

# Сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Новые рекомендации американских экспертов и роль фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов

*А.В. Мелехов*

В статье кратко описаны рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, опубликованные американскими экспертами в 2015 г. Необходимость многокомпонентной терапии у таких пациентов заставляет искать пути повышения их приверженности к выполнению назначений, одним из которых является применение фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Фиксированная комбинация селективного β-адреноблокатора и дигидропиридинового антагониста кальция (Конкор АМ) является удобным инструментом для лечения больных с этим частым сочетанием заболеваний.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, комбинированная терапия, фиксированные комбинации, бисопролол, амлодипин, Конкор АМ.

Тактика ведения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) детально описана в отечественных и более современных европейских рекомендациях [1, 2]. Тем не менее реальные успехи в этой области кардиологии далеки от идеала, что подтверждается сохраняющимся лидерством инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) в структуре смертности. Это обуславливает актуальность разработки новых, более эффективных и безопасных подходов к лечению пациентов с АГ.

Одним из факторов, существенно затрудняющих достижение целей лечения АГ, служит частое ее сочетание с другими заболеваниями, прежде всего с ишемической болезнью сердца (ИБС). Общность факторов риска и механизмов патогенеза АГ и ИБС выводит именно это сочетание болезней на одно из первых мест по распространенности, причем повышенное артериальное давление (АД) является мощнейшим независимым фактором риска развития ИБС и ее осложнений, в том числе фатальных. Эти риски увеличиваются с возрастом пациентов и могут быть снижены прежде всего с помощью снижения АД.

Американские эксперты разработали отдельное руководство по ведению пациентов с комбинацией АГ и ИБС, в 2015 г. опубликовано обновление версии 2007 г., включающее данные исследований, посвященных различным аспектам ведения таких больных, выполненных в этот период [3]. В нем отмечается, что многие вопросы до сих пор остаются без однозначного ответа, однако в большинстве

клинических ситуаций тактика фармакотерапии вполне определенная.

**Целевые уровни АД у больных ИБС.** Сохраняются определенные сомнения в целесообразности максимального снижения АД, однако J-образная зависимость прогноза пациентов от уровня АД остается дискуссионной. Поэтому для больных ИБС, как и для большинства остальных пациентов с АГ, в качестве целевых значений указываются 140 и 90 мм рт. ст. (IIa, B; здесь и далее в скобках приведены класс рекомендаций и уровень доказательности соответственно). Для некоторых пациентов с ИБС (перенесших ИМ, инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеющих признаки атеросклероза каротидных артерий или артерий нижних конечностей, аневризму брюшной аорты) приемлемым можно считать уровень АД <130/80 мм рт. ст. (IIb, B). При этом отдельно отмечается, что у пациентов с повышенным уровнем диастолического АД (ДАД) и признаками ишемии миокарда снижение АД должно проводиться медленно, с особой осторожностью при достижении ДАД 60 мм рт. ст., у больных сахарным диабетом (СД) или старше 60 лет. Эти рекомендации особенно актуальны для пожилых пациентов с высокими значениями пульсового АД за счет преимущественно систолической АГ, у которых снижение систолического АД (САД) может сопровождаться избыточным снижением ДАД и риском усугубления миокардиальной ишемии (IIa, C).

**Что именно оказывает лечебный эффект – снижение АД как таковое или уникальные свойства определенных классов гипотензивных препаратов? Есть ли группа гипотензивных препаратов, доказавшая эффективность во вторичной профилактике ИБС? В ме-**

**Александр Всеволодович Мелехов** – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

та анализах исследований антигипертензивных препаратов установлено, что в первичной профилактике осложнений АГ и развития ИБС снижение АД само по себе более важно, чем то, с помощью какого именно препарата оно будет достигнуто. Другими словами, не существует доказательств в пользу начала лечения АГ каким-либо определенным классом гипотензивных препаратов. В противоположность этому, при вторичной профилактике у больных АГ, сочетающейся с ИБС или хроническим заболеванием почек (ХЗП), а также у пациентов, перенесших инсульт, не все группы антигипертензивных средств доказали равную эффективность и безопасность. Невыясненным остается и то, можно ли расценивать преимущества определенных препаратов, продемонстрированные в исследованиях, как классовые эффекты или как свойства только этого лекарства. Можно предполагать равноценность препаратов внутри классов тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов к рецепторам ангиотензина II (АРА II), поскольку механизм действия и побочные эффекты внутри каждой группы относительно гомогенны [4–6].  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ) и антагонисты кальция (АК) обладают гораздо большим разнообразием фармакологических свойств, что делает эти группы более гетерогенными и требует более детального анализа [7, 8].

**Какие препараты следует использовать для лечения АГ при стабильной стенокардии напряжения, остром коронарном синдроме (ОКС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического происхождения?** При сочетании АГ и ИБС для долговременного поддержания целевого уровня АД требуется комбинированная терапия. В случае, если ИБС проявляется симптоматикой *стабильной стенокардии напряжения*, комбинация лекарственных препаратов должна включать БАБ (при перенесенном ИМ), ИАПФ или АРА II (при перенесенном ИМ, систолической дисфункции, СД или ХЗП) и тиазидный или тиазидоподобный диуретик (I, A). Эта же комбинация лекарств у пациентов без ИМ, систолической дисфункции, СД или протеинурии при ХЗП имеет меньшую доказательную базу (IIa, B). Недигидропиридиновые АК (верапамил, дилтиазем) могут использоваться в качестве замены БАБ только при наличии противопоказаний к приему последних у пациентов с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ) (IIa, B). Поскольку даже такая активная терапия не всегда приводит к полному исчезновению ангинозных приступов или к нормализации АД, возможно добавление дигидропиридиновых АК длительного действия (IIa, B). Сочетание БАБ с верапамилом или дилтиаземом крайне опасно в отношении развития брадиаритмий и сердечной недостаточности (СН), их сочетание практически не используется или требует максимальной осторожности. Особо оговаривается, что у пациентов с тяжелой неконтролируемой АГ, принимающих антиагреганты (абсолютно показанные при ИБС) или анти-

коагулянты, необходимо безотлагательное снижение АД для снижения риска геморрагических осложнений (IIa, C).

При лечении АГ у больных с ОКС требуется учитывать массу особенностей. Препаратами первой линии (при отсутствии противопоказаний) являются  $\beta_1$ -селективные БАБ без внутренней симпатомиметической активности (биспролол или метопролола тартрат), пероральный прием которых должен быть начат в первые 24 ч развития ОКС (I, A). При продолжающейся ишемии или тяжелой АГ можно рассмотреть внутривенное применение БАБ (эсмолол, IIa, B). У гемодинамически нестабильных пациентов, а также при декомпенсации СН назначение БАБ должно быть отложено до стабилизации состояния (I, A).

Нитраты (обычно нитроглицерин сублингвально или внутривенно в начале лечения с последующим возможным переходом на препараты более длительного действия) также могут использоваться для уменьшения выраженности легочного застоя, ишемии и снижения АД (I, C). У больных с инфарктом правого желудочка или с нестабильной гемодинамикой их применения следует избегать.

При передней локализации ИМ, сохраняющейся АГ, дисфункции ЛЖ или СН, а также у пациентов с СД показано добавление ИАПФ (I, A) или АРА II (I, B). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента можно считать гипотензивными препаратами первой линии также для пациентов с ОКС более низкого риска, с сохранной фракцией изгнания (ФИ) ЛЖ и без СД (IIa, A).

Больным, перенесшим ИМ, с дисфункцией ЛЖ и СН или СД после подбора дозы БАБ и ИАПФ показано добавление антагонистов альдостерона с тщательным мониторингом уровня калия. При его повышении более 5,0 мэкв/л или при уровне креатинина сыворотки  $\geq 2,5$  мг/дл у мужчин и  $\geq 2,0$  мг/дл у женщин назначения антагонистов альдостерона следует избегать (I, A).

Рекомендации в отношении АК такие же, как при стабильной ИБС: при сохраняющейся, несмотря на применение БАБ и ИАПФ, стенокардии или АГ может потребоваться добавление дигидропиридинового АК длительного действия. При нормальной функции ЛЖ, отсутствии СН и противопоказаниях к приему БАБ или их непереносимости возможна их замена верапамилом или дилтиаземом (IIa, B).

Из мочегонных препаратов петлевым диуретикам предпочтение отдается у больных с ОКС и СН III–IV функционального класса (ФК), а также при ХЗП и снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут быть добавлены для борьбы с АГ, сохраняющейся, несмотря на прием БАБ, ИАПФ и антагонистов альдостерона (I, B).

Лечение АГ у больных с ХСН ишемического происхождения должно включать коррекцию факторов риска (дислипидемия, ожирение, СД, курение и потребление натрия), а также лечебную физкультуру при тщательном мониторинге состояния (I, C). Препараты, доказавшие положительное

Тактика гипотензивной терапии при ИБС

Заблевание	ИАПФ или АРА II	Диуретики	БАБ	Антагонисты кальция		Нитраты	Антагонисты альдостерона	Гидралазин/ изосорбида динитрат
				недигидро- пиридиновые	дигидро- пиридиновые			
Стабильная стенокардия	1 После перенесенного ИМ, при	1 Предпочтительно хлорталидон. При СН III–IV ФК или	1	2	1	2		
ОКС	1 сниженной ФИ ЛЖ, СД, ХЗП с протейнурией	1 ХЗП со снижением СКФ <30 мл/мин/м <sup>2</sup> применяют петлевые диуретики.	1 Эсмолол (внутривенно), или метопролол, или бисопролол (перорально)	2 Возможно применение при наличии противопоказаний к БАБ и нормальной функции ЛЖ. Комбинирование с БАБ с большой осторожностью!	2	2	2	
ХСН	1	1 С осторожностью при ХСН с сохранной ФИ ЛЖ	1 Карведилол, метопролола сукцинат или бисопролол		2	2	1 При дисфункции ЛЖ, СН или СД – спиронолактон или эплеренон	2

Обозначения: 1 – препараты выбора, 2 – альтернатива, или препараты, используемые как дополнение, по специальным показаниям.

влияние на прогноз больных с ХСН и сниженной ФИ ЛЖ, обычно снижают АД. Поэтому абсолютно показано применение ИАПФ (или АРА II – при ХСН, так же, как при АГ, эти классы препаратов эквивалентны, I, A), БАБ (карведилол, метопролола сукцинат, бисопролол или небиволол) и антагонистов альдостерона (I, A). Использование тиазидных или тиазидоподобных диуретиков не только способствует снижению АД, но и позволяет снизить перегрузку ЛЖ объемом, что уменьшает выраженность симптомов ХСН. Однако у больных с тяжелой ХСН (III–IV ФК) или тяжелым нарушением почечной функции (СКФ <30 мл/мин) для снижения объемной перегрузки предпочтительно использование петлевых диуретиков, несмотря на то что их гипотензивное действие может быть выражено в меньшей степени. Диуретики должны применяться вместе с ИАПФ (АРА II) или БАБ (I, C). При ХСН III–IV ФК со сниженной ФИ ЛЖ добавляют антагонисты альдостерона (спиронолактон или эплеренон), что требует тщательного мониторинга уровня калия, поскольку в большинстве случаев их назначают одновременно с ИАПФ. При гиперкалиемии более 5,0 мэкв/л и повышении уровня креатинина ≥2,5 мг/дл у мужчин и ≥2,0 мг/дл у женщин антагонисты альдостерона противопоказаны (I, A). Применение гидралазина и изосорбида динитрата может быть рассмотрено как дополнение к основной терапии у афроамериканцев (I, A), для пациентов европеоидной расы преимущества этих препаратов не изучены.

Лечение больных АГ, сопровождающейся ХСН с сохранной ФИ ЛЖ, несколько менее изучено, поэтому эксперты дают более осторожные рекомендации относительно применения БАБ, ИАПФ, АРА II и АК: их можно применять для уменьшения симптомов ХСН по вышеперечисленным принципам, но класс рекомендаций и уровень доказательности при этом ниже (IIb, C). У таких пациентов особенно важен контроль АД (I, A) с обязательным проведением ортостатической пробы у пожилых, а также частоты желудочкового ответа при фибрилляции предсердий (I, C), отеков и признаков легочного застоя (I, C). Необходимо избегать назначения недигидропиридиновых АК, клонидина и моксонидина (III, B), α-блокаторы могут быть добавлены только при АГ, сохраняющейся, несмотря на прием вышеперечисленных препаратов в максимально переносимых дозах. Большая осторожность требуется при необходимости назначения нестероидных противовоспалительных препаратов из-за их возможного неблагоприятного влияния на АД, задержку жидкости и почечную функцию (IIa, B).

Принципы лечения гипертонического криза, осложненного отеком легких, близки к вышеописанным принципам лечения ОКС (I, A).

Тактика фармакотерапии у больных с сочетанием АГ и ИБС кратко изложена в таблице [3].

Таким образом, в подавляющем большинстве ситуаций пациент с комбинацией АГ и ИБС должен получать многокомпонентную схему терапии, часто включающую 4–5 групп

лекарственных препаратов. Такой режим лечения не только требует существенных затрат, но и часто непросто для практического соблюдения пациентами, особенно пожилыми и оставшимися без ухода. Это существенно снижает приверженность больных к лечению, часто приводит к отмене лекарств, что ухудшает течение болезни и может приводить к развитию сердечно-сосудистых осложнений. Сочетание нескольких заболеваний само по себе обычно снижает комплаенс пациента. В связи с этим определенные надежды связываются с более широким применением фиксированных комбинаций лекарственных препаратов, популярность которых в последнее время заметно возрастает во всем мире [9–11]. Использование таблеток, включающих несколько компонентов, влияющих на разные механизмы патогенеза кардиологических заболеваний, является своеобразным компромиссом между высокой эффективностью комбинированной терапии и сложностью ее практической реализации [12]. Применение фиксированных комбинаций позволяет снизить количество принимаемых пациентом таблеток и стоимость лечения, что увеличивает приверженность больных к терапии и существенно улучшает контроль над АД, что в итоге не только повышает качество жизни, но и может положительно сказаться на прогнозе [13].

Для многих пациентов с сочетанием АД и ИБС ключевыми компонентами комбинированной терапии помимо ИАПФ являются БАБ и дигидропиридиновые АК.

$\beta$ -адреноблокаторы сохраняют позиции эффективных гипотензивных препаратов. Многообразие свойств, характеризующих лекарства этой группы, делает выбор конкретного вещества довольно сложным. Преимущества использования высокоселективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов хорошо известны. И хотя имеется сообщение о сопоставимом воздействии на гемодинамику у больных АД  $\beta$ -адреноблокаторов с неодинаковой степенью сродства к  $\beta_1$ -адренорецепторам, малый размер выборки (19 человек) и перекрестный дизайн исследования заставляют искать работы с большей доказательностью [14].

Так, в недавно проведенной работе, включавшей значительно большее количество пациентов с АД ( $n = 102$ ), при прямом сравнении бисопролола и целипролола (селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор с внутренней симпатомиметической активностью), добавленных к гипотензивной терапии, был выявлен ряд преимуществ бисопролола: за 3 мес лечения было достигнуто достоверно более выраженное снижение частоты сердечных сокращений и скорости пульсовой волны, улучшение барорефлекторной чувствительности. Влияние на АД и потокзависимую вазодилатацию было сопоставимо в обеих группах, снижение центрального АД было ожидаемо более выраженным в группе целипролола. Эти различия позволяют предположить, что применение бисопролола при АД наиболее оправданно у пациентов с выраженной симпатикотонией и повышенной жесткостью

сосудистой стенки, например при нередко сопутствующем АД атеросклерозе [15].

Еще более важны различия между разными БАБ для больных, получающих заместительную почечную терапию в виде гемодиализа, у которых АД является важной клинической проблемой. В работе M.A. Weir et al., включавшей более 6500 таких пациентов старше 66 лет, было установлено, что применение БАБ, в меньшей степени подвергающихся очистке диализом (бисопролол, пропранолол), сопряжено с лучшим прогнозом, чем лечение более “высокодозируемыми” БАБ (атенолол, метопролол, ацебутолол). У больных, не получающих гемодиализ, подобных различий в прогнозе выявить не удалось [16].

Дигидропиридиновые АК, являясь одновременно и гипотензивными, и антиангинальными препаратами, широко применяются для лечения пациентов с сочетанием АД и ИБС. У пациентов старше 60 лет это наиболее часто используемая группа антигипертензивных лекарств (до 27% больных) [17].

Сочетанное применение бисопролола и амлодипина в эксперименте на крысах со спонтанной АД за 3 мес привело к более выраженному улучшению морфометрических показателей миокарда, чем монотерапия этими препаратами. Интересно, что количество капилляров миокарда более значительно увеличивалось у крыс в группе, получавшей только амлодипин, чем у животных в группе комбинированной терапии, т.е. именно амлодипин в большей мере влиял на этот параметр. Это свидетельствует о рациональности сочетания бисопролола с амлодипином в ситуации, когда назначение БАБ абсолютно необходимо [18].

Мы неоднократно публиковали данные об успешном применении фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина (Конкор АМ) при АД [19, 20]. К 2015 г. количество работ, в которых изучались различные аспекты использования этого препарата, увеличилось.

Большой интерес представляют данные А.И. Чесниковой и соавт. о применении фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина у 100 пациентов с сочетанием АД и ИБС [21]. За 4 нед лечения целевые уровни САД были достигнуты в 90% случаев, ДАД – в 97%. Частота сердечных сокращений достоверно снизилась, несмотря на использование дигидропиридинового АК, благодаря его сочетанию с БАБ. Статистически значимо уменьшились частота и продолжительность эпизодов ишемии миокарда, выявляемой по данным суточного мониторирования ЭКГ. Применение фиксированной комбинации привело к более чем двукратному повышению приверженности пациентов к лечению.

Недавно опубликованы результаты большой наблюдательной программы, реализованной в Польше [22]. Целью исследования была оценка приверженности к лечению при переводе больных со свободной на фиксированную комбинацию бисопролола и амлодипина в условиях реальной клинической практики. В программу вошло 4288 больных

эссенциальной АГ старше 18 лет, которые как минимум за 4 нед до включения были переведены на фиксированную комбинацию бисопролола и амлодипина – Конкор АМ. Критериями исключения были беременность, лактация, любые противопоказания к приему фиксированной комбинации или антигипертензивному лечению. Приверженность оценивали с помощью подсчета таблеток (количество принятых таблеток/количество выписанных таблеток × 100%): >90% – отличная, 76–90% – хорошая, 51–75% – средняя, <50% – плохая. Другие доступные данные о больных (клинические и лабораторные) регистрировались в начале программы, через 3 и 6 мес.

Средний возраст больных составил 59 лет, 50% мужчин. Средние суточные дозы компонентов фиксированной комбинации на старте программы значимо не отличались от доз, применявшихся до этого в свободной комбинации, – 5,2 мг бисопролола и 6,5 мг амлодипина. Через 3 мес лечения дозы компонентов фиксированной комбинации были изменены: у 113 больных увеличена доза бисопролола, а у 126 – амлодипина. Через 6 мес наблюдения приверженность к лечению была оценена как отличная у 83% участников программы и как хорошая – у 15%. Прекрасная приверженность к проводимому лечению стала одним из факторов, способствовавших положительным гемодинамическим сдвигам: САД и ДАД снизились на 11%, что обусловило снижение пульсового АД с 58,8 до 52,2 мм рт. ст. Важно, что дополнительное снижение АД после перехода на фиксированную комбинацию отмечалось и в наиболее тяжелой для коррекции группе пациентов – страдающих СД (21% от всех включенных в исследование больных). За период наблюдения в этой подгруппе САД снизилось со 150 до 133 мм рт. ст. при исходно сопоставимых с таковыми у пациентов без нарушений углеводного обмена значениях. Частота сердечных сокращений снизилась с 75 до 68 в 1 мин.

Таким образом, часто встречающееся в практике сочетание АГ и ИБС требует внимательного подхода не только к выбору групп лекарственных препаратов, который во многом предопределен данными крупных исследований и рекомендациями экспертов. Использование наиболее эффективных и безопасных представителей каждого класса необходимых лекарств, рациональное комбинирование и сокращение количества принимаемых пациентом таблеток за счет назначения фиксированных комбинаций являются основными направлениями оптимизации лечения таких пациентов.

### Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Систем. гипертен. 2010. № 3. С. 5–26.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.; Task Force Members. 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) // J. Hypertens. 2013. V. 31. P. 1281–1357.
3. Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M. et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a Scientific Statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension // Hypertension. 2015. pii: HYP.000000000000018. [Epub ahead of print].
4. Neal B., MacMahon S., Chapman N.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration // Lancet. 2000. V. 356. P. 1955–1964.
5. Sica D.A., Carter B., Cushman W., Hamm L. Thiazide and loop diuretics // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011. V. 13. P. 639–643.
6. Taylor A.A., Siragy H., Nesbitt S. Angiotensin receptor blockers: pharmacology, efficacy and safety // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011. V. 13. P. 677–686.
7. Wiysonge C.S., Bradley H.A., Volmink J. et al. Beta-blockers for hypertension // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. V. 11. CD002003.
8. Bakris G.L., Weir M.R., Secic M. et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression // Kidney Int. 2004. V. 65. P. 1991–2002.
9. Zhou M., Daubresse M., Stafford R.S., Alexander G.C. National trends in the ambulatory treatment of hypertension in the United States, 1997–2012 // PLoS One. 2015. V. 10. P. e0119292.
10. Wang B., Choudhry N.K., Gagne J.J. et al. Availability and utilization of cardiovascular fixed-dose combination drugs in the United States // Am. Heart J. 2015. V. 169. P. 379–386.e1.
11. Abdul Rahman A.R., Reyes E.B., Sritara P. et al. Combination therapy in hypertension: an Asia-Pacific consensus viewpoint // Curr. Med. Res. Opin. 2015. V. 31. P. 865–874.
12. Roas S., Bernhart F., Schwarz M. et al. Antihypertensive combination therapy in primary care offices: results of a cross-sectional survey in Switzerland // Int. J. Gen. Med. 2014. V. 7. P. 549–556.
13. Xie L., Frech-Tamas F., Marrett E., Baser O. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy // Curr. Med. Res. Opin. 2014. V. 30. P. 2415–2422.
14. Aparicio L.S., Alfie J., Barochiner J. et al. Comparison of atenolol versus bisoprolol with noninvasive hemodynamic and pulse wave assessment // J. Am. Soc. Hypertens. 2015. pii: S1933-1711(15)00084-4. doi: 10.1016/j.jash.2015.02.013. [Epub ahead of print].
15. Eguchi K., Hoshida S., Kario K. Effects of celiprolol and bisoprolol on blood pressure, vascular stiffness, and baroreflex sensitivity // Am. J. Hypertens. 2015. pii: hpu245. [Epub ahead of print].
16. Weir M.A., Dixon S.N., Fleet J.L. et al.  $\beta$ -Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis // J. Am. Soc. Nephrol. 2015. V. 26. P. 987–996.
17. Lim K.K., Sivasampu S., Khoo E.M. Antihypertensive drugs for elderly patients: a cross sectional study // Singapore Med. J. 2015. doi: 10.11622/smedj.2015019. [Epub ahead of print].
18. Puzyrenko A.M., Chekman I.S., Kuftyreva T.P., Horchakova N.O. The effect of amlodipine, bisoprolol on the myocardial ultrastructure of the hypertensive rats // Fiziol. Zh. 2013. V. 59. P. 39–49.
19. Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е., Гаврюшина О.А. Упростить лечение артериальной гипертензии для врача и пациента: известные препараты, новый подход // Атмосфера. Новости кардиологии. 2013. № 1. С. 14–17.
20. Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е. Оптимизация гипотензивной терапии путем применения фиксированных комбинаций // Атмосфера. Новости кардиологии. 2013. № 3. С. 26–30.
21. 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. Т. 54. № 9. С. 17–23.
22. Czarnecka D., Koch E.M., 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. V. 31. P. 875–881. ●