии.* – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179

8 Sever P.S., Messerli F.H. Hypertension management 2011: optimal combination therapy // *European Heart Journal.* - October 2011. – Vol. 32(20). – P. 2499–2506. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehrl177>

9 Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Antihypertensive Agents,

#### **REFERENCES**

1 Kobalava J D, Conradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV. Arterial hypertension in adults. *Clinical recommendations.* 2020; p. 13

2 Zaim J, Amira S, Sevala H, Aziz S, Edhem R, Amina V. Effects of Different Antihypertensive Drug Combinations on Blood Pressure and Arterial Stiffness. *Med Arch.* 2019 Jun;73(3):157–162. PMID: PMC6657010. PMID: 31391706. DOI: 10.5455/medarh.2019.73.157-162

3 Kyle J, Suzanne O, Barry R. D, Larisa G. T, Prevention of Heart Failure in Hypertension - Disentangling the Role of Evolving Left Ventricular Hypertrophy and Blood Pressure Lowering: The ALLHAT Study. *J Am Heart Assoc.* 2019 Apr 16;8(8):e011961. PMID: PMC6507192. PMID: 30943832. DOI: 10.1161/JAHA.119.011961

4 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)70151-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)70151-3)

5 Berkinbaev SF, Junusbekova GA, Abdikaliev NA, Musagalieva AT, Koshumbaeva KM, Isabekova AKh, Akhyt BA, Akpanova DM, Usaeva GR. The prevalence of risk factors for major cardiovascular diseases (according to an epidemiological study in Almaty and the Almaty region). *Meditisine (Almaty) = Medicine (Almaty).* 2016;9(171):14-18. (In Russ.)

6 Williams B, Mancia G, Spiering W, 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953–2041. PMID: 30234752. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940

7 Chazova IE, Zhernakova YuV. [on behalf of experts]. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic hypertension.* 2019;16(1):6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179

8 Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *European Heart Journal.* October 2011;32(20):2499–2506. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehrl177>

9 Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Antihypertensive Agents, Compliance Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed – Dose Combinations of Antihypertensive Agents. *A Meta – Analysis Hypertension.* 2010;55:399-407. PMID: 20026768. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816



Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents // A Meta-Analysis Hypertension. – 2010. – No 55. – P. 399–407. PMID:20026768. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816

10 Кательническая Л.И., Хаишева Л.А. От короткодействующего нифедипина к амлодипину и фиксированным комбинациям. Проблема в свете современных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 2. – С. 76–80. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2008-4-2-76-80>

11 Подзолков В.И., Брагана А.Е., Осадчий К.К., Фиксированная комбинация лизиноприл + амлодипин + розувастатин: перспективы применения у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей дислипидемией // Терапевтический архив. – 2017. – № 2. – С. 134. PMID: 29411773. DOI: 10.17116/terarkh20178912133-140

12 Гридина С.А., Поветкин С.В. Сравнительная оценка влияния свободных и фиксированных комбинаций гипотензивных средств на качество жизни больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиология. – 2016 Март. – Т. 56, № 3. – С. 25-29. PMID: 28294885. DOI: 10.18565/cardio.2016.3.25-29

13 Семенова А.Е., Сергиенко И.В. Лизиноприл, амлодипин, розувастатин – новая фиксированная комбинация в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 10. – С. 73–79. DOI: 10.18087/cardio.2017.10.10044

14 Yousefpour A, Modarress H, Goharpey F, Amjad-Iranagh S. Combination of anti-hypertensive drugs: a molecular dynamics simulation study // J Mol Model. – 2017 May. – Vol. 23 (5). – P. 158. DOI: 10.1007/s00894-017-3333-9. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28397088. DOI: 10.1007/s00894-017-3333-9

15 Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченев И.И., Фомина В.М. Артериальная гипертензия в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. Часть 2. Антигипертензивные и органопротективные эффекты фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у больных с артериальной гипертензией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 841-850. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-841-850

16 Arslanagic A., Bajraktarevic A. The effect of lisinopril and amlodipine treatment on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients // Med Arh (Bosnia and Herzegovina). – 2006. – Vol. 60 (6 Suppl. 2). – P. 71–73. PMID: 18172987. [Indexed for MEDLINE]

17 Cappuccio F.P., Markandu N.D., Singer D.R., MacGregor G.A. Amlodipine and lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response // J Hypertens. – 1993 Aug. – Vol. 11 (8). – P. 839–847. PMID: 8228208. DOI: 10.1097/00004872-199308000-00011

18 Naidu M.U., Usha P.R., Rao T.R., Shobha J.C. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension // Postgrad Med J. – 2000 Jun. – Vol. 76 (896). – P. 350–353. PMID: 10824049 PMC1741615. DOI: 10.1136/pmj.76.896.350

19 Рогоза А.Н., Агалцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. – Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005. – 64 с.

20 Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R. et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States // JAMA. – 2003. – Vol. 289 (18). – P. 2363-2369. PMID: 12746359 DOI: 10.1001/jama.289.18.2363

21 Напалков Д.А., Соколова А.А. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца: современные подходы // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т.13, № 6. – С. 851-855. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-851-855

10 Katelnitskaya LI, Khaisheva LA. From short-acting nifedipine to amlodipine and fixed combinations. The problem is in the light of current recommendations for the treatment of hypertension. *Ratsionalnaia farmakoterapiia v kardiologii*. 2008;2:76–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2008-4-2-76-80>

11 Podzolgov VI, Bragana AE, Osadchy KK. Fixed combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin: prospects for use in patients with arterial hypertension and concomitant dyslipidemia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;12:134. (In Russ.). PMID: 29411773. DOI: 10.17116/terarkh20178912133-140

12 Gridina SA, Povetkin SV. Comparative Assessment of Effects of Free and Fixed Combinations of Hypotensive Drugs on Quality of Life of Patients With Arterial Hypertension of High and Very High Risk. *Kardiologiya = Cardiology*. 2016 Mar;56(3):25-29. (In Russ.). PMID: 28294885. DOI: 10.18565/cardio.2016.3.25-29

13 Semenova AE, Sergienko IV. Lisinopril, amlodipine, rosuvastatin - a new fixed combination in the fight against cardiovascular diseases. *Kardiologiya = Cardiology*. 2017;57(10): 73–79. (In Russ.). DOI: 10.18087 / cardio.2017.10.10044

14 Yousefpour A, Modarress H, Goharpey F, Amjad-Iranagh S. Combination of anti-hypertensive drugs: a molecular dynamics simulation study. *J Mol Model*. 2017 May;23(5):58. DOI: 10.1007 / s00894-017-3333-9. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28397088

15 Ostroumova OD, Kochetkov AI, Kopchenov II, Fomina VM. Arterial hypertension in combination with overweight and obesity. Possibilities of a combination of amlodipine and lisinopril. Part 2. Antihypertensive and organoprotective effects of a fixed combination of amlodipine / lisinopril in patients with arterial hypertension in combination with overweight and obesity. *Ratsionalnaia farmakoterapiia v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(6):841-850. (In Russ.) DOI: 10.20996 / 1819-6446-2017-13-6-841-850

16 Arslanagic A, Bajraktarevic A. The effect of lisinopril and amlodipine treatment on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Med Arh (Bosnia and Herzegovina)*. 2006;60(6 Suppl. 2):71–73. PMID: 18172987. [Indexed for MEDLINE]

17 Cappuccio FP, Markandu ND, Singer DR, MacGregor GA. Amlodipine and lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response. *J Hypertens*. 1993 Aug;11(8):839–847. PMID: 8228208. DOI: 10.1097/00004872-199308000-00011

18 Naidu MU, Usha PR, Rao TR, Shobha JC. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension. *Postgrad Med J*. 2000 Jun;76(896):350–353. PMID: 10824049 PMC1741615. DOI: 10.1136 / pmj.76.896.350

19 Rogoza AN, Agaltsov MV, Sergeeva MV. Daily monitoring of blood pressure: options for medical opinions and comments. – Nizhny Novgorod: DECOM, 2005. 64 p.

20 Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289(18):2363-2369. PMID: 12746359. DOI: 10.1001/jama.289.18.2363

21 Napalkov DA, Sokolova AA. Features of management of patients with arterial hypertension in combination with coronary heart disease: modern approaches. *Ratsionalnaia farmakoterapiia v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(6):851-855. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-851-855