

Лечение пациентов с артериальной гипертензией: как добиться результата и повысить приверженность

Р.И.Стрюк[✉]

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Артериальная гипертензия (АГ) в индустриально развитых странах, в том числе в России, занимает первое место по вкладу в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Основной целью ее лечения является максимальное снижение долгосрочного сердечно-сосудистого риска, что достигается, наряду с коррекцией модифицируемых факторов риска, проведением адекватной антигипертензивной терапии с учетом органо-протекции и метаболической нейтральности препаратов. Целевого уровня артериального давления можно достичь более ранним назначением комбинированной антигипертензивной терапии, в том числе в виде фиксированных комбинаций (ФК). Одной из таких ФК является Конкор АМ, содержащий бисопролол и амлодипин, который показал высокую клиническую эффективность, хорошую приверженность лечению и минимальное число побочных эффектов не только у пациентов с АГ, но и при сочетании АГ с другими коморбидными состояниями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина.

[✉]rstryuk@list.ru

Для цитирования: Стрюк Р.И. Лечение пациентов с артериальной гипертензией: как добиться результата и повысить приверженность. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 8–12.

Treatment of patients with hypertension: how to achieve results and increase commitment

R.I.Striuk[✉]

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Arterial hypertension in industrialized countries, including Russia, has the highest contribution to the mortality from cardiovascular disease. The main goal of treatment is to maximize its long-term reduction in cardiovascular risk, which is achieved, along with the correction of modifiable risk factors, conduct adequate antihypertensive therapy based on organo and metabolic neutrality drugs. Target blood pressure level can be achieved earlier appointment combined antihypertensive therapy, including in the form of fixed combinations (FC). One of these is the FC Concor AM containing bisoprolol and amlodipine, which has shown high clinical efficiency, good adherence and the minimum number of side effects, not only in patients with hypertension, but also with a combination of hypertension with other comorbid conditions.

Key words: arterial hypertension, the fixed combination of amlodipine and bisoprolol.

[✉]rstryuk@list.ru

For citation: Striuk R.I. Treatment of patients with hypertension: how to achieve results and increase commitment. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 8–12.

Артериальная гипертензия (АГ) в индустриально развитых странах, в том числе в России, занимает первое место по вкладу в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, но известно, что больные умирают не от самой АГ, а от ее осложнений. Так, по данным Фремингемского исследования у больных в возрасте 35–64 лет с АГ частота ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической болезни почек возрастает в 2 раза, инсульта – в 3 раза, хронической сердечной недостаточности – в 4 раза [1]. В настоящее время наблюдается значительный прогресс в информированности населения о необходимости контроля уровня артериального давления (АД), проведении адекватной антигипертензивной терапии (АГТ) и риске развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Вместе с тем недавно опубликованные результаты масштабного одноmomentного эпидемиологического исследования, проведенного в 12 регионах Российской Федерации и включающего 5,5 тыс. мужчин и 10 тыс. женщин, показали, что у 44% из них имела место АГ, при этом о наличии заболевания знали лишь 67,5% мужчин и 78,9% женщин, принимали антигипертензивные препараты (АГП) 39,5 и 60,9% соответственно, однако эффективно лечились только 41,4% мужчин и чуть более 50% женщин [2].

Медикаментозная АГТ

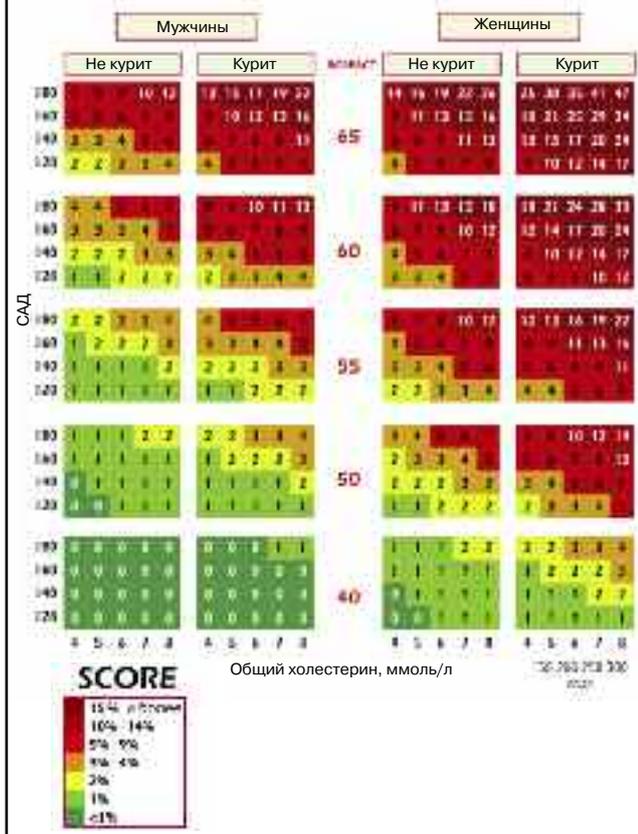
Рассматривая вопросы рациональной фармакотерапии АГ, эксперты Европейского общества кардиологов провозгласили важный тезис, обозначенный в последнем варианте клинических рекомендаций по ведению больных с АГ как «поворот в сторону взвешенного консерватизма», что, на наш взгляд, касается как целевых уровней АД, так и персонализированного медикаментозного воздействия. В частности,

отмечено, что целевой уровень систолического АД (САД) для всех больных должен быть ниже 140 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – ниже 90 мм рт. ст., за исключением пациентов с сахарным диабетом, у которых надо стремиться к ДАД < 85 мм рт. ст., и у больных старше 80 лет АД целесообразно удерживать на чуть более высоком уровне (< 150/90 мм рт. ст.) [3].

Выбор рациональной фармакотерапии по-прежнему определяется с учетом демографических параметров, факторов риска (ФР) и ассоциированных клинических состояний, а также степени поражения органов-мишеней и суммарного риска ССО. Для оценки риска ССО наиболее востребованной является система SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), которая была разработана на основании результатов когортных проспективных исследований, проведенных в 12 странах Европы, в том числе в России, с участием 205 тыс. пациентов, у которых оценивался 10-летний риск развития смертельных случаев от всех заболеваний, связанных с атеросклерозом и АГ [4]. Это исследование началось с конца 1970-х годов, продолжалось 27 лет, и на основании полученных результатов были разработаны 2 модификации шкалы SCORE – для стран с низким и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Для расчета суммарного риска учитываются 2 немодифицируемых (пол, возраст) и 3 модифицируемых (статус курения, САД, уровень общего холестерина) ФР. Низким считается риск менее 5%, высоким – 5–10%, очень высоким – более 10% (см. рисунок) [5].

Медикаментозная АГТ предусматривает пациентам с низким или умеренным риском ССО проведение монотерапии, однако в клинической практике таких пациентов мало. Как правило, даже при наличии АГ 1–2-й степени у

Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, третья объединенная рабочая группа Европейского общества кардиологов и других европейских обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, 2012.



пациента чаще всего встречается 2 и более ФР, что по шкале SCORE соответствует среднему и/или более высокому риску ССО, при котором настоятельно рекомендован более ранний переход на комбинированную терапию как безоговорочный путь к успеху лечения.

Комбинированная АГТ, в том числе фиксированными комбинациями (ФК), имеет значительные преимущества перед монотерапией, прежде всего вследствие усиления антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на основные патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД, приверженность их лечению и, что не менее важно, снижает стоимость лечения. Кроме того, комбинация препаратов позволяет уменьшить дозу лекарственного средства, за счет чего уменьшается частота возникновения побочных эффектов, также такая терапия обеспечивает эффективную органопroteкцию и, соответственно, уменьшает риск и число ССО. Как показали исследования, ФК увеличивают приверженность пациентов и длительность терапии, что в целом способствует повышению эффективности лечения АГ [6]. Так, в метаанализе, включающем более 40 исследований, было показано, что комбинация 2 препаратов любых 2 классов чаще приводит к нормализации АД, нежели увеличение дозы 1 препарата до максимальной [7].

Результаты исследований

По данным исследования ПИФАГОР IV 70,7% врачей амбулаторно-поликлинического звена используют комбинированную АГТ, при этом отмечается нарастание частоты выбора ФК – 52,3% (против 43% в 2008 г.) [8]. Рациональными комбинациями АГП признаны сочетание тиазидных диуретиков с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), сартанами или антагонистами кальция (АК), а также сочетание АК с сартанами или ИАПФ и АК с β-адре-

ноблокаторами (β-АБ). В последних европейских рекомендациях двухкомпонентная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ИАПФ и сартанами признана нерациональной в связи с возрастанием риска развития гиперкалиемии, артериальной гипотонии и почечной недостаточности [3].

Как было отмечено в исследовании ПИФАГОР IV, лидирующее положение среди АК по приверженности врачей по-прежнему занимает амлодипин (32,6%), и его доля существенно не изменилась в сравнении с 2008 г. На сегодняшний день амлодипин – самый изученный АК с большой доказательной базой эффективности и безопасности, обеспечивающий снижение рисков развития ССО у больных АГ, в том числе с ИБС, и обладающий преимуществом в снижении риска развития инсультов [9, 10].

Дигидропиридиновые АК имеют преимущество при лечении пациентов с гипертрофией левого желудочка, бессимптомным атеросклерозом, заболеванием периферических артерий, а также у пожилых с изолированной систолической гипертензией как в монотерапии, так и в комбинации с другими АГП.

Механизм действия АК обусловлен торможением проникновения ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через медленные кальциевые каналы L-типа. Снижая концентрацию ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах и в клетках гладкой мускулатуры сосудов, они расширяют коронарные артерии, периферические артерии и артериолы, оказывают выраженное сосудорасширяющее действие. Эти препараты обладают способностью тормозить агрегацию тромбоцитов и модулировать выделение нейромедиаторов из пресинаптических окончаний. Будучи липофильными соединениями, при приеме внутрь большинство АК быстро абсорбируются, но в связи с эффектом «первого прохождения» через печень биодоступность их очень вариабельна. Исключением составляет, в частности, амлодипин, который медленно всасывается и обеспечивает длительный (24 ч и более) эффект, обусловленный периферической вазодилатацией и снижением вследствие этого периферического сосудистого сопротивления. Снижение же АД и уменьшение потребности миокарда в кислороде. Гипотензивный эффект амлодипина сочетается с умеренным диуретическим и натрийуретическим действием, что приводит к дополнительному снижению периферического сосудистого сопротивления и объема циркулирующей крови. Важным является то, что амлодипин снижает АД пропорционально дозе, в терапевтических дозах незначительно влияя на нормальное АД и не вызывая ортостатической гипотензии. Имеются данные в отношении антиатерогенного действия АК, которое, как считают исследователи, связано с антиоксидантными свойствами препаратов этой группы. Амлодипин является метаболически нейтральным АГП, что дает ему несомненное преимущество при лечении АГ у больных сахарным диабетом и другими метаболическими нарушениями [11–13]. Важнейшей особенностью амлодипина является церебропротективное действие – способность предотвращать инсульт. Согласно данным метаанализа FAngeli и соавт., включившего 13 крупных исследований и 103 793 пациентов с АГ, риск инсульта в группе дигидропиридиновых АК был достоверно ниже, чем при приеме других препаратов, независимо от степени снижения АД [14]. В трехлетнем исследовании PREVENT с включением 825 больных с ангиографическими признаками коронаросклероза, принимавших амлодипин, было показано достоверное уменьшение скорости прогрессирования атеросклероза сонных артерий (по показателю толщины интима-медиа при ультразвуковом исследовании) и снижение на 33% риска нестабильной стенокардии. Последующий анализ коронароангиограмм продемон-

стрировал, что амлодипин способствует обратному развитию атеросклероза в коронарных артериях в тех случаях, когда исходно имелся стеноз более 70% [15]. Замедление развития коронарного атеросклероза при лечении амлодипином показано также с помощью внутрикоронарной сонографии в исследовании CAMELOT [16]. Одновременно амлодипин снизил на 31% частоту неблагоприятных ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, инсульт, необходимость госпитализации в связи со стенокардией, сердечной недостаточностью).

Побочные эффекты дигидропиридинов, в частности амлодипина, обусловлены вазодилатацией и активацией в ответ на это симпатoadrenalовой системы, проявлением чего могут быть головная боль, головокружение, покраснение кожи лица, ощущение жара, рефлекторная тахикардия, возможно появление отеков голеней, но эти побочные эффекты менее выражены при приеме амлодипина.

Амлодипин в качестве одного из компонентов входит в состав ФК Конкор АМ. Вторым компонентом этой ФК является бисопролол, которому, по результатам недавно опубликованного фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV, отдают предпочтение 74,1% опрошенных врачей [8].

История применения β -АБ в кардиологии насчитывает уже более 40 лет, препараты этой группы используют для лечения АГ (в том числе при беременности, стенокардии, безболевой ишемии миокарда), тахикардии, сердечной недостаточности, гипертрофической кардиомиопатии, для вторичной профилактики после перенесенного инфаркта миокарда и хирургической реваскуляризации миокарда, а также в комплексной терапии некардиологических заболеваний – гипертиреоза, мигрени, портальной гипертензии и др.

Препараты этой группы, воздействуя на β_1 -рецепторы сердца, вызывают урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и снижение силы сокращений миокарда (отрицательный хронотропный и инотропный эффекты), что приводит к существенному уменьшению потребности миокарда в кислороде. β -АБ уменьшают автоматизм предсердий и желудочков, замедляют атриовентрикулярную проводимость, благодаря чему оказывают антиаритмическое действие. Как было уже отмечено, важнейшей характеристикой β -АБ является степень их кардиоселективности. Селективные β -АБ преимущественно воздействуют на β_1 -адренорецепторы сердца и в меньшей степени связываются с β_2 -адренорецепторами сосудов. Так, степень кардиоселективности (влияние на β_2/β_1 -адренорецепторы) у одного из старейших β -АБ атенолола равна 1:35, у метопролола – 1:20, у бисопролола – 1:75. Степень влияния β -АБ на рецепторы сосудов имеет важное клиническое значение. Известно, что катехоламины могут оказывать как сосудосуживающее (через α -адренорецепторы), так и сосудорасширяющее (через β_2 -адренорецепторы) воздействие на периферические артерии. В условиях, когда β_2 -адренорецепторы заблокированы, облегчается вазоконстрикторный эффект катехоламинов, опосредуемый через α -адренорецепторы. Таким образом, чем меньше кардиоселективность β -АБ, тем в большей степени заблокированы β_2 -адренорецепторы и тем более выражен вазоконстрикторный эффект, что проявляется повышением периферического сосудистого сопротивления, с которым связывают неблагоприятные метаболические эффекты β -АБ. В частности, вследствие уменьшения интенсивности кровотока в скелетных мышцах происходит снижение утилизации глюкозы и развивается инсулинорезистентность. Синдром инсулинорезистентности проявляется рядом других неблагоприятных метаболических эффектов – снижением уровня холестерина липопротеидов низкой

плотности, гипертриглицеридемией, снижением толерантности к глюкозе, в ряде случаев – гиперурикемией. Выраженность неблагоприятного влияния β -АБ на метаболические ФР тем меньше, чем больше кардиоселективность. В последние годы появились обнадеживающие данные о благоприятном воздействии высокоселективных β -АБ (бисопролол) у пациентов с бронхообструктивным синдромом разной этиологии [17, 18]. Однако остается ограничение их использования при заболеваниях периферических сосудов, брадикардии и атриовентрикулярных блокадах, так как они могут усугублять имеющиеся негативные проявления этих состояний.

Многочисленные исследования позволяют считать, что высокая ЧСС в покое является значимым ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от любой причины у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и у пациентов с АГ, причем у пациентов с АГ в целом ЧСС в покое выше, чем у похожих по характеристикам нормотензивных пациентов. И наоборот, низкая ЧСС в покое ассоциируется с меньшим риском развития ИБС и внезапной смерти [19]. При ретроспективном анализе результатов исследования PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Stroke) было показано, что у пациентов, перенесших ишемический кардиоэмболический инсульт, исходно высокая ЧСС была достоверно связана с увеличением риска смерти от всех причин, в то время как низкая ЧСС ассоциировалась с лучшими показателями функциональной активности и когнитивных функций [20]. Результаты крупного метаанализа Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (31 исследование и общее число пациентов более 190 тыс.), опубликованного в 2008 г., продемонстрировали отсутствие различий по влиянию β -АБ, ИАПФ или АК на вероятность осложнений АГ как у пожилых больных (старше 65 лет), так и у больных более молодого возраста [21].

Наличие в ФК Конкор АМ бисопролола оказывает благоприятное воздействие на ЧСС, нивелируя потенциальный риск тахикардии вследствие воздействия амлодипина и брадикардии – соответственно, из-за влияния амлодипина. Кроме того, варибельность дозировки этой ФК (5 мг бисопролола + 5 или 10 мг амлодипина, или 10 мг бисопролола + 5 или 10 мг амлодипина, причем таблетку можно еще и делить) позволяет достичь желаемого эффекта у большого числа пациентов. Эффективность ФК бисопролола и амлодипина убедительно была продемонстрирована в крупном исследовании, проведенном в Польше и включающем 4288 пациентов (по 50% мужчин и женщин, средний возраст 59 лет) с эссенциальной АГ, которые получали ФК в течение 6 мес в средней суточной дозе бисопролола 5,8 мг и амлодипина – 6,4 мг. Через 6 мес от начала исследования в целом по группе САД снизилось с 146,8 до 130,8 мм рт. ст., ДАД – с 87,9 до 78,6 мм рт. ст. и ЧСС – с 75 до 68 уд/мин, такая же положительная динамика была и у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (21% всей когорты). Лечение завершили 3410 пациентов, из которых 82% продемонстрировали отличную и 15% – хорошую приверженность терапии. Побочные эффекты были зафиксированы у 63 (1,2%) пациентов: отек (29,5%), брадикардия (4,7%), незначительное головокружение (6,1%) и у 2 пациентов – серьезные неблагоприятные эффекты (фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность), потребовавшие отмены препарата [22].

Аналогичные данные были получены в другом, более масштабном исследовании, включающем 10 532 пациентов (48% – женщины и 52% – мужчины, средний возраст 59 лет) с АГ (из них 22% составили пациенты с сахарным диабетом типа 2), получавших ФК бисопролола и амлодипина, средняя доза которых на начальном этапе была 5,5 и 6,4 мг соответственно, через 6 мес лечения средняя доза бисопролола составила 5,8 мг, амлодипина – 6,4 мг. Через

6 мес САД снизилось в среднем с 147,3 до 130,9 мм рт. ст., ДАД – с 87,9 до 79,1 мм рт. ст., приверженность терапии составила более 82%. Только у 89 (0,7%) пациентов отмечались неблагоприятные побочные эффекты: отек лодыжек, головная боль, головокружение, тошнота, брадикардия [23].

Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина, как показали пилотные исследования, оказывает положительное влияние на эластичность крупных и амортизирующих сосудов, более выраженное у лиц с исходной ЧСС > 75 уд/мин. Авторы связывают это с тем, что при более низких значениях ЧСС происходит интерференция основной и возвратной пульсовой волны, и со способностью амлодипина положительно влиять на эластичность артерий [24]. Кроме того, через 24 нед терапии исследователи обнаружили двукратное достоверное снижение частоты «ночной гипертензии», двукратное достоверное увеличение частоты профиля *dipper*, а также достоверное снижение частоты профиля *nighth-peaker*: *dipper* – 69% ($p < 0,05$); *non-dipper* – 23% ($p < 0,05$); *nighth-peaker* – 8% ($p < 0,05$); *over-dipper* – 0%.

Убедительный гипотензивный эффект, минимальное количество побочных эффектов, хорошая переносимость и высокая приверженность пациентов лечению, продемонстрированные в амбулаторно-поликлинической практике, позволяют рекомендовать использование ФК бисопролола и амлодипина широкому кругу пациентов с АГ, в том числе с коморбидной патологией [24].

Таким образом, применение комбинированной АГТ в виде ФК бисопролола и амлодипина приводит к достижению целевого уровня АД у подавляющего большинства пациентов, вызывает мало побочных эффектов, требующих отмены препарата, что значительно повышает приверженность пациентов лечению и, в конечном итоге, отвечает основной стратегии терапии АГ – максимальному снижению долгосрочного сердечно-сосудистого риска.

Литература/References

1. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1576.
2. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistyxh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106 (25): 3143–421.
5. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
6. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
7. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122 (3): 290–300.
8. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). *Системные гипертензии*. 2015; 1: 19–25. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. i dr. Farmakoepidemiologiya arterial'noi gipertonii v Rossii: analiz priverzhennosti vrachei (po rezul'tatam issledovaniia PIFAGOR IV). *Systemic Hypertension*. 2015; 1: 19–25. [in Russian]

9. Lee S-A, Choi H-M, Park H-J et al. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 315–24.
10. Wang JG, Li Y, Franklin SS, Safar M. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension* 2007; 50: 181–8.
11. Mancia G, Grassi. Combination treatment of hypertension. *High Blood Pressure* 1994; 5: 5–7.
12. Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trial of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
13. Fleckenstein A, Tritthard H, Fleckenstein B et al. *Pflugers Arch Physiol* 1969; 307: 25.
14. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. *Am J Hypertens* 2004; 17 (9): 817–22.
15. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
16. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–26.
17. Преображенский Д.В., Вышинская И.Д., Некрасова Н.И. Бисопролол – высокоselectивный бета-адреноблокатор: клиническая фармакология и опыт при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum*. 2010; 10 (11): 138–43. / Preobrazhenskii D.V., Vyshinskaya I.D., Nekrasova N.I. Bisoprolol – vysokoselektivnyi beta-adrenoblokator: klinicheskaya farmakologiya i opyt pri lechenii serdечно-sosudistykh zabolovaniy. *Consilium Medicum*. 2010; 10 (11): 138–43. [in Russian]
18. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized cross-over trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (17): 1780–7.
19. Kjekshus JK. Comments on beta-blockers: heart rate reduction, a mechanism of action. *Eur Heart J* 1985; 6: 29.
20. Bohn M, Cotton D, Foster L et al. Impact of resting heart rate on mortality, disability, cognitive decline in patients after ischaemic stroke. *Eur Heart J* 2012; 33: 2804–12.
21. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–3.
22. Czarnecka D, Koch EMW, Gottwald-Hostalek U. Benefits of a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of hypertension in daily practice: results of more than 4000 patients. *Curr Med Res Opin* 2015; 1–7.
23. Hostalek Ulrike, Czarnecka Danuta, Koch Ernst MW. Treatment of Hypertensive Patients with a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine: Results of a Cohort study with More Than 10,000 Patients. The Author (s) 2015. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
24. Недогода С.В., Саласюк А.С., Цома В.В., Чумачек Е.В. Влияние фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола на сосудистую эластичность у пациентов с артериальной гипертензией. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 8–11. / Nedogoda S.V., Salasiuk A.S., Tsoma V.V., Chumachek E.V. Vliianie fiksirovannoi kombinatsii amlodipina i bisoprolola na sosudistuiu elastichnost' u patientsov s arterial'noi gipertenziei. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 8–11. [in Russian]
25. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2014; 9: 7–23. / Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Kolomatskaia O.E. Otsenka effektivnosti fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola i amlodipina v ambulatornom lechenii bol'nykh s arterial'noi gipertoniei i ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Kardiologiya*. 2014; 9: 7–23. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Стрюк Раиса Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: rstryuk@list.ru