

# Эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом

В.В.Скибицкий, А.В.Фендрикова<sup>✉</sup>, А.В.Скибицкий, Д.В.Сиротенко

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

**Цель исследования:** оценить эффективность фиксированной комбинации  $\beta$ -адреноблокатора ( $\beta$ -АБ) бисопролола и дигидропиридинового антагониста кальция (АК) амлодипина у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ), стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и метаболическим синдромом (МС) в условиях реальной клинической практики.

**Материалы и методы.** В открытое проспективное рандомизированное исследование был включен 61 пациент с неконтролируемой АГ, стабильной ИБС и МС. Больные были рандомизированы методом «конвертов» в 2 группы. Пациенты 1-й группы (n=30) получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рамиприл 10 мг/сут (Хартил, Egis), фиксированную комбинацию бисопролола и амлодипина (Конкор АМ, Takeda) в различных дозах. Больным 2-й (контрольной) группы (n=31) рекомендовалось лечение на усмотрение врача, обязательно включавшее свободную комбинацию ИАПФ, генерических  $\beta$ -АБ и дигидропиридинового АК. Исходно и через 12 нед лечения проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с оценкой основных показателей суточного профиля АД (СПАД), параметров, характеризующих жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление. Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США).

**Результаты.** Через 12 нед терапии целевой уровень АД зафиксирован в 1-й группе у 96,7%, во 2-й группе – у 87,1% больных. Применение Конкора АМ сопровождалось достоверным улучшением всех показателей СМАД, а также параметров, характеризующих жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление. Кроме того, использование Конкора АМ обеспечивало нормализацию СПАД у 73% больных. В контрольной группе имели место позитивные, но менее значимые изменения показателей СМАД и более редкая, чем в группе Конкора АМ, нормализация СПАД.

**Заключение.** У пациентов с АГ, ИБС и МС применение Конкора АМ обеспечивало значимый антигипертензивный и вазопротективный эффект, более выраженные в сравнении с использованием свободной комбинации  $\beta$ -АБ и дигидропиридинового АК.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фиксированная комбинация, жесткость сосудистой стенки, центральное аортальное давление.

✉alexandra2310@rambler.ru

**Для цитирования:** Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В., Сиротенко Д.В. Эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом. Системные гипертензии. 2015; 1: 26–31.

## The efficacy of fixed combination of bisoprolol and amlodipine in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease and metabolic syndrome

V.V.Skibickiy, A.V.Fendrikova<sup>✉</sup>, A.V.Skibickiy, D.V.Syrotenko

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4

**The aim** of the study is to evaluate the efficacy of the fixed combination of beta adrenergic receptor blocking agents ( $\beta$ -AB) bisoprolol and dihydropyridine calcium channel inhibitor (CCI) amlodipine in patients with uncontrolled arterial hypertension (AH), stable ischemic heart disease (IHD) and metabolic syndrome (MS) in actual clinical practice.

**Material and methods.** The study enrolled 61 patients with uncontrolled AH, stable IHD and MS in the open prospective randomized study. The patients were randomized into 2 groups, using opaque and sealed envelopes. Patients in group 1 (n=30) had been receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor or ACE-I) – ramipril in dose of 10 mg/day (Hartil, Egis), fixed combination of bisoprolol and amlodipine (Concor AM, Takeda) in different doses. Patients in group 2 (control, n=31) should have been treated at the discretion of the doctor, necessarily the treatment should have included the free combination of ACE inhibitors, generic  $\beta$ -AB and dihydropyridine CCI. Initially, and after 12 weeks of treatment we conducted 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (APBM) with the assessment of key indicators of 24-hour blood pressure monitoring results, the parameters of the blood vessel hardness and central blood pressure. The Statistical analyses of the results were carried out using the software package Statistica 6.1 (StatSoft Inc., United States).

**Results.** After 12 weeks of therapy, the target level of BP was – 96,7% in the 1st group and 87,1% in the 2nd group of patients. The application of Concor AM was accompanied by significant improvements of the indicators of APBM and of the blood vessel hardness and central blood pressure characteristics. In addition, the usage of Concor AM provides the normalization of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring results in 73% of patients. In the control group we determined the positive, but less significant changes in the indicators of APBM and rarer normalization of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring results than in the group of patients, administrating Concor AM.

**Conclusion.** In patients with AH, IHD and MS the administration of Concor AM is provided a significant antihypertensive and vasoprotective effects, which are more effective by the side of using free combination of  $\beta$ -AB and dihydropyridine CCI.

**Key words:** arterial hypertension, ischemic heart disease, fixed-dose combinations, the blood vessel hardness, central blood pressure.

✉alexandra2310@rambler.ru

**For citation:** Skibickiy V.V., Fendrikova A.V., Skibickiy A.V., Syrotenko D.V. The efficacy of fixed combination of bisoprolol and amlodipine in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease and metabolic syndrome. Systemic Hypertension. 2015; 1: 26–31.

Пациенты с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и метаболическим синдромом (МС) достаточно часто встречаются в реальной клинической практике. Как правило, для оптимизации терапии таким больным приходится назначать большое количество медикаментозных средств (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы –

$\beta$ -АБ, антагонисты кальция – АК дигидропиридинового ряда, антиагреганты, статины и др.), что может приводить к снижению комплаентности и эффективности проводимого лечения. Одним из выходов в данной ситуации может являться назначение фиксированных комбинаций, в частности  $\beta$ -АБ и дигидропиридинового АК, оказывающих одновременно, как известно, антигипертензивный и антиишемический эффекты. Так, одной из недавно по-

явившихся в российской клинической практике фиксированных комбинаций является комбинация бисопролола и амлодипина – препарат Конкор АМ. Эффективность бисопролола и амлодипина в лечении кардиоваскулярных заболеваний показана во многих крупных международных рандомизированных исследованиях [1–4].

Вместе с тем практикующему врачу важно знать возможности конкретной фиксированной комбинации в лечении конкретных категорий пациентов. В достаточно большом зарубежном клиническом исследовании, включавшем 749 больных АГ, была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и безопасность Конкора АМ [5]. Применение Конкора АМ при АГ и стабильной ИБС обеспечивает не только оптимальный контроль артериального давления (АД) и достижение целевых значений у 96% больных, но и сопровождается существенным антигипертензивным эффектом, что было показано в единственном завершённом к настоящему времени российском исследовании [6].

Вместе с тем в последние годы большое внимание при оценке эффективности фармакотерапии уделяется не только таким традиционным критериям, как достижение целевого уровня АД, нормализация суточного профиля АД, органопротективное действие, но и новым «мишеням» в лечении АГ: скорости распространения пульсовой волны (СПВ) и центральному аортальному давлению [7, 8]. Возможность позитивного влияния на эти показатели различных антигипертензивных препаратов как в монотерапии, так и в составе фиксированных комбинаций активно изучается в последние годы.

В этой связи **целью** нашего исследования явилось оценить эффективность фиксированной комбинации β-АБ бисопролола и дигидропиридинового АК амлодипина у пациентов с неконтролируемой АГ, стабильной ИБС и МС в условиях реальной клинической практики.

## Материалы и методы

Исследование было открытым проспективным рандомизированным. В исследование включен 61 пациент с неконтролируемой АГ, стабильной ИБС и МС, из них 32 мужчины и 29 женщин. Критериями включения являлись:

- 1) уровень АД  $\geq 140/90$  и АД  $< 180/110$  мм рт. ст. на фоне любой предшествующей антигипертензивной терапии (АГТ), что расценивалось как неконтролируемая АГ;
- 2) стабильная стенокардия II–III функционального класса (ФК) с сохраняющимися приступами ангинозных болей на фоне применения любого β-АБ, кроме оригинального бисопролола (препарат Конкор, Takeda);
- 3) наличие МС, диагностированного в соответствии с критериями Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.) и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010 г.) [9, 10];
- 4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты не включались в исследование при наличии манифестных форм ИБС на момент рандомизации; перенесенных менее чем за 6 мес до включения в исследование острого инфаркта миокарда и/или острого нарушения мозгового кровообращения; хронической сердечной недостаточности III–IV ФК (по NYHA); сложных нарушений ритма и проводимости; симптоматической АГ; сахарного диабета типа 1 и 2; тяжелых соматических или психических заболеваний, определяющих неблагоприятный прогноз на ближайшее время и низкую приверженность терапии; непереносимости или противопоказаний к назначению дигидропиридиновых АК и β-АБ.

После оценки соответствия критериям включения и исключения проводилась рандомизация больных методом «конвертов», в результате которой были сформированы 2 группы. Пациентам 1-й группы (n=30) назначались ИАПФ рамиприл 10 мг/сут (Хартил, Egis), Конкор АМ (Takeda), доза которого определялась врачом-исследователем в зависимости от предшествующей терапии, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня АД. В исследова-

нии использовались 4 возможные суточные дозировки Конкора АМ: 5 мг бисопролола + 5 мг амлодипина, 10 мг бисопролола + 5 мг амлодипина, 5 мг бисопролола + 10 мг амлодипина, 10 мг бисопролола + 10 мг амлодипина. Больным 2-й (контрольной) группы (n=31) рекомендовалось лечение на усмотрение врача, соответствующее его привычной клинической практике. При этом обязательным условием являлось назначение ИАПФ, β-АБ (кроме оригинального бисопролола – препарата Конкор АМ) и дигидропиридинового АК. Пациенты обеих групп получали ацетилсалициловую кислоту и статины.

Всем включенным в исследование больным исходно, через 4 и 12 нед проводилось общеклиническое обследование, включавшее 3-кратное измерение АД, ЧСС. Кроме того, для определения скорости наступления антигипертензивного и антигипертензивного эффектов терапии в течение первых 7 сут наблюдения больным оценивали АД и ЧСС. Через 4 нед фармакотерапии при необходимости (отсутствии достижения целевого уровня АД) предусматривалась возможность коррекции дозы β-АБ и/или амлодипина в обеих группах.

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием комплекса BPLab Vasotens, ООО «Петр Телегин» (Россия). Данный комплекс позволяет оценить такие традиционные показатели, как среднесуточные, дневные и ночные характеристики АД, показатели вариабельности (ВАР) АД, индекс времени (ИВ) АГ, величину и скорость утреннего подъема АД (ВУП и СУП), суточный индекс (СИ). В то же время с помощью BPLab Vasotens можно определить среднесуточные значения параметров, характеризующих ригидность артерий: время распространения отраженной волны (RWTT, мс), оценочную СПВ в аорте (PWVao, м/с), индекс аугментации (AIx, %). Кроме того, рассчитывались основные параметры центрального аортального давления: систолическое аортальное давление (САДао, мм рт. ст.), диастолическое аортальное давление (ДАДао, мм рт. ст.), среднее давление в аорте (АДаоср, мм рт. ст.), индекс аугментации в аорте (AIxao, %). Все эти показатели анализировались исходно и через 12 нед наблюдения.

Через 4 и 12 нед проводилась оценка безопасности проводимой терапии, а также лабораторный контроль с определением уровней креатинина, электролитов, аспарагиновой аминотрансферазы, аланиновой аминотрансферазы, креатинфосфокиназы, глюкозы, липидного спектра.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). При анализе применялись методы параметрической статистики, данные представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверность различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Множественные сопоставления между качественными признаками проводились по критерию хи-квадрат с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

На момент рандомизации группы больных существенно не различались по половому составу, основным анамнестическим, антропометрическим и клиническим показателям (табл. 1). Вместе с тем в 1-й группе исходные значения ЧСС оказались достоверно выше по сравнению с группой контроля.

В зависимости от назначенной после рандомизации стартовой дозы Конкора АМ пациенты 1-й группы распределились следующим образом: 14 (46,7%) получали Конкор АМ в дозе 5+5 мг/сут, 8 (26,7%) – 10+5 мг/сут, 6 (20%) – 10+10 мг/сут, 2 (6,7%) – 5+10 мг/сут. Через 4 нед 8 больным доза препарата была изменена, в результате к моменту окончания наблюдения дозу Конкора АМ 5+5 мг/сут принимали 7 (23,4%), 10+5 мг/сут – 12 (40%), 10+10 мг/сут – 10 (33,3%), 5+10 мг/сут – 1 (3,3%) человек.

Во 2-й группе 14 (45,2%) пациентов получали генерический бисопролол, средняя стартовая доза которого составила 9,3 мг/сут. Более 1/2 больных (17 человек, 54,8%)

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа: Конкор АМ (n=30)	2-я группа: контрольная (n=31)	p
Число мужчин/женщин	14/16	18/13	НД
Возраст, лет	60,7±1,502	57,97±1,35	0,181
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,251±0,46	32,54±0,55	0,078
ОТ, см	97,1±1,163	99,61±1,17	0,134
Длительность АГ, годы	10,37±0,77	8,13±0,87	0,139
Длительность ИБС, годы	5,77±0,65	5,16±0,78	0,554
Число пациентов с II–III ФК стенокардии	15/15	16/15	НД
САД, мм рт. ст.	154,3±1,66	156,4±1,61	0,368
ДАД, мм рт. ст.	95,07±0,98	96,03±0,93	0,48
ЧСС, уд/мин	78,27±0,98	72,77±1,08	0,002

Примечание. НД – недостоверно, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии.

Таблица 2. Изменение значений САД, ДАД и ЧСС в группах наблюдения в течение 12 нед

Показатель	Исходно	Через 7 сут	Через 4 нед	Через 12 нед
<b>1-я группа (n=30)</b>				
САД, мм рт. ст.	154,3±1,66	129,2±1,37*	128,2±1,34*	125,4±0,85*
ДАД, мм рт. ст.	95,07±0,98	80,48±1,11*	79,8±1,02*	78,58±1,91*
ЧСС, уд/мин	78,27±0,98	61,03±0,68*	60,87±0,54*	57,93±0,31*
<b>2-я группа (n=31)</b>				
САД, мм рт. ст.	156,4±1,62	130,3±1,71*	129,9±1,77*	126,7±1,48*
ДАД, мм рт. ст.	96,03±0,93	83,78±1,34*	81,24±1,56*	77,75±1,32*
ЧСС, уд/мин	72,77±1,08	61,97±0,77*	61,81±0,82*	60,94±0,54*

\*p<0,01 – достоверность различий по сравнению с исходными значениями.

Таблица 3. Динамика основных показателей СМАД в группе пациентов, получавших Конкор АМ

Показатель	До начала терапии	Через 12 нед терапии	p
САДд, мм рт. ст.	139,8±2,31	124,96±1,41	0,0001
ДАДд, мм рт. ст.	83,7±1,12	76,23±0,95	0,0001
ИБ САДд, %	46,23±5,29	11,57±1,85	0,0001
ИБ ДАДд, %	23,63±3,06	10,63±1,86	0,0001
Вар САДд, мм рт. ст.	16,97±0,97	12,43±0,78	0,0001
Вар ДАДд, мм рт. ст.	13,73±0,68	10,97±0,52	0,002
САДн, мм рт. ст.	127,5±2,99	113,2±2,29	0,0001
ДАДн, мм рт. ст.	74,43±1,44	68,77±0,94	0,002
ИБ САДн, %	47,77±5,73	19,7±3,31	0,0001
ИБ ДАДн, %	42,37±5,09	21,73±3,34	0,001
Вар САДн, мм рт. ст.	15,27±1,05	10,97±0,84	0,002
Вар ДАДн, мм рт. ст.	13,67±0,69	8,83±0,51	0,0001
ВУП САД, мм рт. ст.	44,27±3,02	34,17±2,9	0,019
ВУП ДАД, мм рт. ст.	31,13±1,49	25,73±1,34	0,009
СУП САД, мм рт. ст./ч	21,43±3,01	10,53±1,51	0,002
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	18,43±3,22	8,63±1,3	0,007

Примечание: д – дневное, н – ночное, ИВ – индекс времени.

принимали метопролола тартрат в средней суточной дозе 75 мг/сут. Всем пациентам был назначен генерический амлодипин: 22 (71%) – 5 мг/сут, 9 (29%) – 10 мг/сут. На втором визите 3 больным была увеличена доза  $\beta$ -АБ, доза амлодипина увеличена до 10 мг/сут у 8 человек. Согласно дизайну исследования пациентам 2-й группы мог быть назначен любой ИАПФ на усмотрение врача. Подавляющее большинство (25 человек, 80,6%) включенных в эту группу принимали периндоприл (как оригинальный, так и генерический) в суточной дозе 8 или 10 мг/сут, остальные 6 больных – лизиноприл 10 мг/сут, эналаприл 10 мг/сут или рамиприл 10 мг/сут.

В обеих группах отмечалось достаточно быстрое, достоверное и устойчивое снижение офисного АД и ЧСС (табл. 2).

На фоне применения обоих вариантов терапии уже на 7-е сутки более чем у 1/2 больных были зафиксированы целевые значения АД, а к 12-й неделе число пациентов с АД < 140/90 мм рт. ст. в 1-й группе достигло 96,7%, во 2-й – 87,1% (рис. 1). Вместе с тем нельзя не отметить, что применение фиксированной комбинации Конкор АМ обеспечило достижение целевого уровня АД у несколько большего числа больных в сравнении с контрольной группой.

На фоне комбинированной АГТ в обеих группах отмечалась позитивная динамика основных показателей суточного профиля АД (табл. 3, 4). В то же время использование Конкора АМ сопровождалось достоверным улучшением всех параметров СМАД, тогда как в контрольной группе изменение таких важных показателей, как вариабельность АД в дневные и ночные часы, величины и скорости утреннего подъема АД, не достигло статистической значимости.

Через 12 нед наблюдения изменилось и соотношение числа пациентов с различными типами суточного профиля АД (СПАД). Исходно в обеих группах доминирующим профилем АД был non-dipper, который регистрировался у 46,7% больных 1-й группы и 41,9% – 2-й (рис. 2, 3).

Несколько реже определялись такие патологические профили, как over-dipper и night-peaker. Комбинированная терапия, включавшая Конкор АМ, способствовала достоверному уменьшению числа пациентов с типом non-dipper и увеличению – с физиологическим снижением АД в ночные часы – dipper (см. рис. 2). В контрольной группе также отмечалось увеличение числа больных с профилем dipper и уменьшение регистрации патологических типов СПАД, однако эти изменения были незначимыми (см. рис. 3).

Применение Конкора АМ сопровождалось достоверной позитивной динамикой параметров, характеризующих жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление (табл. 5).

Представляется важным то, что в 1-й группе пациентов через 12 нед терапии средние значения индекса аугментации (AIx) уменьшились до нормального диапазона, установленного в пределах от -30 до -10%. Одновременно СПВ (PWVao) существенно снизилась, однако не достигла оптимальных значений, определенных современными рекомендациями [7]. Вероятно, для нормализации данного показателя требуется более длительное применение Конкора АМ.

В группе контроля динамика основных параметров была позитивной, но статистически незначимой по сравнению с исходными данными (см. табл. 5). В то же время СПВ достоверно уменьшилась, но, как и в 1-й группе, не достигла оптимального уровня (<10 м/с).

У всех пациентов, включенных в наше исследование, имела место стабильная стенокардия, соответствовавшая в большинстве случаев II ФК. В этой связи нами оценивалась антиишемическая эффективность проводимой терапии. Использование Конкора АМ способствовало уменьшению числа приступов стенокардии в неделю с  $3,83 \pm 0,47$  до  $0,2 \pm 0,09$  ( $p < 0,01$ ) и потребности в короткодействующих нитратах с  $3,53 \pm 0,48$  до  $0,1 \pm 0,06$  дозы в неделю ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе наблюдалась аналогичная динамика: число приступов стенокардии умень-

# Конкор® АМ

Бисопролол + Амлодипин



Синергизм  
усилий  
в борьбе с  
артериальной  
гипертензией

Реклама

- Контроль АД у 82,5% пациентов с артериальной гипертензией<sup>1\*</sup>
- 24-часовая эффективность при хорошем профиле переносимости<sup>1</sup>
- Кардиопротекция за счет эффективного контроля АД и ЧСС<sup>1-4</sup>
- Четыре дозировки – 5+5; 5+10; 10+5; 10+10 (бисопролол + амлодипин, мг)<sup>2</sup>

1. Rana R and Patil A. Indian Practitioner 2008;61:225-34. 2. Summary of Product Characteristics. 3. Cruickshank JM. Int J Cardiol 2007;120:10-27. 4. Palatini P et al. Drugs 2006;66:133-144.

\* – после 4 недель терапии у пациентов с неэффективной предшествующей терапией

#### Сокращенная информация по назначению.

Торговое название: Конкор® АМ

МНН или группировочное название: бисопролол + амлодипин.

Лекарственная форма: таблетки.

Показания. Артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах.

Противопоказания. По комбинации амлодипин + бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ; выраженная артериальная гипотензия; шок; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка в день определенной дозировки. Подбор и титрацию дозы индивидуально для каждого пациента осуществляет врач.

**Побочное действие.** По амлодипину: головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, боль в животе, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к лицу, периферические отеки, повышенная утомляемость, отеки лодыжек. По бисопрололу: головная боль, головокружение, нарушение AV проводимости, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, тошнота, рвота, диарея, запор.

**Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.**

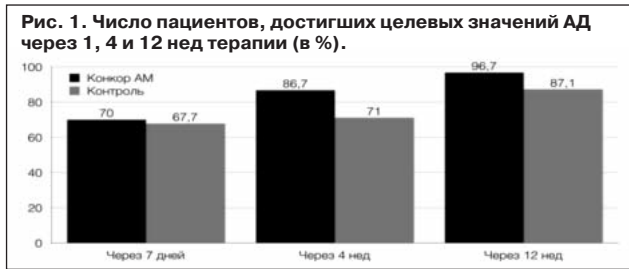
**С осторожностью.** ХСН (в т.ч. III-IV функционального класса), печеночная недостаточность, почечная недостаточность, гипертиреоз, сахарный диабет, AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, окклюзионные заболевания периферических артерий, псориаз, голодание, феохромоцитом (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов), бронхиальная астма и ХОБЛ, одновременно проводимая десенсибилизирующая терапия, проведение общей анестезии, пожилой возраст, артериальная гипотензия, сахарный диабет 1 типа, аортальный стеноз, митральный стеноз, острый инфаркт миокарда (после первых 28 дней).

**Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выхода рекламы: январь 2015.

000 «Такеда Фармасьютикалс»  
119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,  
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25.  
www.takeda.com.ru





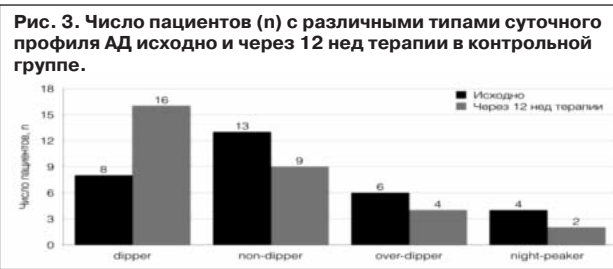
шилось с  $4,29 \pm 0,43$  до  $1,03 \pm 0,19$  ( $p < 0,05$ ) в неделю, потребность в короткодействующих нитратах – с  $4,13 \pm 0,46$  до  $0,9 \pm 0,16$  дозы в неделю ( $p < 0,05$ ).

За время наблюдения в 1-й группе ни у одного пациента не отмечалось нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии, во 2-й – у 2 женщин отмечалось появившиеся незначительных отеков стоп и голеней, однако отмены дигидропиридинового АК данное явление не потребовало.

Таким образом, у пациентов с АГ, стабильной стенокардией и МС терапия фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина Конкор АМ обеспечивала не только достижение целевых значений АД в большинстве случаев, но и достоверное улучшение основных показателей СМАД, а также нормализацию суточного профиля АД в 73% случаев. Кроме того, на фоне применения Конкора АМ имело место статистически значимое позитивное изменение параметров, характеризующих жесткость сосудистой стенки и центральное давление в аорте. В контрольной группе отмечались аналогичные позитивные, но менее убедительные изменения.

## Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с АГ, стабильной ИБС и МС предпочтительной тактикой АГТ и антиишемической терапии может быть использование фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина Конкор АМ. Данный вариант лечения показал преимущества перед свободной комбинацией  $\beta$ -АБ и



дигидропиридинового АК, часто назначаемой в реальной клинической практике.

Применение Конкора АМ сопровождалось более значимым антигипертензивным эффектом в сравнении с контрольной группой. Вместе с тем важным результатом нашего исследования можно считать продемонстрированную способность данной фиксированной комбинации оказывать позитивное влияние на жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление. В настоящее время накоплено достаточно данных о высокой прогностической значимости изменений СПВ, центрального давления в аорте и индекса аугментации. Так, увеличение СПВ является предиктором развития инсульта и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и ИБС [11, 12]. Хорошо известно, что повышение центрального аортального давления ассоциировано с увеличением риска развития ИБС, а также неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [13, 14].

Вместе с тем способность различных антигипертензивных препаратов улучшать показатели жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления активно изучается. Считается, что позитивное влияние на данные параметры могут оказывать ИАПФ и АК [15, 16]. Данные об эффективности влияния на сосудистую жесткость  $\beta$ -АБ достаточно противоречивы. Так, в исследовании ASCOT-CAFE в группе пациентов, получавших терапию, основанную на атенололе, наблюдались негативные изменения параметров, характеризующих центральное давление в аорте [17]. Напротив, у больных, принимавших АК и ИАПФ, имело место достоверное уменьшение центрального аортального давления. В последние годы появляется все больше свидетельств того, что современные  $\beta$ -АБ могут положительно влиять на жесткостные характеристики артерий [18].

В нашем исследовании фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина улучшала основные параметры, характеризующие жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление, причем в большей степени, чем свободная комбинация различных  $\beta$ -АБ и дигидропиридинового АК.

**Таблица 4. Динамика основных показателей СМАД в контрольной группе пациентов**

Показатель	До начала терапии	Через 12 нед терапии	$p$
САДд, мм рт. ст.	$138,6 \pm 2,03$	$128,1 \pm 1,44$	0,0001
ДАДд, мм рт. ст.	$88,26 \pm 1,75$	$77,97 \pm 1,5$	0,0001
ИБ САДд, %	$43,87 \pm 4,18$	$22,16 \pm 3,11$	0,0001
ИБ ДАДд, %	$40,84 \pm 3,66$	$25,06 \pm 2,94$	0,0001
Вар САДд, мм рт. ст.	$17,61 \pm 0,99$	$15,77 \pm 0,98$	0,065
Вар ДАДд, мм рт. ст.	$15,65 \pm 0,86$	$14,58 \pm 0,89$	0,136
САДн, мм рт. ст.	$128,9 \pm 2,42$	$118,9 \pm 1,95$	0,0001
ДАДн, мм рт. ст.	$80,58 \pm 1,72$	$71,19 \pm 1,19$	0,0001
ИБ САДн, %	$52,23 \pm 5,59$	$27,97 \pm 4,33$	0,0001
ИБ ДАДн, %	$53,13 \pm 5,25$	$27,13 \pm 3,93$	0,0001
Вар САДн, мм рт. ст.	$15,13 \pm 0,97$	$13,81 \pm 0,98$	0,07
Вар ДАДн, мм рт. ст.	$13,81 \pm 0,88$	$12,74 \pm 0,82$	0,125
ВУП САД, мм рт. ст.	$44,74 \pm 2,92$	$39,97 \pm 3,15$	0,092
ВУП ДАД, мм рт. ст.	$39,13 \pm 3,052$	$36,94 \pm 3,45$	0,55
СУП САД, мм рт. ст./ч	$24,26 \pm 2,42$	$21,58 \pm 1,59$	0,058
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	$16,29 \pm 2,14$	$13,71 \pm 1,01$	0,101

Примечание: д – дневное, н – ночное, ИВ – индекс времени.

Таблица 5. Динамика основных показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки и центральное давление в аорте, на фоне комбинированной АГТ

Показатель	1-я группа: Конкор АМ (n=30)		2-я группа: контроль (n=31)	
	До начала терапии	Через 12 нед терапии	До начала терапии	Через 12 нед терапии
RWTT, мс	126,4±2,36	137,2±1,75*	124,5±2,48	127,1±2,01
PWVao, м/с	11,2±0,27	9,44±0,21*	11,35±0,26	10,74±0,19*
Alx, %	-7,53±5,27	-25,27±3,66*	-12,06±4,003	-19,58±3,12
Alxao, %	27,27±2,95	13,9±2,01*	22,87±2,22	21,23±2,07
САДао, мм рт. ст.	130,9±2,43	113,3±1,3*	127,4±1,41	126,5±1,26
ДАДао, мм рт. ст.	88,6±2,45	74,97±1,03*	88,84±1,74	87,61±1,53
АДао ср, мм рт. ст.	102,9±1,45	92,23±0,92*	107,1±1,39	105,3±1,4

Примечание: \* $p < 0,01$  – достоверность различий по сравнению с исходными значениями; RWTT – время распространения отраженной волны, PWVao – оценочная СПВ в аорте, Alx – индекс аугментации, АДао – среднее давление в аорте, Alxao – индекс аугментации в аорте.

Более значимую эффективность Конкора АМ можно объяснить несколькими причинами. Хорошо известно, что применение фиксированной комбинации более «выгодно», чем свободной, как в отношении достижения целевых значений АД, так и обеспечения органопротекции [19]. Вероятно, в нашем исследовании именно использование фиксированной комбинации обеспечило не только достижение целевого АД у большинства больных, но и оптимизацию суточного профиля АД, а также вазопротективный эффект.

Кроме того, нельзя игнорировать тот факт, что в контрольной группе у подавляющего числа пациентов использовались генерические препараты, эффективность которых не всегда идентична оригинальным лекарственным средствам.

## Заключение

У пациентов с АГ, стабильной ИБС и МС применение Конкора АМ обеспечивает достижение целевых значе-

ний АД у 96,7% больных, сопровождается достоверной позитивной динамикой основных параметров СМАД и нормализацией суточного профиля АД в 73,3% случаев. Кроме того, терапия Конкором АМ способствует достоверному улучшению показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление.

Эффективность использования свободной комбинации  $\beta$ -АБ и дигидропиридинового АК оказалась менее выраженной в сравнении с терапией Конкором АМ.

Полученные нами результаты позволяют говорить о целесообразности применения Конкора АМ в реальной клинической практике у данной категории больных для обеспечения значимого антигипертензивного и антиишемического эффекта, а с учетом влияния Конкора АМ на жесткость сосудистой стенки – и для потенциального снижения риска развития кардиоваскулярных осложнений.

## Литература/References

- Dahlof B, Sever P, Wedel H et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Jamerson K, Weber M, Bakris G et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
- Nissen S, Tuzcu E, Libby P et al. CAMELOT Investigators. 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: 2217–25.
- Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBs) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 20–4.
- Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. *Indian Pract* 2008; 61: 225–34.
- Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и аmlодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2014; 10: 30–6. / 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 ishemiceskoi bolezni'u serdtsa. *Kardiologiya*. 2014; 10: 30–6. [in Russian]
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Europ Heart J* 2013; 34: 2159–219.
- Dahlof B et al. for the 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. М.; 2009; с. 2–21. / Diagnostika i lechenie metabolicheskogo sindroma. Rossiiskie rekomendatsii. Moskva. 2009; с. 2–21. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (4-i peresmotr). *Systemic Hypertension*. 2010; 3: 5–26. [in Russian]
- Stefanadis C, Dornellis J, Tsiamis E et al. Arterial stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 390–6.
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203–6.
- Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197–203.
- Pini R, Cavallini MC, Palmieri V et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2432–9.
- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118–23.
- Mackenzie IS, McEnery CM, Dhakam Z et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409–13.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
- Kampus P, Serg M, Kals J et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011; 57: 1122–8.
- Gupta AS, Poulter N. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скибицкий Виталий Викентьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ  
Фендрикова Александра Вадимовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ. E-mail: alexandra2310@rambler.ru  
Сиротенко Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ  
Скибицкий Александр Витальевич – ассист. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ