

История комбинированной защиты: 25 лет применения в клинической практике комбинированного препарата, содержащего амлодипин и бисопролол

С.Р. Гиляревский^{1,2}, М.В. Голшмид¹, Н.Г. Бенделиани³, И.М. Кузьмина⁴

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва, Россия;

⁴ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

sgilarevsky@rambler.ru

Аннотация

В статье обсуждается роль комбинированного препарата Конкор АМ, содержащего амлодипин и бисопролол, который в течение 25 лет применяется в клинической практике для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Приводятся данные о преимуществах использования Конкора АМ при лечении пациентов с артериальной гипертензией и коронарной болезнью сердца. Обсуждаются доказательные факты, свидетельствующие о преимуществах использования такого комбинированного препарата по сравнению с сочетанным применением амлодипина и бисопролола в виде так называемой свободной комбинации, в том числе и результаты недавно завершённого рандомизированного клинического исследования по сравнительной оценке приема Конкора АМ и монотерапии ирбесартаном в качестве начальной тактики антигипертензивной терапии. Рассматривается роль каждого из компонентов препарата Конкор АМ в современной терапии пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: амлодипин, бисопролол, комбинированная терапия, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г., Кузьмина И.М. История комбинированной защиты: 25 лет применения в клинической практике комбинированного препарата, содержащего амлодипин и бисопролол. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 22–28. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00131

History of combined protection: 25 years of using the fixed-dose combination of amlodipine and bisoprolol in clinical practice

Sergey R. Gilyarevsky^{1,2}, Maria V. Golshmid¹, Nana G. Bendeliani³, Irina M. Kuzmina⁴

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

² National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

³ Bakulev National Medical Research Center of Coronary and Vascular Surgery, Moscow, Russia;

⁴ Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

sgilarevsky@rambler.ru

Abstract

The paper discusses the role of Concor AM, the fixed-dose combination of amlodipine and bisoprolol, which has been used in clinical practice for treatment of patients with cardiovascular diseases for 25 years. The data are provided on the benefits of using Concor AM in treatment of patients with arterial hypertension and coronary artery disease. Evidence is discussed that illustrated the advantages of using such fixed-dose combination compared to the combination use of amlodipine and bisoprolol in the form of the so-called free combination. The evidence also includes the results of the recently completed randomized clinical trial that involved comparative analysis of the use of Concor AM and irbesartan monotherapy as part of the initial strategy for antihypertensive therapy. The role of each component of Concor AM in modern therapy for patients with cardiovascular diseases is considered.

Key words: amlodipine, bisoprolol, combination therapy, arterial hypertension.

For citation: Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Bendeliani N.G., Kuzmina I.M. History of combined protection: 25 years of using the fixed-dose combination of amlodipine and bisoprolol in clinical practice. Clinical review for general practice. 2022; 3: 22–28. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00131

Комбинированный антигипертензивный препарат, включающий антагонист кальция (АК) амлодипин и β-блокатор бисопролол, был внедрен в клиническую практику 25 лет назад за несколько лет до опубликования первого варианта европейских рекомендаций по тактике лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1], в котором указывалось на целесообразность использования комбинированной терапии в ка-

честве начальной терапии. Прежде чем приступить к подробному обсуждению показаний к применению комбинированного препарата, содержащего амлодипин и бисопролол, а также к предоставлению данных о преимуществах его использования, остановимся на роли каждого из компонентов такого комбинированного препарата в современном лечении пациентов с АГ, в том числе при наличии сопутствующих АГ сердечно-

сосудистых заболеваний (ССЗ). И начать следует с напоминания о месте β -блокаторов, так как их роль в лечении АГ за последние годы изменилась в большей степени, чем других антигипертензивных средств.

Роль β -блокаторов в современном лечении артериальной гипертензии

В первом варианте европейских рекомендаций 2003 г. было отражено мнение экспертов об обоснованности комбинации β -блокаторов с диуретиками, АК и α -блокаторами. В последующем накопилась доказательная информация о том, что применение β -блокаторов в качестве антигипертензивных средств менее эффективно для снижения риска развития осложнений ССЗ по сравнению с препаратами, относящимися к другим классам [2, 3]. В последнем варианте европейских рекомендаций по тактике лечения пациентов с АГ 2018 г. указано, что применение β -блокаторов в составе антигипертензивной терапии показано при наличии таких сопутствующих показаний, как стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (СНснФВ) левого желудочка, а также при необходимости снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) [4]. Изменилось отношение и к использованию β -блокаторов в составе комбинированной терапии. Так, в европейских рекомендациях 2007 г. была указана только одна рациональная комбинация, включающая β -блокатор: β -блокатор и дигидропиридиновый АК [5]. Следует, однако, отметить, что в рекомендациях 2018 г. указано, что поскольку β -блокаторы целесообразно применять у пациентов с АГ при наличии дополнительных показаний, их прием можно сочетать с любыми из рекомендуемых препаратов, относящихся к определенному классу [4].

Несмотря на некоторые ограничения показаний к применению β -блокаторов в соответствии с современными рекомендациями, у многих пациентов их использование остается необходимым компонентом антигипертензивной терапии, подбор которой должен проводиться с учетом индивидуальных характеристик пациентов. Подтверждением такого мнения может быть опубликование в июне 2022 г. в журнале *Hypertension* статьи G. Mancía и соавт. [6]. В статье обсуждается важная роль β -блокаторов в современном лечении АГ, несмотря на то, что в некоторых клинических рекомендациях препараты, относящиеся к такому классу, перестали относить к антигипертензивным препаратам первого ряда [7]. По мнению G. Mancía и соавт. [6], такое место β -блокаторов не соответствует имеющимся доказательным данным об эффективном снижении артериального давления (АД) за счет применения препаратов, относящихся к такому классу, которое сопоставимо с таковым при применении препаратов, относящихся к другим классам, а также данными о снижении риска развития осложнений ССЗ при приеме β -блокаторов по сравнению с плацебо. Опасения по поводу увеличения риска развития депрессии или эректильной дисфункции за счет приема β -блокатора были явно преуве-

личены. Более того, оказалось, что их применение при хронической обструктивной болезни легких или заболевании периферических артерий, т.е. заболеваниях, ранее считавшихся противопоказанием к применению β -блокаторов, оказывает благоприятные эффекты. Кроме того, авторы статьи напоминают [6], что как на ранних, так и на поздних стадиях АГ во многих случаях имеется активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, что с патофизиологической точки зрения делает обоснованным применение β -блокаторов для лечения АГ.

Помимо необходимости применения β -блокаторов при таких сопутствующих заболеваниях, как сердечная недостаточность (СН), коронарная болезнь сердца и аритмии, G. Mancía и соавт. [6] напоминают о большом числе других показаний к приему β -блокаторов, в частности, таких как чрезмерная ответная реакция АД на физическую нагрузку, гиперкинетический синдром, синдром ортостатической постуральной тахикардии (как недавно стало известно, может быть следствием перенесенной инфекции COVID-19), ортостатическая артериальная гипотония, синдром обструктивного апноэ во время сна, заболевание периферических артерий с перемежающейся хромотой, портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода при циррозе печени и кровотечение из таких вен. Авторы также выделяют большую группу других заболеваний, при которых может быть обоснованным применение β -блокаторов, например, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипертиреоз, тиреоидит, болезнь Грейвса (аутоиммунный тиреоидит), гиперпаратиреоз при уремии, мигрень, эссенциальный тремор, глаукома, тревога и тревожные расстройства, некоторые психические заболевания (например, посттравматический синдром) [6].

Применение бисопролола и амлодипина при устойчивой к лечению артериальной гипертензии

Место комбинированного препарата, содержащего амлодипин и бисопролол, определяется имеющимися научными данными. В ходе выполнения перекрестного рандомизированного клинического исследования (РКИ) PATHWAY-2 [8], включавшего 335 пациентов с устойчивой к лечению АГ (АД более 140 мм рт. ст., несмотря на прием в течение не менее 3 мес антигипертензивных препаратов, относящихся к III классу, включая АК, блокатор ренин-ангиотензиновой системы и тиазидный диуретик в полных дозах). Пациентов распределяли в группы начального приема спиронолактона, доксазозина, бисопролола или плацебо в течение 12 нед. Каждый из исследуемых препаратов применялся у 230 пациентов. Наиболее выраженное снижение АД достигалось при применении спиронолактона (в среднем на 12,8 мм рт. ст.), но прием бисопролола и доксазозина также приводил к снижению систолического АД (САД) по сравнению с его исходным уровнем. В частности, снижение САД при приеме бисопролола

достигало 8,3 мм рт. ст., что, по мнению экспертов [4], может быть основанием рекомендовать добавление бисопролола при устойчивой к лечению АГ, особенно в тех случаях, когда применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов спиронолактона или эплеренона становится недостаточно безопасным (при расчетной скорости клубочковой фильтрации 45 мл/мин или менее и при концентрации калия в крови более 4,5 ммоль/л).

Оптимальные компоненты комбинированного препарата, содержащего антагонист кальция и β -блокатор

Бисопролол представляет собой высокоселективный β_1 -блокатор, не имеющий какой-либо внутренней симпатомиметической активности. Фармакологические свойства бисопролола определяются в основном его высокой β_1 -селективностью, что определяет большое число клинических преимуществ по сравнению с неселективными β -блокаторами по влиянию на органы дыхания, гемодинамику и метаболические показатели. Несмотря на то что эффективность применения бисопролола для лечения пациентов с АГ специально не изучалась в крупных РКИ, имеются подтверждения улучшения прогноза за счет приема бисопролола у пациентов с СНснФВ в ходе выполнения исследования SIBIS II со снижением смертности по сравнению с применением плацебо на 34% [9]. Более того, результаты исследования SIBIS-ELD свидетельствовали о сходной переносимости применения бисопролола и карведилола, но прием бисопролола сопровождался менее выраженным влиянием на симптомы заболевания легких и показатель форсированного объема выдоха за 1-ю секунду [10].

Обсуждать роль амлодипина в составе современной антигипертензивной терапии, по-видимому, излишне, так как имеется большое число доказательной информации, подтверждающей положительное влияние его применения на прогноз пациентов с АГ. Наиболее известными источниками такой информации стали результаты исследований ASCOT-BPLA [2] и ACCOMPLISH [11].

Обоснованностью более широкого использования амлодипина для лечения АГ могут быть также данные об уменьшении вариабельности АД за счет его применения.

Имеется много данных о сильной связи вариабельности АД, по данным измерения АД при посещении медицинского учреждения в разные дни (так называемая межвизитная вариабельность – МВВ САД), и риском развития неблагоприятных клинических исходов и прогрессирования атеросклероза, в том числе коронарных артерий [12, 13], а также развитием деменции [14]. Недавно были опубликованы результаты анализа данных известного наблюдательного исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), которые свидетельствовали о том, что независимо от наличия АГ даже при нормальных уровнях АД сохраняется статистиче-

ски значимая связь между вариабельностью АД и риском развития тяжелых осложнений ССЗ [15].

Результаты недавно выполненного анализа данных об участниках исследования SPRINT, ключевого РКИ по оценке эффективности более интенсивного режима антигипертензивной терапии по сравнению со стандартным, свидетельствовали о том, что только прием дигидропиридиновых АК (в 95% случаев амлодипина) сопровождался статистически значимым снижением МВВ САД. Прием препаратов, относящихся к другим классам, не сопровождался снижением МВВ САД, а применение некоторых даже было связано с увеличением МВВ [16].

Потребность в дополнительном снижении артериального давления у пациентов с сердечной недостаточностью и возможная роль Конкора АМ

АГ относится к одному из наиболее распространенных факторов риска развития СН [17]. По данным эпидемиологических исследований, у 25–70% пациентов с СН имеется указание на АГ в анамнезе [18]. В целом в соответствии с клиническими рекомендациями как по тактике лечения СН, так и АГ у пациентов с СНснФВ и АГ считается обоснованным начало антигипертензивной терапии при уровне АД более 140/80 мм рт. ст. [4]. Снижение АД должно достигаться преимущественно за счет увеличения доз препаратов, относящихся к базовой терапии СН. Несмотря на рекомендацию избегать при СН снижения АД до уровня менее 120/70 мм рт. ст., при достижении более низких уровней за счет базовой терапии допускается ее продолжение при хорошей переносимости. Неопределенность по поводу целевых уровней АД у пациентов с СН в современных клинических рекомендациях [4, 19] обусловлена наличием большого числа данных, полученных в наблюдательных исследованиях, которые свидетельствовали о J-образной зависимости между уровнем АД и риском развития неблагоприятных исходов при СН [20, 21]. Следует, однако, отметить, что многие эксперты предполагают, что в данном случае может быть обратная причинно-следственная связь и более низкие цифры АД прежде всего отражают более выраженное снижение сократительной способности миокарда и тяжесть СН, а не ухудшение прогноза за счет более низких уровней АД [4, 22].

В то же время в клинической практике у большого числа пациентов с СН сохраняется повышенный уровень АД даже при применении базовой терапии. Так, по данным исследования современной когорты пациентов с СН (n=1423) с использованием информации об участниках одномоментного исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), частота повышенного уровня АД (более 130 мм рт. ст.) достигала 40% [23]. В большинстве случаев, как указывалось ранее, достичь целевого уровня АД у таких пациентов можно за счет оптимизации базовой терапии. Однако в ходе выполнения исследования, выполненного в Да-

нии, были получены данные о том, что у пациентов с СН и сниженной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка в 10 и 14% случаев соответственно уровень систолического АД превышает 140 мм рт. ст., несмотря на применение оптимальной базовой терапии для лечения СН. Очевидно, что в такой подгруппе пациентов добавление к терапии амлодипина в составе комбинированного препарата Конкор АМ позволило бы увеличить долю пациентов, у которых достигаются целевые уровни АД в отсутствие увеличения числа лекарственных препаратов. Следует напомнить, что применение амлодипина при необходимости можно использовать в качестве антигипертензивного препарата, так как в ходе выполнения исследования PRAISE-2 (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2) такое применение амлодипина хотя и не приводило к улучшению прогноза пациентов с СНснФВ ишемической природы, но было безопасным [24].

Данные об эффективности применения Конкора АМ в клинической практике

Имеются данные о том, что назначение амлодипина и бисопролола в виде комбинированного препарата с постоянными дозами или так называемой фиксированной комбинации приводит к повышению приверженности терапии и даже позволяет в целом сократить расходы на лечение пациентов с АГ [25]. Однако до последнего времени была лишь ограниченная информация об эффективности применения Конкора АМ в качестве терапии у пациентов с неэффективностью монотерапии каждым из препаратов, включенных в Конкор АМ.

В ходе выполнения анализа опубликованных результатов клинических исследований Конкора АМ, U. Hostalek-Gottwald и Z. Gaciong [26] установили два источника доказательной информации об эффектах его применения, которые имеют достаточно высокий методологический уровень. Одним из таких источников стало крупное проспективное обсервационное исследование, выполненное в 6 странах Европы [27]. В него были включены 12 424 пациента с АГ, которые до перевода на комбинированный препарат, содержащий определенные дозы бисопролола и амлодипина, в течение 4 нед применяли сочетанную терапию такими препаратами в виде отдельных таблеток (т.е. в виде так называемой свободной комбинации). Продолжительность наблюдения за пациентами достигала 6 мес. Приверженность терапии оценивали в процентах с помощью метода подсчета таблеток [(число принятых таблеток / число назначенных таблеток)×100]. Приверженность терапии считали отличной, хорошей, умеренной и плохой приверженностью, если она составляла более 90, 76–90, 50–75 и менее 50% соответственно. Через 6 мес после начала терапии приверженность была хорошей или отличной у 99% участников исследования. Следует отметить, что повышение приверженности сопровождалось более эффективным снижением АД: через 6 мес средний уровень САД снижался со 147,6 до 131,2 мм рт. ст. и средний уровень диастолического ар-

териального давления (ДАД) с 88,3 до 78,9 мм рт. ст., т.е. снижение САД и ДАД достигало 16,5 и 9,5 мм рт. ст. соответственно [27]. До включения в исследование примерно у 30% пациентов не достигался целевой уровень АД, а после 6 мес приема фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола только у 1% пациентов не достигался рекомендуемый уровень АД. Такой эффект, вероятно, был обусловлен в первую очередь повышением приверженности терапии. Кроме того, снижение ЧСС в среднем происходило с 75,8 до 68,4 уд/мин в течение 6 мес лечения.

Такие результаты подтверждают ранее полученные данные о существенном увеличении в 2,2 раза приверженности терапии после перевода пациентов с приема бисопролола и амлодипина в виде отдельных таблеток на прием фиксированной комбинации, содержащей оба препарата [28]. Кроме того, 90% участников исследования указали, что предпочитают фиксированную комбинацию препаратов по сравнению с их свободной комбинацией [27].

Число нежелательных явлений (НЯ), которые развивались в ходе выполнения исследования, составило 101 случай, но только 8 из них были тяжелыми (в 6 случаях НЯ были связаны с исследуемым препаратом). Более того, частота прекращения приема фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола составляла только 0,07% [27]. Такие результаты сходны с данными других исследований такого комбинированного препарата, которые в большинстве случаев отмечались менее чем у 1% пациентов [29, 30] в отсутствие патологических изменений лабораторных показателей [30, 31], что подтверждает безопасность и хорошую переносимость применения фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола.

Вторым исследованием по оценке эффектов комбинированного препарата с фиксированными комбинациями с высоким методологическим уровнем было недавно завершённое многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование AMCOR [26, 32]. В него были включены 367 пациентов с недостаточно эффективной терапией АГ, несмотря на прием амлодипина по 5 мг/сут. Пациентов распределяли в группу приема 1 раз в сутки комбинированного препарата, содержащего 5 мг амлодипина и 5 мг бисопролола (n=181), и группу приема амлодипина по 5 мг/сут в сочетании с плацебо (n=186) в течение 8 нед. Цель исследования состояла в проверке гипотезы о преимуществе приема комбинированного препарата, содержащего амлодипин и бисопролол, по сравнению с монотерапией амлодипином. Результаты исследования оценивали по основному показателю различий между группами – уровню изменения САД в течение 8 нед, а также по дополнительным показателям различий: уровню САД после 4 нед терапии и уровню ДАД через 4 и 8 нед терапии, а также по доли пациентов, у которых достигается целевой уровень АД через 4 и 8 нед терапии, и частоте и тяжести НЯ в каждой группе.

После 4 и 8 нед терапии были отмечены статистически значимые различия ($p < 0,0001$) между группами по уровню САД и ДАД. Через 4 и 8 нед различие между группами по уровню САД достигало $7,2 \pm 12,7$ и $6,1 \pm 12,9$ мм рт. ст. соответственно, а по уровню ДАД $3,95 \pm 8,85$ и $3,84 \pm 9,46$ мм рт. ст. соответственно. Во всех случаях в группе применения комбинированного препарата были преимущества по сравнению с группой монотерапии амлодипином. Через 8 нед в группе комбинированного препарата и группе монотерапии частота достижения целевого уровня САД достигала 69 и 45% соответственно. В ходе выполнения исследования не было отмечено смертельных исходов или случаев развития тяжелых НЯ.

В группе комбинированного препарата по сравнению с группой монотерапии через 4 и 8 нед от начала терапии отмечалось также статистически значимое снижение ЧСС на $7,2 \pm 9,8$ и $6,3 \pm 9,3$ уд/мин соответственно (в обоих случаях $p < 0,0001$). Такое снижение ЧСС особенно важно для пациентов со стабильным течением стенокардии, которая нередко сочетается с АГ. Очевидно, что сочетание β -блокатора, который эффективно снижает ЧСС, и дигидропиридинового АК в настоящее время составляет базовую терапию для лечения пациентов со стенокардией независимо от наличия или отсутствия стенозирующего атеросклероза коронарных артерий [33]. В то же время в клинической практике качество лечения пациентов со стенокардией, которое направлено на уменьшение клинических проявлений ишемии миокарда, во многих случаях далеко от оптимального. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты обсервационного исследования BRIDGE 2, недавно выполненного в Италии, Германии, Испании и Соединенном Королевстве [34]. В исследование были включены 268 пациентов со стабильным течением стенокардии (средний возраст 61 год; 30% женщины). Результаты анкетирования пациентов с помощью стандартизованного опросника свидетельствовали о том, что, несмотря на применение противоишемической терапии, боли в грудной клетке сохранялись у 74,6% пациентов, а у 40% пациентов стенокардия существенно влияла на их качество жизни, в том числе и на выполнение профессиональных обязанностей [34]. Такие данные указывают как на неоптимальную тактику ведения пациентов в целом, включая неоптимальную оценку тяжести стенокардии, так и на недостаточно эффективную терапию.

Слабовыраженные или умеренные НЯ в группе комбинированного препарата и группе монотерапии амлодипином отмечались у 23 и 22 пациентов соответственно. Частота прекращения приема исследуемого препарата в группе комбинированного препарата была низкой и составляла 3,9%.

Следует напомнить, что Конкор АМ доступен в виде препаратов, содержащих разные постоянные дозы бисопролола и амлодипина (5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг и 10/10 мг), что позволяет у широкого круга пациентов подобрать оптимальные дозы.

Эффективность применения «полипилюли» для лечения артериальной гипертензии, в которую включены бисопролол и амлодипин

Учитывая интерес к применению комбинированных антигипертензивных препаратов, можно предполагать появление новых данных об эффективности использования комбинированных препаратов, в состав которых включен бисопролол и амлодипин.

Недавно были опубликованы результаты исследования III фазы QUARTET (Quadruple ultra-low-dose treatment for hypertension) [35], цель которого состояла в проверке гипотезы о том, что у взрослых пациентов – жителей Австралии с нелеченой АГ или сохранением повышенного АД, несмотря на монотерапию антигипертензивным препаратом, начальная терапия с использованием комбинированного препарата, содержащего очень небольшие дозы 4 антигипертензивных препаратов (ирбесартан 37,5 мг, амлодипин 1,25 мг, индапамид 0,625 мг и бисопролол 2,5 мг), будет более эффективна по сравнению с монотерапией с использованием ирбесартана по 150 мг/сут. В случае отсутствия достаточного эффекта в обеих группах допускалось дополнительное назначение амлодипина по 5 мг/сут. В исследование был включен 591 пациент (средний возраст 59 ± 12 лет; 40% женщины): 300 пациентов – в группу «квадропилюли»; 291 пациент – в группу монотерапии ирбесартаном. Через 12 нед терапии в группе «квадропилюли» по сравнению с группой монотерапии уровень САД был ниже на 6,6 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и чаще достигался целевой уровень АД (у 76 и 58% пациентов соответственно; относительный риск 1,30 при 95% доверительном интервале от 1,15 до 1,47; $p < 0,0001$). Группы не различались статистически значимо по частоте прекращения исследуемого препарата, которое было связано с его применением (в группе «квадропилюли» и в группе монотерапии такая частота составляла 4,0 и 2,4% соответственно; $p = 0,27$), а частота развития тяжелых НЯ в целом была небольшой и через 12 нед терапии составляла 3 и 1% соответственно. Таким образом, начальная терапия с использованием комбинированного 4-компонентного препарата, содержащего, кроме блокатора рецепторов ангиотензина II и диуретика, также амлодипин и бисопролол, была эффективнее монотерапии блокатором рецепторов ангиотензина II.

Заключение

Таким образом, очевидно, что наличие в клинической практике в течение 25 лет комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы амлодипина и бисопролола, существенно расширяет возможности лечения широкого круга пациентов с АГ, в том числе имеющих сопутствующие заболевания, при которых необходимо применение β -блокаторов, в частности такие заболевания, как коронарная болезнь сердца, хроническая СН и аритмии, при которых необходимо снижать частоту ритма желудочков. Применение Конкора АМ может быть показано для лечения пациентов с устойчи-

вой к лечению АГ, особенно в случае ограничений применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Продолжительность периода, в течение которого Конкор АМ используется в клинической практике, которая составляет четверть века, подтверждает потребность в такой фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола, позволяя не только эффективно решать определенные клинические проблемы, но и обеспечи-

вать повышение приверженности терапии. Наконец, к преимуществам Конкора АМ следует отнести и подтверждение эффективности и безопасности его применения в ходе выполнения не только обсервационных исследований, но и двойного слепого РКИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (6): 1011–53. DOI: 10.1097/00004872-200306000-00001
2. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311): 995–1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3
4. Williams B, Mancia G, Spiering W et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–04. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25 (9): 1751–62. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f0580f
6. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R et al. Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension* 2022; 79 (6): 1153–66. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19020
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71 (6): e13–e115. DOI: 10.1161/HYP.000000000000065
8. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386 (10008): 2059–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)0002
9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9146): 9–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)11181-9
10. Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S et al; CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13 (6): 670–80. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr020
11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2417–28. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182
12. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375 (9718): 895–905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X
13. Clark D 3rd, Nicholls SJ, St John J et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Coronary Atheroma Progression, and Clinical Outcomes. *JAMA Cardiol* 2019; 4 (5): 437–43. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.0751
14. Yoo JE, Shin DW, Han K et al. Blood Pressure Variability and the Risk of Dementia: A Nationwide Cohort Study. *Hypertension* 2020; 75 (4): 982–90. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14033
15. Liu M., Chen X, Zhang S et al. Assessment of Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in Adults With Optimal Blood Pressure: A New Player in the Evaluation of Residual Cardiovascular Risk? *J Am Heart Assoc* 2022; 11 (9): e022716. DOI: 10.1161/JAHA.121.022716
16. de Havenon A, Petersen N, Wolcott Z et al. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers on blood pressure variability in the SPRINT trial: a treatment effects approach. *J Hypertens* 2022; 40 (3): 462–9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003033
17. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390 (10100): 1345–422. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8
18. Komajda M, Follath F, Swedberg K et al; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; 24 (5): 464–74. DOI: 10.1016/s0195-668x(02)00700-5
19. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145 (18): e876–e894. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001062
20. Lee SE, Lee HY, Cho HJ et al. Reverse J-Curve Relationship Between On-Treatment Blood Pressure and Mortality in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2017; 5 (11): 810–19. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.015
21. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (5): 347–356. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.028
22. Pinho-Gomes AC, Rahimi K. Management of blood pressure in heart failure. *Heart* 2019; 105 (8): 589–95. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314438
23. Rethy L, Vu TT, Shah N.S et al. Blood Pressure and Glycemic Control Among Ambulatory US Adults With Heart Failure: National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2018. *Circ Heart Fail* 2022; 15 (5): e009229. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009229
24. Packer M, Carson P, Elkayam U et al; PRAISE-2 Study Group. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study (prospective randomized amlodipine survival evaluation 2). *JACC Heart Fail* 2013; 1 (4): 308–14. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.04.004
25. Gottwald-Hostalek U, Sun N, Barho C, Hildemann S. Management of Hypertension With a Fixed-Dose (Single-Pill) Combination of Bisoprolol and Amlodipine. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017; 6 (1): 9–18. DOI: 10.1002/cpdd.309
26. Hostalek-Gottwald U, Gaciong Z. A growing evidence base for the fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine to manage hypertension. *Curr Med Res Opin* 2022; 38 (7): 1047–53. DOI: 10.1080/03007995.2022.2072087
27. Hostalek U, Koch EMW. Treatment of hypertension with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in daily practice: results of

- a multinational non-investigational study. *Cardiovasc Disord Med* 2016; 1 (3): 1–5. DOI: 10.15761/CDM.1000118
28. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2014; 54 (9): 17–23. DOI: 10.18565/cardio.2014.9.17-23 [Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Kolomatskaia O.E. Otsenka effektivnosti fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola i amlodipina v ambulatornom lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei i ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Kardiologiya*. 2014; 54 (9): 17–23. DOI: 10.18565/cardio.2014.9.17-23 (in Russian).]
 29. Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. *Indian Pract* 2008; 61 (4): 225–34.
 30. Mehta S, Shah M, Shah A. Efficacy and tolerability of a fixed dose combination of amlodipine and bisoprolol in essential hypertension. *Indian Pract* 2005; 58 (12): 751–9.
 31. Gottwald-Hostalek U, Li L, Montenegro P. Bisoprolol/amlodipine combination therapy improves blood pressure control in patients with essential hypertension following monotherapy failure. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (10): 1735–43. DOI: 10.1080/03007995.2016.1205573
 32. Fixed Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine in the Treatment of Hypertension. URL: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registration/NCT01977794>.
 33. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
 34. Manolis AJ, Ambrosio G, Collins P et al. Impact of stable angina on health status and quality of life perception of currently treated patients. The BRIDGE 2 survey. *Eur J Intern Med* 2019; 70: 60–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.09.013
 35. Chow CK, Atkins ER, Hillis G.S et al; QUARTET Investigators. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet* 2021; 398 (10305): 1043–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01922-X

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гильяревский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф., проф. группы по разработке и реализации профильных образовательных программ отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ ТПМ», проф. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID 0000-0002-8505-1848; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

Sergey R. Gilyarevsky – D. Sci. (Med.), Full Prof., National Medical Research Center for Preventive Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

Голшмид Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и терапии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: golshmid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9865-4998

Maria V. Golshmid – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: golshmid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9865-4998

Бенделиани Нана Георгиевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отделения института коронарной и сосудистой хирургии (ИКиСХ) консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева». E-mail: n.bendo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3102-1958

Nana G. Bendeliani – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Coronary and Vascular Surgery. E-mail: n.bendo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3102-1958

Кузьмина Ирина Михайловна – канд. мед. наук, зав. научным отд-нием неотложной кардиологии, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского». E-mail: kuzmina.skelif@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9458-7305

Irina M. Kuzmina – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: kuzmina.skelif@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9458-7305

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.09.2022