

# Перспективы применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в лечении пациентов с постковидным синдромом

О.А. Полякова<sup>1</sup>✉, docpolyakova.olga@gmail.com, О.Д. Остроумова<sup>1</sup>, Е.В. Миронова<sup>2</sup>, Н.М. Долдо<sup>2</sup>, А.И. Листратов<sup>1</sup>, А.В. Филиппова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>2</sup> Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84, стр. 39

## Резюме

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 с момента первого сообщения по настоящее время стремительно распространилась уже более чем в 200 странах по всему миру, создав серьезную угрозу для жизни и здоровья населения. Большинство пациентов, переболевших COVID-19, по-прежнему продолжают предъявлять жалобы на одышку, повышенную утомляемость, боль в груди, сердцебиение и другие симптомы. В настоящее время наличие симптомов через 12 нед. после острой фазы новой коронавирусной инфекции COVID-19 именуется собирательным термином «постковидный синдром». Исследования показали, что этот синдром часто встречается у выздоровевших пациентов с COVID-19 вне зависимости от их возраста и тяжести заболевания. Данная особенность существенно отличает постковидный синдром от других синдромов после перенесенной инфекции, в связи с чем изучение механизмов его развития, способов диагностики и лечения является важной задачей общественного здравоохранения. Особое внимание отводится пациентам с сопутствующей патологией, в особенности с гипертонией и сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как они имеют более тяжелый исход после инфекции и высокий уровень летальности. Текущие схемы медикаментозной терапии пациентов с постковидным синдромом и сопутствующими заболеваниями носят симптоматический характер. Наиболее частым проявлением постковидного синдрома со стороны сердечно-сосудистой системы является повышение уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений. В связи с этим в настоящем обзоре обсуждаются перспективы применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в лечении пациентов с постковидным синдромом, сопровождающимся повышением артериального давления и частоты сердечных сокращений.

**Ключевые слова:** постковидный синдром, артериальная гипертензия, тахикардия, сердечно-сосудистые заболевания, антигипертензивная терапия, бисопролол, амлодипин

**Для цитирования:** Полякова О.А., Остроумова О.Д., Миронова Е.В., Долдо Н.М., Листратов А.И., Филиппова А.В. Перспективы применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в лечении пациентов с постковидным синдромом. *Медицинский совет*. 2021;(14):23–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-23-34>.

**Конфликт интересов:** статья подготовлена при поддержке компании ООО «Мерк». Это никак не повлияло на мнение авторов.

## Prospects for the use of a fixed combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of patients with post-covid syndrome

Olga A. Polyakova<sup>1</sup>✉, docpolyakova.olga@gmail.com, Olga D. Ostroumova<sup>1</sup>, Elena V. Mironova<sup>2</sup>, Nicolai M. Doldo<sup>2</sup>, Alexander I. Listratov<sup>1</sup>, Anastasia V. Filippova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 84, Bldg. 39, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

## Abstract

The new coronavirus infection COVID-19 from the moment of the first message to the present has spread rapidly in more than two hundred countries around the world, posing a serious threat to the life and health of the population. Most patients who have recovered from COVID-19 continue to complain of shortness of breath, increased fatigue, chest pain, palpitations and other symptoms. Currently, the presence of symptoms 12 weeks after the acute phase of the new coronavirus infection COVID-19 is collectively referred to as "post-covid syndrome". Studies have shown that this syndrome occurs frequently in recovered patients with COVID-19, regardless of their age and severity of the disease. This feature significantly distinguishes post-covid syndrome from other syndromes after an infection, and therefore the study of the mechanisms of its development, methods of diagnosis and treatment is an important public health problem. Particular attention is paid to patients with comorbidities, especially those with hypertension and cardiovascular diseases, since they have a more severe outcome after infection and higher case mortality rate.

The current drug regimens for patients with post-covid syndrome and concomitant diseases are symptomatic. The most common manifestations of post-covid syndrome from the cardiovascular system are an increase in blood pressure and heart rate. In this regard, this review discusses the prospects for the use of a fixed combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of patients with post-covid syndrome, accompanied by an increase in blood pressure and heart rate.

**Key words:** post-covid syndrome, arterial hypertension, tachycardia, cardiovascular diseases, antihypertensive therapy, bisoprolol, amlodipine

**For citation:** Polyakova O.A., Ostroumova O.D., Mironova E.V., Doldo N.M., Listratov A.I., Filippova A.V. Prospects for the use of a fixed combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of patients with post-covid syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):23–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-23-34>.

**Conflict of interest:** the article was prepared with the support of Merck LLC. This did not affect the opinion of the authors in any way.

## ВВЕДЕНИЕ

Поскольку новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, не ослабевает по всему миру, вызывая все новую череду вспышек, она оказалась самой значительной пандемией за последнее столетие (учитывая пандемию гриппа в 1918 г.). По состоянию на 22 августа, согласно данным оперативного штаба Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), совокупное число зарегистрированных случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19 составляет более 211 млн, из них 4,4 млн – с летальным исходом<sup>1</sup>. В Российской Федерации (РФ) за весь период пандемии выявлено 6,8 млн случаев COVID-19<sup>2</sup>. Большинство пациентов с COVID-19 переносят заболевание в легкой форме [1]. Однако по мере увеличения числа пациентов, переболевших COVID-19, все больше и больше из них продолжают предъявлять жалобы на одышку, повышенную утомляемость, сердцебиение, снижение толерантности к физической нагрузке, боль в груди, депрессию и другие симптомы, которые возникают после острой фазы заболевания и сохраняются на протяжении нескольких недель и месяцев [2]. Согласно руководству по управлению долгосрочными последствиями COVID-19 Национального института здоровья и клинического

совершенствования Великобритании (National Institute for health and Care Excellence – NICE), наличие стойких постинфекционных симптомов, развивающихся уже во время или после инфекции и продолжающихся более 12 нед. от начала заболевания, носит название «постковидный синдром»<sup>3</sup> (рис. 1) [3]. Исследования показали, что этот синдром часто встречается у выздоровевших пациентов с COVID-19 вне зависимости от их возраста и тяжести заболевания [3–5]. Данная особенность существенно отличает постковидный синдром от других синдромов после перенесенной инфекции, в связи с чем изучение механизмов его развития, способов диагностики и лечения является важной задачей общественного здравоохранения.

Ведение пациентов с постковидным синдромом сопряжено с рядом проблем. С одной стороны, разнообразие симптоматики, обусловленное вовлечением в патологический процесс почти всех систем и органов, включая дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную, кроветворную, репродуктивную, эндокринологическую системы, кожу и желудочно-кишечный тракт, с другой – возможное исходное наличие у пациента сопутствующей патологии, усугубляющей течение заболевания [6]. В связи с этим четкие рекомендации по лечению постковидного синдрома отсутствуют, и терапия основывается на симптоматическом подходе.

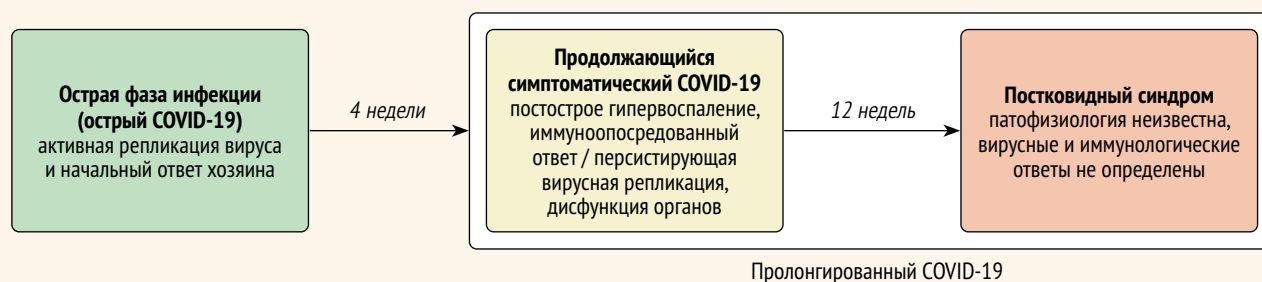
Особое место в структуре заболеваемости постковидным синдромом занимают пациенты с высоким

<sup>1</sup> Всемирная организация здравоохранения. Еженедельная эпидемиологическая сводка по COVID-19 – 24 августа 2021 г. (выпуск № 54). Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---24-august-2021>.

<sup>2</sup> Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О подтвержденных случаях новой коронавирусной инфекции COVID-2019 в России. Режим доступа: [https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=18787](https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=18787).

<sup>3</sup> NICE Guidance. COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>.

- **Рисунок 1.** Эволюция инфекции SARS-CoV-2 от острой фазы до постковидного синдрома (адаптировано из [3])
- **Figure 1.** Evolution of SARS-CoV-2 infection from acute phase to post-covid syndrome (adapted from [3])



сердечно-сосудистым риском и верифицированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Согласно накопленным данным, эта категория пациентов имеет более плохой прогноз в последующем, чем пациенты без ССЗ [7]. Также имеются работы, описывающие и развитие сердечно-сосудистой патологии после COVID-19 даже у пациентов с бессимптомным, легким и среднем течением заболевания [8–11]. Так, учеными из Великобритании было установлено, что через 4 мес. наблюдения за 201 пациентом с низким риском летального исхода от COVID-19 у 29% чел. были выявлены признаки поражения сердца по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), причем предшествующие ССЗ отмечались только у 9 чел. из общей группы [10]. В другом исследовании, включающем 26 спортсменов, перенесших бессимптомно COVID-19, у 46% из них по результатам МРТ был диагностирован миокардит [11].

Наиболее распространенными признаками и симптомами со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, переболевших COVID-19, согласно данным систематического обзора 25 обсервационных исследований, включающего 5440 участников, были боль в груди (до 89% участников) и учащенное сердцебиение (до 62%) [12]. При этом сердцебиение может проявляться как в виде пароксизмальной тахикардии, при которой частота сердечных сокращений (ЧСС) достигает до 180 ударов в минуту, так и постуральной, возникающей при смене положения тела из горизонтального в вертикальное [13]. Ранее сообщалось, что возможными причинами развития тахикардии у пациентов, выздоравливающих после инфекции, вызванной вирусами группы SARS, были нарушения функции легких, сердца, нервной системы, дисфункция щитовидной железы, анемия и состояние тревоги [14]. Вместе с тем у пациентов с постковидным синдромом частота данных симптомов отчасти обусловлена наличием сопутствующей патологии, из которой самой часто встречающейся является артериальная гипертензия (АГ) [15].

АГ – ведущий фактор риска сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний [16]. Частота встречаемости АГ у пациентов с постковидным синдромом тесно сопряжена с ее распространенностью в популяции в целом. В РФ, согласно эпидемиологическому многоцентровому исследованию ЭССЕ-РФ, АГ встречается у 30–45% пациентов в возрасте от 25 до 64 лет [17]. Также есть данные, свидетельствующие о том, что пациенты с АГ заболевают новой коронавирусной инфекцией COVID-19 чаще, чем лица с нормальным артериальным давлением (АД) [18, 19].

Стратегии лечения АГ у пациентов с постковидным синдромом не отличаются от таковых при его отсутствии, но, учитывая распространенность тахикардии, имеют ряд особенностей. Согласно российским и европейским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ [16, 20], основными используемыми классами антигипертензивных препаратов (АГП) являются: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокато-

ры рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК),  $\beta_1$ -адреноблокаторы, тиазидные и тиазидоподобные диуретики. У пациентов с COVID-19, по данным многоцентрового исследования, включающего 2190 участников, к приоритетным классам препаратов относят иАПФ, БРА, БКК и  $\beta_1$ -адреноблокаторы [21]. Кроме того, имеются сведения, что прекращение приема БРА, иАПФ и  $\beta$ -блокаторов у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, приводило к повышению риска смерти от инфекции COVID-19 в 2–4 раза: для БРА отношение шансов (ОШ) – 2,65, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,17–6,04, для иАПФ – ОШ 2,28, 95% ДИ: 1,15–4,54 и для  $\beta$ -блокаторов – ОШ 3,60, 95% ДИ: 1,10–10,27 [22]. При постковидном синдроме особое внимание уделяется  $\beta_1$ -адреноблокаторам и БКК [23].

## $\beta_1$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

$\beta_1$ -адреноблокаторы являются одним из 5 основных классов препаратов, применяющихся для лечения АГ [16, 19]. Их антигипертензивное действие реализуется за счет блокирования  $\beta$ -рецепторов первого типа в сердце и почках, приводящего к снижению частоты, силы сердечных сокращений и секреции ренина, а также к увеличению высвобождения вазодилатирующих веществ, снижающих общее периферическое сосудистое сопротивление [24, 25]. Данная группа препаратов, наряду с положительным влиянием на состояние баланса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способна подавлять активность симпатно-адреналовой системы [25], что обуславливает ее эффективность при сердечно-сосудистых проявлениях постковидного синдрома.

Важнейшим свойством  $\beta_1$ -адреноблокаторов является снижение ЧСС.

В исследовании Hypertension and Ambulatory Recording VEnetia Study (HARVEST) [26], 15% пациентов с АГ имели ЧСС в состоянии покоя > 85 ударов в минуту и примерно 27% – > 80 ударов в минуту. Помимо повышенного АД, ЧСС также связана с другими факторами риска ССЗ. Среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в исследовании Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial (VALUE) [27] повышенная ЧСС на исходном визите и в ходе исследования была ассоциирована с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий и смертностью от всех причин независимо от достигнутого уровня АД. Наконец, у пациентов, отнесенных к категории предгипертензии с ЧСС  $\geq$  80 ударов в минуту, было обнаружено 50%-е увеличение смертности от всех причин [28]. Таким образом, повышение ЧСС ассоциировано с увеличением риска развития АГ, осложнений АГ и смертности от всех причин.

В метаанализе 56 рандомизированных контролируемых исследований (26 параллельных и 30 перекрестных исследований), включавшем 7812 пациентов с первичной АГ, было показано, что  $\beta_1$ -адреноблокаторы (анализировалось 8 препаратов) у пациентов с легкой и умеренной АГ

достоверно снижали АД в среднем на  $-10/-8$  мм рт. ст. и частоту ЧСС на 11 ударов в минуту. Максимальное снижение АД происходило при двукратном увеличении начальной дозы  $\beta_1$ -адреноблокаторов [29].

В ретроспективном исследовании, оценивавшем связь между первичной тахикардией и смертью у пациентов с тяжелой формой COVID-19, было показано, что желудочковые тахикардии ассоциировались с трехкратным увеличением риска летальности, а прием  $\beta$ -блокаторов приводил к снижению риска летальности на 80% [30]. По данным S. Singh et al. [22], отмена  $\beta$ -блокаторов у пациентов с ССЗ и COVID-19 сопровождалась увеличением летальности от COVID-19 в 3,6 раза.

Показания к назначению  $\beta_1$ -адреноблокаторов довольно обширны, однако приоритетными являются следующие клинические ситуации: ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения ритма, в частности фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, аневризма аорты и контроль ЧСС [16, 20]. Также, по мнению экспертов, использование  $\beta_1$ -адреноблокаторов может быть рассмотрено и у пациентов с АГ и повышенной ЧСС, обусловленных гиперсимпатикотонией [31]. К данной группе чаще всего относятся молодые лица мужского пола, курильщики, люди, имеющие абдоминальное ожирение и испытывающие хронический психоэмоциональный стресс [31].

NICE также рекомендует использование  $\beta_1$ -адреноблокаторов для лечения стенокардии напряжения<sup>4</sup>, нарушений сердечного ритма<sup>5</sup> и острого коронарного синдрома<sup>6</sup>, в связи с чем данная группа препаратов может быть полезна и при лечении сердечно-сосудистых проявлений постковидного синдрома. Тем не менее из-за возможного развития таких побочных эффектов, как депрессия, повышенная утомляемость, эректильная дисфункция, нарушение липидного и углеводного обменов (инсулинорезистентность, повышение уровня липидов), к назначению  $\beta_1$ -адреноблокаторов практикующие врачи относятся весьма настороженно [32]. Однако частота нежелательных реакций (НР) при приеме  $\beta$ -блокаторов несколько преувеличена. Так, по данным систематического обзора 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включающих 15 383 пациента (7836 чел. из группы  $\beta$ -адреноблокаторов и 7547 чел. из группы плацебо), частота НР при применении  $\beta$ -блокаторов (бисопролол, небиволол, метопролол, карведилол, буциндолол) была практически сопоставима с группой плацебо [33]. В группе  $\beta$ -блокаторов было выявлено развитие только двух лекарственно-индуцированных НР из 33 проанализированных: брадикардия и перемежающаяся хромота. В группе плацебо наличие таких НР, как депрес-

сия и бессонница, встречалось даже чаще, чем в группе  $\beta$ -блокаторов.

Основными требованиями для успешного использования в клинической практике  $\beta_1$ -адреноблокаторов являются: селективность в отношении  $\beta_1$ -рецепторов, отсутствие внутренней симпатомиметической активности, наличие способности растворяться в жирах и 24-часовая длительность действия [34]. Согласно этим критериям среди всех  $\beta_1$ -адреноблокаторов выделяется бисопролол.

Бисопролол имеет один из самых высоких индексов селективности к  $\beta$ -рецепторам первого типа по сравнению с другими препаратами данного класса (бисопролол – 1 к 75, для сравнения: атенолол – 1 к 35; метопролол – 1 к 20; пропранолол – 1,8 к 1) [34]. За счет этого риск развития НР при его использовании сводится к минимуму. Также бисопролол является препаратом длительного действия с периодом полувыведения 10–12 ч, что обуславливает возможность его назначения один раз в сутки. При этом бисопролол оказывает выраженное фармакологическое действие. Так, у пациентов с АГ от легкой до умеренной степени бисопролол более выраженно снижал ЧСС по сравнению с метопрололом CR/ZOK (в среднем на 3,79 ударов в минуту,  $p = 0,0202$ ), снижение диастолического АД было сопоставимым [35].

В ходе крупных РКИ бисопролол доказал свою эффективность при лечении пациентов с АГ [36], ИБС [37] и хронической сердечной недостаточностью [38].

## БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

БКК широко применяются в лечении АГ и обладают сопоставимой с другими классами антигипертензивных препаратов эффективностью по снижению уровня АД, вероятностью развития сердечно-сосудистых событий и риска смертности [39, 40]. Все препараты из данной группы являются метаболически нейтральными (отсутствие отрицательных эффектов на углеводный, пуриновый и липидный обмены). Также дигидропиридиновые БКК в незначительной степени влияют на сократимость миокарда и не влияют на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость, что, наряду с их антигипертензивным, антиангинальным, органопротективным и антиагрегационным действиями, оказывает благоприятный эффект на состояние миокарда после его повреждения [39, 41]. Данные особенности играют важную роль при выборе стратегии лечения постковидного синдрома. Кроме того, в одном из ретроспективных когортных исследований, включающем 4569 пациентов (из них 1078 пациентов с АГ, принимающих антагонисты кальция), было выявлено, что смертность у пациентов, принимавших БКК на фоне COVID-19, была в 3 раза меньше по сравнению с пациентами, не принимавшими препараты данной группы [42]. В другом исследовании применение БКК, но не других АГП, у пациентов с АГ на догоспитальном этапе ассоциировалось со значимым снижением летальности от COVID-19 (1,95 против 5,85%,

<sup>4</sup> NICE Guidance. *Stable Angina: Management*. 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG126>.

<sup>5</sup> NICE Guidance. *Atrial Fibrillation: Diagnosis and Management*. 2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng196>.

<sup>6</sup> NICE Guidance. *Acute coronary syndromes*. 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng185>.



отношение рисков (ОР) 0,32, 95% ДИ: 0,13–0,76,  $\chi^2 = 7,61$ ,  $p = 0,0058$ ) [42].

БКК – довольно разнородный класс препаратов. По химической структуре их можно принципиально разделить на 2 подкласса: дигидропиридиновые (например, амлодипин, лерканидипин) и недигидропиридиновые (например, верапамил и дилтиазем). По данным систематических обзоров и метаанализов в большинстве исследований, изучающих их эффективность, использовались дигидропиридиновые БКК, в особенности амлодипин [40].

Амлодипин – дигидропиридиновый антагонист кальция III поколения с периодом полувыведения от 36 до 52 ч, обеспечивающий при однократном приеме постоянство концентрации в плазме крови и контроль уровня АД в течение суток [42]. Амлодипин, как и другие БКК, ингибирует внеклеточный приток кальция через мембраны гладкомышечных клеток сердца и сосудов за счет блокады потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа. Антигипертензивное действие амлодипина связано с его прямым релаксирующим действием на гладкие мышцы сосудов, приводящим к расширению артерий и артериол. Антиангинальное действие амлодипина связано с двумя механизмами. Во-первых, расширение периферических артериол приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления (уменьшению постнагрузки), как правило, без рефлекторной тахикардии, и последующему снижению потребности миокарда в кислороде. Во-вторых, расширение коронарных артерий и артериол в нормальных и ишемических регионах улучшает доставку кислорода в миокард [43].

По результатам таких крупных клинических исследований, как Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [44], Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) [45] и Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension trial (ACCOMPLISH) [46], амлодипин не только обеспечивал надежный контроль АД в течение суток, но и снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. По данным исследований Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) [47] и Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis trial (CAMELOT) [48], он также способствовал замедлению прогрессирования атеросклеротического процесса в коронарных и брахиоцефальных артериях. При этом амлодипин обладает большим эффектом в отношении профилактики инсультов по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, однако менее эффективен в отношении профилактики сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса [39, 40].

Изучалось также применение амлодипина при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19. По данным M.R. Straus et al. [49], амлодипин способен подавлять инфекционность вируса SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках легких.

## КОМБИНАЦИЯ БИСОПРОЛОЛА И АМЛОДИПИНА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В большинстве случаев лечение пациентов с АГ следует начинать с комбинации АГП [50]. Исключением является категория пациентов низкого риска с уровнем АД < 150/90 мм рт. ст., пожилого возраста ( $\geq 80$  лет) и с синдромом старческой астении [16, 50].

По данным метаанализа 42 исследований, включающих около 11 000 пациентов, сочетание двух классов АГП снижает уровень АД примерно в 5 раз эффективнее по сравнению с двукратным увеличением дозы одного препарата стартовой терапии [51]. Из всех 5 классов препаратов, рекомендованных для лечения АГ, нельзя комбинировать между собой иАПФ и БРА, а также  $\beta$ -адреноблокаторы и недигидропиридиновые БКК (верапамил, дилтиазем), так как их одновременное применение может привести к значимому усилению побочных эффектов [16, 20].

Начало терапии с комбинации  $\beta$ -адреноблокатора с лекарственным препаратом из других основных классов антигипертензивных средств является оправданным, когда есть показания для применения  $\beta$ -адреноблокаторов, например, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность или необходимость контроля ЧСС [16, 20]. Учитывая то обстоятельство, что АГ часто сочетается с ИБС и (или) хронической сердечной недостаточностью, начало терапии  $\beta$ -адреноблокатором является нередким явлением [52, 53].

При комбинировании антигипертензивных лекарственных препаратов необходимо учитывать фундаментальный принцип фармакологии: механизмы действия используемых веществ должны дополнять друг друга. Комбинация бисопролола и амлодипина соответствует этому принципу. Блокируя  $\beta_1$ -адренорецепторы, бисопролол обеспечивает снижение ЧСС и секрецию ренина, а амлодипин, блокируя потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа, дополнительно оказывает вазодилатирующее действие. Таким образом, представленная комбинация обладает тройным механизмом действия, обеспечивающим выраженный фармакологический и клинический эффекты.

Эффективность комбинации бисопролола и амлодипина доказана в многочисленных клинических исследованиях. Первое открытое несравнительное исследование фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина было проведено S. Mehta et al. [54] на 106 пациентах, страдающих эссенциальной АГ легкой и умеренной степени. Пациенты получали комбинацию бисопролола 2,5 мг и амлодипина 5 мг один раз в день в течение 8 нед. В случае недостаточного терапевтического эффекта через 7 или 15 дней дозу увеличивали вдвое. Ответ на лечение оценивался как снижение систолического АД ниже 140 мм рт. ст. и диастолического – ниже 90 мм рт. ст. Средние уровни систолического и диастолического АД были статистически значимо ниже в конце периода наблюдения по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,0001$ ), а частота ответа на лечение составила 89%.

В обсервационном исследовании (801 пациент с АГ 2-й ст., 749 из них завершили исследование) оценивалась эффективность фиксированной комбинации (ФК) бисопролола 5 мг и амлодипина 5 мг при приеме один раз в день в течение 4 нед. В результате было показано, что средний уровень систолического АД снижался с  $171,9 \pm 17,9$  до  $152,9 \pm 16,4$ ,  $142,1 \pm 13,1$  и  $134,3 \pm 10,1$  мм рт. ст. через 1, 2 и 4 нед. соответственно (во всех случаях  $p < 0,001$ ). Средний уровень диастолического АД снижался с  $103,9 \pm 9,6$  до  $93,5 \pm 8,8$ ,  $88 \pm 7,3$  и  $83,4 \pm 6,2$  мм рт. ст. соответственно (во всех случаях  $p < 0,001$ ) [54].

В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании III фазы длительностью 18 мес. оценивалась эффективность ФК бисопролола/амлодипина у пациентов с эссенциальной АГ, у которых монотерапия бисопрололом или амлодипином оказалась недостаточно эффективной. 200 пациентов были рандомизированы для лечения (100 пациентов с неконтролируемым АД на фоне приема бисопролола и 100 – на фоне монотерапии амлодипином), 196 пациентов вошли в итоговый анализ. В обеих группах отмечено сопоставимое среднее снижение систолического АД при приеме ФК бисопролола/амлодипина по сравнению с исходным уровнем: у пациентов, принимавших до начала исследования бисопролол, систолическое АД снижалось на  $25,9 \pm 12,82$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), у пациентов, получавших исходно амлодипин, – на  $24,7 \pm 11,67$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Также наблюдалось снижение средней ЧСС: у пациентов с исходной монотерапией бисопрололом – на  $6,6 \pm 9,67$  ударов в минуту ( $p < 0,001$ ), у пациентов с исходной монотерапией амлодипином – на  $11,5 \pm 8,65$  ударов в минуту ( $p < 0,001$ ). У большинства пациентов (83,2%) целевые уровни АД через 6 нед. лечения зафиксированы на фоне приема ФК бисопролола/амлодипина в дозе 5/5 мг. Лечение ФК бисопролола/амлодипина хорошо переносилось пациентами при использовании всех вариантов сочетания дозировок бисопролола и амлодипина [54].

В открытом несравнительном исследовании оценивались эффективность и безопасность ФК бисопролола/амлодипина в лечении пациентов с АГ и ИБС в амбулаторных условиях. В исследование были включены 100 пациентов (38% мужчин, средний возраст  $65,0 \pm 8,51$  года) с АГ 1–3-й ст. и ИБС, у которых предшествующая антигипертензивная терапия была неэффективной или нерегулярной. Включение в схему лечения ФК бисопролола/амлодипина через 4 нед. лечения сопровождалось снижением систолического АД на 21,7% ( $p < 0,001$ ), диастолического АД – на 17,0% ( $p < 0,001$ ), ЧСС – на 21,3% ( $p < 0,001$ ) с достижением целевого уровня систолического АД в 90% случаев, а диастолического АД – в 97%. При проведении суточного мониторинга электрокардиограммы в динамике наблюдалось уменьшение средней длительности эпизодов депрессии сегмента ST на 50,5% ( $p < 0,05$ ) и количества эпизодов ишемии на 54,8% ( $p < 0,05$ ) [55].

Не менее важным критерием при подборе комбинации лекарственных препаратов является их способность нивелировать негативные эффекты друг друга. Например, одним из нежелательных явлений при приеме  $\beta$ -адреноблокаторов является отсутствие способности снижать центральное систолическое АД [56]. Наличие у амлодипина способности расширять артерии и артериолы может нивелировать данное негативное действие  $\beta$ -адреноблокаторов, что и было показано в исследовании [57]. При этом одним из возможных НР амлодипина может быть повышение ЧСС за счет рефлекторной тахикардии, что может быть нивелировано приемом  $\beta_1$ -адреноблокатора. Свойства комбинации бисопролола и амлодипина в лечении постковидного синдрома, сопровождающегося повышением АД и ЧСС, представлены на рис. 2 [49, 58–66].

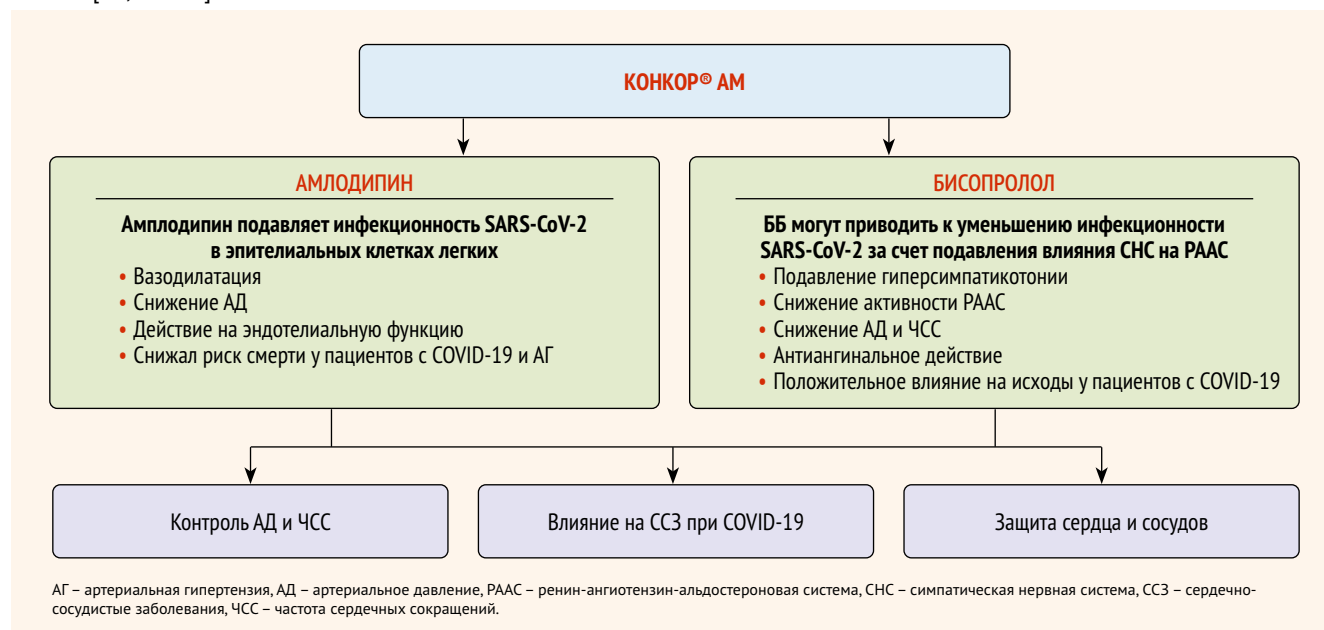
Также необходимо отметить, что при постковидном синдроме часто встречаются неврологические нарушения, а по данным И.Л. Запесочной и др. [67], комбинированное назначение бисопролола и амлодипина оказывает положительный эффект на показатели церебрального кровотока, проявляющийся улучшением доплерографических показателей.

### СРАВНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ БИСОПРОЛОЛА И АМЛОДИПИНА С ДРУГИМИ КОМБИНАЦИЯМИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Комбинация селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора с БКК дигидропиридинового ряда по эффективности снижения АД сопоставима с другими комбинациями АГП [20]. В единичных исследованиях непосредственно сравнивалась комбинация бисопролола и амлодипина с другими комбинациями АГП. Так, в двойном слепом РКИ в параллельных группах сравнивалась эффективность комбинации бисопролола (5 мг) / амлодипина (5 мг) и комбинации эналаприла (10 мг) / гидрохлоротиазида (12,5 мг). В исследование были включены 60 пациентов с АГ, у которых исходно и через 12 нед. лечения оценивались показатели эластичности центральных и периферических артерий. Статистически значимых различий между препаратами по антигипертензивной эффективности выявлено не было. При этом на показатели ангиопротекции (скорость распространения пульсовой волны, центральное систолическое АД, индекс аугментации), липидного (уровень общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов) и углеводного (концентрация глюкозы крови) обмена более выраженное положительное влияние оказала комбинация бисопролола и амлодипина [68].

В другом проспективном исследовании, включавшем 235 женщин с АГ 1–3-й ст., метаболическим синдромом и гипотиреозом, было показано, что комбинация амлодипина и бисопролола сопоставима по снижению АД с комбинацией амлодипина и лозартана, однако превосходила ее по положительному влиянию на вариабельность АД в дневные и ночные часы [69].

- **Рисунок 2.** Свойства комбинации бисопролола и амлодипина в лечении постковидного синдрома, сопровождающегося повышением АД и ЧСС [49, 58–66]
- **Figure 2.** Properties of the combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of post-covid syndrome with elevated BP and HR [49, 66–74]



## ПРЕИМУЩЕСТВА ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ БИСОПРОЛОЛА И АМЛОДИПИНА

За последние годы появилось еще больше убедительных доказательств того, что основным преимуществом использования ФК АГП является повышение приверженности пациентов к лечению и, как следствие, возможности более эффективного контроля АД [70, 71].

В проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании, включавшем 4288 пациентов (средний возраст – 59 лет, 50% мужчин), оценивались эффективность ФК бисопролола/амлодипина и приверженность к лечению. В исследование включались пациенты, которые уже были переведены с комбинации отдельных препаратов на ФК не менее чем за 4 нед. до включения в исследование. В результате средние суточные дозы ФК составили 5,8 мг для бисопролола и 6,4 мг для амлодипина. После 3 мес. лечения ФК бисопролола/амлодипина было проведено увеличение дозы бисопролола у 113 пациентов, амлодипина – у 126 пациентов. Спустя 6 мес. лечения ФК бисопролола/амлодипина к категории высокого уровня приверженности относилось 82% участников исследования, к категории среднего уровня – 15%. Высокая комплаентность пациентов сопровождалась снижением систолического и диастолического АД на 11% по сравнению с применением свободных комбинаций АГП, уменьшением пульсового давления с 58,8 до 52,2 мм рт. ст. и ЧСС с 75 до 68 ударов в минуту. У пациентов с сахарным диабетом (21% из общей группы) было отмечено снижение систолического АД со 150 до 133 мм рт. ст. [72].

В неинтервенционном исследовании, в котором приняла участие 10 430 пациентов с АГ, также оценивались эффективность комбинации амлодипина и бисопролола и приверженность к лечению. Все участники исследования

были разделены на 4 группы: первая – пациенты без сопутствующих заболеваний, вторая – пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, третья – пациенты с сопутствующими ССЗ, четвертая – пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и сопутствующими ССЗ. Пациентов всех групп переводили со свободных комбинаций АГП на ФК бисопролола и амлодипина не менее чем за 4 нед. до включения в исследование. Средняя доза бисопролола в составе ФК с амлодипином составила  $5,7 \pm 2$  мг/сут, амлодипина –  $6,3 \pm 2$  мг/сут. Наибольшая доза была назначена пациентам четвертой группы –  $6,0 \pm 2/6,6 \pm 2$  мг/сут. Через 6 мес. наблюдения соблюдение режима лечения от хорошего до отличного было зарегистрировано у 95% пациентов во всех группах. Средние значения систолического АД составили: 1-я группа –  $130 \pm 9$ , 2-я –  $131,7 \pm 11$ , 3-я –  $131,3 \pm 10$ , 4-я –  $132,3 \pm 10$  мм рт. ст. Пульсовое давление также снижалось в сопоставимой степени во всех группах [73].

В другое интервенционное исследование, схожее по дизайну с предыдущим, были включены 10 532 пациента (средний возраст – 59 лет; 48% женщин), из них имели сахарный диабет 2-го типа 22%, ССЗ – 38%. Все пациенты за 4 нед. до начала исследования переводились со свободной комбинации АГП на ФК бисопролола с амлодипином. Средние дозы в составе свободных комбинаций, до перевода на ФК, составляли 5,5 мг для бисопролола и 6,1 мг – для амлодипина один раз в сутки. Средние суточные дозы в составе ФК составили 5,8 и 6,4 мг соответственно. Приверженность к лечению через 6 мес. от хорошей до отличной наблюдалась более чем у 95% пациентов. Сравнение АД на исходном визите и через 6 мес. показало наличие существенных изменений: систолическое АД снизилось с 147,3 до 130,9 мм рт. ст., диастолическое АД – с 87,9 до 79,1 мм рт. ст. Клинически значимое улучшение профиля систолического АД отмечено у 82% пациентов [73].

Важно отметить, что повышение приверженности к лечению с помощью применения ФК не только улучшает контроль над АД, но и является экономически выгодным. При проведении фармакоэкономического анализа терапии пациентов с неконтролируемой АГ, стабильной ИБС и метаболическим синдромом было показано, что наибольшей экономической эффективностью (минимальной стоимостью лечения) обладает схема лечения, включающая ФК бисопролола и амлодипина по сравнению с назначением свободных комбинаций АГП [74].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение ФК бисопролола и амлодипина (Конкор® АМ, MERCK, Германия) при лечении постковидного синдрома, сопровождающегося повышением АД и ЧСС, является перспективной терапевтической стратегией, позволяющей расширить возможности терапии у пациентов, переболевших COVID-19.



Поступила / Received 25.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2021

Принята в печать / Accepted 14.09.2021

## Список литературы

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)*. М., 2021. 225 с. Режим доступа: [https://stopkoronavirus.rf/ai/doc/872/attach/Bmr\\_COVID-19\\_compressed.pdf](https://stopkoronavirus.rf/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf).
2. Del Rio C., Collins L.F., Malani P. Long-Term Health Consequences of COVID-19. *JAMA*. 2020;324(17):1723–1724. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19719>.
3. Jimeno-Almazán A., Pallarés J.G., Buendía-Romero Á., Martínez-Cava A., Franco-López F., Sánchez-Alcaraz Martínez B.J. et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5329. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105329>.
4. Sathyamurthy P., Madhavan S., Pandurangan V. Prevalence, Pattern and Functional Outcome of Post COVID-19 Syndrome in Older Adults. *Cureus*. 2021;13(8):e17189. <https://doi.org/10.7759/cureus.17189>.
5. Townsend L., Dowds J., O'Brien K., Sheill G., Dyer A.H., O'Kelly B. et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):997–1003. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC>.
6. Baig A.M. Chronic COVID Syndrome: Need for an Appropriate Medical Terminology for Long-COVID and COVID Long-Haulers. *J Med Virol*. 2021;93(5):2555–2556. <https://doi.org/10.1002/jmv.26624>.
7. Aghagholi G., Gallo Marin B., Soliman L.B., Sellke F.W. Cardiac Involvement in COVID-19 Patients: Risk Factors, Predictors, and Complications: A Review. *J Card Surg*. 2020;35(6):1302–1305. <https://doi.org/10.1111/jocs.14538>.
8. Miyazato Y., Morioka S., Tsuzuki S., Akashi M., Osanai Y., Tanaka K. et al. Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(11):ofaa507. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa507>.
9. Van den Borst B., Peters J.B., Brink M., Schoon Y., Bleeker-Rovers C.P., Schers H. et al. Comprehensive Health Assessment Three Months after Recovery from Acute COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1089–e1098. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>.
10. Dennis A., Wamil M., Alberts J., Oben J., Cuthbertson D.J., Wootton D. et al. Multiorgan Impairment in Low-Risk Individuals with Post-COVID-19 Syndrome: A Prospective, Community-Based Study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e048391. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391>.
11. Rajpal S., Tong M.S., Borchers J., Zareba K.M., Obaraki T.P., Simonetti O.P., Daniels C.J. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering from COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol*. 2021;6(1):116–118. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4916>.
12. Cabrera Martimbiano A.L., Pacheco R.L., Bagattini Á.M., Riera R. Frequency, Signs and Symptoms, and Criteria Adopted for Long COVID-19: A Systematic Review. *Int J Clin Pract*. 2021;e14357. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14357>.
13. Johansson M., Ståhlberg M., Runold M., Nygren-Bonnier M., Nilsson J., Olshansky B. et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *JACC Case Rep*. 2021;3(4):573–580. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.01.009>.
14. Lau S.T., Yu W.C., Mok N.S., Tsui P.T., Tong W.L., Cheng S.W. Tachycardia Amongst Subjects Recovering from Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Int J Cardiol*. 2005;100(1):167–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.06.022>.
15. Urmeneta Ulloa J., Martínez de Vega V., Salvador Montañés O., Álvarez Vázquez A., Sánchez-Enrique C., Hernández Jiménez S. et al. Cardiac Magnetic Resonance in Recovering COVID-19 Patients. Feature Tracking and Mapping Analysis to Detect Persistent Myocardial Involvement. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;36:100854. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100854>.
16. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
17. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
18. Esakandari H., Nabi-Afjadi M., Fakkari-Afjadi J., Farahmandian N., Miresmaeili S.M., Bahreini E. A Comprehensive Review of COVID-19 Characteristics. *Biol Proced Online*. 2020;22:19. <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2>.
19. Vellas C., Delobel P., de Souto Barreto P., Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(7):685–691. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1416-2>.
20. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
21. Yan F., Huang F., Xu J., Yang P., Qin Y., Lv J. et al. Antihypertensive Drugs Are Associated with Reduced Fatal Outcomes and Improved Clinical Characteristics in Elderly COVID-19 Patients. *Cell Discov*. 2020;6(1):77. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00221-6>.
22. Singh S., Offringa-Hup A.K., Logtenberg S., Van der Linden P.D., Janssen W., Klein H. et al. Discontinuation of Antihypertensive Medications on the Outcome of Hospitalized Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2. *Hypertension*. 2021;78(1):165–173. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17328>.
23. Kjeldsen S.E., Narkiewicz K., Burnier M., Oparil S. Potential Protective Effects of Antihypertensive Treatments during the Covid-19 Pandemic: from Inhibitors of the Renin-Angiotensin System to Beta-Adrenergic Receptor Blockers. *Blood Press*. 2021;30(1):1–3. <https://doi.org/10.1080/08037051.2021.1862483>.
24. Oliver E., Mayor F. Jr., D'Ocon P. Beta-Blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(10):853–862. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.006>.
25. Недогода С.В. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина: новые возможности антигипертензивной терапии. *Фарматека*. 2013;6(90–97). Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/11659>.
26. Palatini P. Role of Elevated Heart Rate in the Development of Cardiovascular Disease in Hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):745–750. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173104>.
27. Julius S., Palatini P., Kjeldsen S.E., Zanchetti A., Weber M.A., McInnes G.T. et al. Usefulness of Heart Rate to Predict Cardiac Events in Treated Patients with High-Risk Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;109(5):685–692. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.10.025>.
28. King D.E., Everett C.J., Mainous A.G., Liska H.A. Long-Term Prognostic Value of Resting Heart Rate in Subjects with Prehypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19(8):796–800. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.01.019>.
29. Wong G.W., Boyda H.N., Wright J.M. Blood Pressure Lowering Efficacy of Beta-1 Selective Beta Blockers for Primary Hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD007451. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007451.pub2>.
30. Gao P., Wu W., Tian R., Yan X., Qian H., Guo F. et al. Association between Tachyarrhythmia and Mortality in a Cohort of Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Transl Med*. 2021;9(10):883. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2282>.
31. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Остроумова О.Д., Ареев Ф.Т., Кисляк О.А., Стрюк Р.И. и др. Роль активации симпатической нервной системы в лечении артериальной гипертензии. Фокус на пациента с повышенной частотой сердечных сокращений. Экспертное мнение. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2020;(1):20–28. <https://doi.org/10.24411/2076-4189-2020-11047>.
32. Войцеховский Д., Пападеметрио В. Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии: акцент на небиволол. *Российский кардиологический журнал*. 2008;(4):43–52. Режим доступа: [https://russj-cardiol.elpub.ru/jour/article/view/1585?locale=ru\\_RU](https://russj-cardiol.elpub.ru/jour/article/view/1585?locale=ru_RU).



33. Barron A.J., Zaman N., Cole G.D., Wensel R., Okonko D.O., Francis D.P. Systematic Review of Genuine versus Spurious Side-Effects of Beta-Blockers in Heart Failure Using Placebo Control: Recommendations for Patient Information. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3572–3579. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.068>.
34. Огарков М.Ю., Баранова М.Н., Скрипченко А.Е. Практические аспекты применения фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2014;11(1):22–25. <https://doi.org/10.26442/SG29002>.
35. Yang T., Jiang Y., Hao Y., Zhou S., Xu X., Qu B. et al. Comparison of Bisoprolol to a Metoprolol CR/ZOK Tablet for Control of Heart Rate and Blood Pressure in Mild-to-Moderate Hypertensive Patients: the CREATIVE Study. *Hypertens Res.* 2017;40(1):79–86. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.101>.
36. Haasis R., Bethge H. Exercise Blood Pressure and Heart Rate Reduction 24 and 3 Hours after Drug Intake in Hypertensive Patients Following 4 Weeks of Treatment with Bisoprolol and Metoprolol: A Randomized Multicentre Double-Blind Study (BISOMET). *Eur Heart J.* 1987;8(Suppl M):103–113. [https://doi.org/10.1093/eurheartj/8.suppl\\_m.103](https://doi.org/10.1093/eurheartj/8.suppl_m.103).
37. De Muinck E.D., Buchner-Moell D., van de Ven L.L., Lie K.I. Comparison of the Safety and Efficacy of Bisoprolol versus Atenolol in Stable Exercise-Induced Angina Pectoris: A Multicenter International Randomized Study of Angina Pectoris (MIRSA). *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;19(6):870–875. <https://doi.org/10.1097/00005344-199206000-00005>.
38. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A Randomised Trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11181-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9).
39. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J. et al. Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Disease and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957–967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8).
40. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of Blood Pressure Lowering on Outcome Incidence in Hypertension: 4. Effects of Various Classes of Antihypertensive Drugs – Overview and Meta-Analyses. *J Hypertens.* 2015;33(2):195–211. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447>.
41. Goldsmith S.R. Effect of Amlodipine and Felodipine on Sympathetic Activity and Baroreflex Function in Normal Humans. *Am J Hypertens.* 1995;8(9):902–928. [https://doi.org/10.1016/0895-7061\(95\)00163-J](https://doi.org/10.1016/0895-7061(95)00163-J).
42. Peng C., Wang H., Guo Y.F., Qi G.Y., Zhang C.X., Chen T. et al. Calcium Channel Blockers Improve Prognosis of Patients with Coronavirus Disease 2019 and Hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(13):1602–1609. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001479>.
43. Haria M., Wagstaff A.J. Amlodipine. A Reappraisal of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Cardiovascular Disease. *Drugs.* 1995;50(3):560–586. <https://doi.org/10.2165/00003495-199550030-00009>.
44. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>.
45. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M. 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 Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895–906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1).
46. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., Dahlöf B., Pitt B., Shi V. et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417–2428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806182>.
47. Hernández R.H., Armas-Hernández M.J., Velasco M., Israili Z.H., Armas-Padilla M.C. Calcium Antagonists and Atherosclerosis Protection in Hypertension. *Am J Ther.* 2003;10(6):409–414. <https://doi.org/10.1097/00045391-200311000-00006>.
48. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., Thompson P.D., Ghali M., Garza D. 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(18):2217–2225. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2217>.
49. Straus M.R., Bidon M., Tang T., Whittaker G.R., Daniel S. FDA approved Calcium Channel Blockers Inhibit SARS-CoV-2 Infectivity in Epithelial Lung Cells. *bioRxiv.* 2020;2020.07.21.214577. <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.214577>.
50. Garjón J., Saiz L.C., Azparren A., Elizondo J.J., Gaminde I., Ariz M.J., Erviti J. First-Line Combination Therapy versus First-Line Monotherapy for Primary Hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD010316. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010316.pub2>.
51. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. 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. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>.
52. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-Control Study. *Lancet.* 2004;364(9438):937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
53. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S. et al. Blood Pressure and Incidence of Twelve Cardiovascular Diseases: Lifetime Risks, Healthy Life-Years Lost, and Age-Specific Associations in 1.25 Million People. *Lancet.* 2014;383(9932):1899–1911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1).
54. 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):1735–1743. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1205573>.
55. 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. Режим доступа: [http://www.gipertonik.ru/files/conference/kongress-17-mart-18-mart-2021/virtual\\_exhibition/merck/article\\_4.pdf](http://www.gipertonik.ru/files/conference/kongress-17-mart-18-mart-2021/virtual_exhibition/merck/article_4.pdf).
56. Williams B., Lacy P.S. Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics: Analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(8):705–713. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.088>.
57. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Богомаз А.В. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина нивелирует влияние β-адреноблокатора на показатели центральной пульсовой волны у больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2015;55(12):11–16. Режим доступа: [http://www.gipertonik.ru/files/conference/kongress-17-mart-18-mart-2021/virtual\\_exhibition/merck/article\\_5.pdf](http://www.gipertonik.ru/files/conference/kongress-17-mart-18-mart-2021/virtual_exhibition/merck/article_5.pdf).
58. Murdoch D., Heel R.C. Amlodipine. A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Cardiovascular Disease. *Drugs.* 1991;41(3):478–505. <https://doi.org/10.2165/00003495-199141030-00009>.
59. Vasanthakumar N. Can Beta-Adrenergic Blockers Be Used in the Treatment of COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020;142:109809. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109809>.
60. Grassi G. Sympathetic Overdrive in Hypertension: Clinical and Therapeutic Relevance. *The e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice.* 2015;13(36). Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-13/sympathetic-overdrive-in-hypertension-clinical-and-therapeutic-relevance>.
61. Blumenfeld J.D., Sealey J.E., Mann S.J., Bragat A., Marion R., Pecker M.S. et al. Beta-Adrenergic Receptor Blockade as a Therapeutic Approach for Suppressing the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Normotensive and Hypertensive Subjects. *Am J Hypertens.* 1999;12(5):451–459. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(99\)00005-9](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(99)00005-9).
62. Kirsten R., Neff J., Heintz B., Nemeth N., Rahlfs V.W., Nelson K. Influence of Different Bisoprolol Doses on Hemodynamics, Plasma Catecholamines, Platelet Aggregation, and Alpha 2- and Beta-Receptors in Hypertensive Patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8(Suppl 11):S113–S121. <https://doi.org/10.1097/00005344-198511001-00021>.
63. Prager G., Prager W., Hönig B. Effect of Beta-Adrenergic Blockade on the Circadian Rhythm of Myocardial Ischemia in Ambulatory Patients with Stable Angina. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;13(4):638–643. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2471003/>.
64. Pinto-Sietsma S.J., Flossdorf M., Buchholz V.R., Offerhaus J., Bleijendaal H., Beudel M. et al. Antihypertensive Drugs in COVID-19 Infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(6):415–416. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa058>.
65. Koh K.K., Han S.H., Ahn J.Y., Chung W.J., Lee Y., Shin E.K. Amlodipine Improves Endothelial Function and Metabolic Parameters in Patients with Hypertension. *Int J Cardiol.* 2009;133(1):23–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.11.058>.
66. Zhang L.K., Sun Y., Zeng H., Wang Q., Jiang X., Shang W.J. et al. Calcium channel Blocker Amlodipine Besylate Therapy Is Associated with Reduced Case Fatality Rate of COVID-19 Patients with Hypertension. *Cell Discov.* 2020;6(1):96. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00235-0>.
67. Запесочная И.Л., Автандилов А.Г. Динамика показателей церебрального кровотока при комбинированной терапии амлодипином и бисопрололом. *Клиническая медицина.* 2016;94(9):908–914. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-12-908-914>.
68. Недогада 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):19–22. [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2015.10.19-22](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.10.19-22).
69. Скибицкий В.В., Пыхалова Н.Е., Фендрикова А.В. Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом на фоне гипотиреоза. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2011;3(126):152–158. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16905435>.

70. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Неконтролируемая артериальная гипертензия – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. *Кардиология*. 2012;52(2):29–35. Режим доступа: <https://medi.ru/info/7675/>.
  71. Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A., Tierce J.C., Collins S.R., Battlemann D.S., Schwartz J.S. Predictors of Adherence with Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1147–1152. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1147>.
  72. 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;31(5):875–881. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1027676>.
  73. Hostalek U., Czarnecka D., Koch E.M. Treatment of Hypertensive Patients with a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine: Results of a Cohort study with More Than 10,000 Patients. *Cardiol Ther*. 2015;4(2):179–190. <https://doi.org/10.1007/s40119-015-0045-z>.
  74. Тарловская Е.И., Скибицкий В.В., Мальчикова С.В., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В., Сиротенко Д.В. Фармакоэкономическая эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина. *Кардиология*. 2015;55(4):25–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23644338>.
- 
- ## References
1. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Interim Guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07.05.2021)*. Moscow; 2021. 225 p. (In Russ.) Available at: [https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/872/attach/Bmr\\_COVID-19\\_compressed.pdf](https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf).
  2. Del Rio C., Collins L.F., Malani P. Long-Term Health Consequences of COVID-19. *JAMA*. 2020;324(17):1723–1724. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19719>.
  3. Jimeno-Almazán A., Pallarés J.G., Buendía-Romero Á., Martínez-Cava A., Franco-López F., Sánchez-Alcaraz Martínez B.J. et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5329. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105329>.
  4. Sathyamurthy P., Madhavan S., Pandurangan V. Prevalence, Pattern and Functional Outcome of Post COVID-19 Syndrome in Older Adults. *Cureus*. 2021;13(8):e17189. <https://doi.org/10.7759/cureus.17189>.
  5. Townsend L., Dowds J., O'Brien K., Sheill G., Dyer A.H., O'Kelly B. et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):997–1003. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC>.
  6. Baig A.M. Chronic COVID Syndrome: Need for an Appropriate Medical Terminology for Long-COVID and COVID Long-Haulers. *J Med Virol*. 2021;93(5):2555–2556. <https://doi.org/10.1002/jmv.26624>.
  7. Aghagholi G., Gallo Marin B., Soliman L.B., Sellke F.W. Cardiac Involvement in COVID-19 Patients: Risk Factors, Predictors, and Complications: A Review. *J Card Surg*. 2020;35(6):1302–1305. <https://doi.org/10.1111/jocs.14538>.
  8. Miyazato Y., Morioka S., Tsuzuki S., Akashi M., Osanai Y., Tanaka K. et al. Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(11):ofaa507. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa507>.
  9. Van den Borst B., Peters J.B., Brink M., Schoon Y., Bleeker-Rovers C.P., Schers H. et al. Comprehensive Health Assessment Three Months after Recovery from Acute COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1089–e1098. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>.
  10. Dennis A., Wamil M., Alberts J., Oben J., Cuthbertson D.J., Wootton D. et al. Multiorgan Impairment in Low-Risk Individuals with Post-COVID-19 Syndrome: A Prospective, Community-Based Study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e048391. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391>.
  11. Rajpal S., Tong M.S., Borchers J., Zareba K.M., Obaraki T.P., Simonetti O.P., Daniels C.J. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering from COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol*. 2021;6(1):116–118. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4916>.
  12. Cabrera Martimbiano A.L., Pacheco R.L., Bagattini Á.M., Riera R. Frequency, Signs and Symptoms, and Criteria Adopted for Long COVID-19: A Systematic Review. *Int J Clin Pract*. 2021:e14357. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14357>.
  13. Johansson M., Ståhlberg M., Runold M., Nygren-Bonnier M., Nilsson J., Olshansky B. et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: the Swedish Experience. *JACC Case Rep*. 2021;3(4):573–580. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.01.009>.
  14. Lau S.T., Yu W.C., Mok N.S., Tsui P.T., Tong W.L., Cheng S.W. Tachycardia Amongst Subjects Recovering from Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Int J Cardiol*. 2005;100(1):167–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.06.022>.
  15. Urmeneta Ulloa J., Martínez de Vega V., Salvador Montañés O., Álvarez Vázquez A., Sánchez-Enrique C., Hernández Jiménez S. et al. Cardiac Magnetic Resonance in Recovering COVID-19 Patients. Feature Tracking and Mapping Analysis to Detect Persistent Myocardial Involvement. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;36:100854. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100854>.
  16. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial Hypertension in Adults. Clinical Guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
  17. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. et al. The Prevalence of Non-Infectious Diseases Risk Factors in Russian Population in 2012–2013 Years. The Results of ECVD-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
  18. Esakandari H., Nabi-Afjadi M., Fakkari-Afjadi J., Farahmandian N., Miresmaeili S.M., Bahreini E. A Comprehensive Review of COVID-19 Characteristics. *Biol Proced Online*. 2020;22:19. <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2>.
  19. Vellas C., Delobel P., de Souto Barreto P., Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(7):685–691. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1416-2>.
  20. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
  21. Yan F., Huang F., Xu J., Yang P., Qin Y., Lv J. et al. Antihypertensive Drugs Are Associated with Reduced Fatal Outcomes and Improved Clinical Characteristics in Elderly COVID-19 Patients. *Cell Discov*. 2020;6(1):77. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00221-6>.
  22. Singh S., Offringa-Hup A.K., Logtenberg S., Van der Linden P.D., Janssen W., Klein H. et al. Discontinuation of Antihypertensive Medications on the Outcome of Hospitalized Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2. *Hypertension*. 2021;78(1):165–173. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17328>.
  23. Kjeldsen S.E., Narkiewicz K., Burnier M., Oparil S. Potential Protective Effects of Antihypertensive Treatments during the Covid-19 Pandemic: from Inhibitors of the Renin-Angiotensin System to Beta-Adrenergic Receptor Blockers. *Blood Press*. 2021;30(1):1–3. <https://doi.org/10.1080/08037051.2021.1862483>.
  24. Oliver E., Mayor F. Jr, D'Ocon P. Beta-Blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(10):853–862. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.006>.
  25. Nedogoda S.V. Fixed Combination of Bisoprolol and Amlodipine: New Potentials for Antihypertensive Therapy. *Farmateka*. 2013;6(1):90–97. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/11659>.
  26. Palatini P. Role of Elevated Heart Rate in the Development of Cardiovascular Disease in Hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):745–750. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173104>.
  27. Julius S., Palatini P., Kjeldsen S.E., Zanchetti A., Weber M.A., McInnes G.T. et al. Usefulness of Heart Rate to Predict Cardiac Events in Treated Patients with High-Risk Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;109(5):685–692. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.10.025>.
  28. King D.E., Everett C.J., Mainous A.G., Liska H.A. Long-Term Prognostic Value of Resting Heart Rate in Subjects with Prehypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19(8):796–800. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.01.019>.
  29. Wong G.W., Boyda H.N., Wright J.M. Blood Pressure Lowering Efficacy of Beta-1 Selective Beta Blockers for Primary Hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD007451. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007451.pub2>.
  30. Gao P., Wu W., Tian R., Yan X., Qian H., Guo F. et al. Association between Tachyarrhythmia and Mortality in a Cohort of Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Transl Med*. 2021;9(10):883. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2282>.
  31. Boytsov S.A., Karpov Yu.A., Ostroumova O.D., Ageev F.T., Kislyak O.A., Stryuk R.I. et al. The Role of Activation of the Sympathetic Nervous System in the Treatment of Arterial Hypertension. Focus on a Patient with an Increased Heart Rate. Expert Opinion. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology News*. 2020;1(1):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2076-4189-2020-11047>.
  32. Voytsekhovskiy D., Papademetrio V. Beta-Adrenoblockers in Arterial Hypertension Treatment: Focus on Nebivolol. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2008;4(4):43–52. (In Russ.) Available at: [https://russcardiol.lepub.ru/jour/article/view/1585?locale=ru\\_RU](https://russcardiol.lepub.ru/jour/article/view/1585?locale=ru_RU).
  33. Barron A.J., Zaman N., Cole G.D., Wensel R., Okonko D.O., Francis D.P. Systematic Review of Genuine versus Spurious Side-Effects of Beta-

- Blockers in Heart Failure Using Placebo Control: Recommendations for Patient Information. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3572–3579. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.068>.
34. Ogarkov M.Y., Baranova M.N., Skripchenko A.E. Practical Aspects of Fixed Combinations in the Treatment of Hypertension. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2014;11(1):22–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/SG29002>.
  35. Yang T., Jiang Y., Hao Y., Zhou S., Xu X., Qu B. et al. Comparison of Bisoprolol to a Metoprolol CR/ZOK Tablet for Control of Heart Rate and Blood Pressure in Mild-to-Moderate Hypertensive Patients: the CREATIVE Study. *Hypertens Res.* 2017;40(1):79–86. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.101>.
  36. Haas R., Bethge H. Exercise Blood Pressure and Heart Rate Reduction 24 and 3 Hours after Drug Intake in Hypertensive Patients Following 4 Weeks of Treatment with Bisoprolol and Metoprolol: A Randomized Multicentre Double-Blind Study (BISOMET). *Eur Heart J.* 1987;8(Suppl M): 103–113. [https://doi.org/10.1093/eurheartj/8.suppl\\_m.103](https://doi.org/10.1093/eurheartj/8.suppl_m.103).
  37. De Muinck E.D., Buchner-Moell D., van de Ven L.L., Lie K.J. Comparison of the Safety and Efficacy of Bisoprolol versus Atenolol in Stable Exercise-Induced Angina Pectoris: A Multicenter International Randomized Study of Angina Pectoris (MIRSA). *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;19(6):870–875. <https://doi.org/10.1097/00005344-199206000-00005>.
  38. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A Randomised Trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11181-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9).
  39. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J. et al. Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Disease and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet.* 2016;387(10022): 957–967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8).
  40. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of Blood Pressure Lowering on Outcome Incidence in Hypertension: 4. Effects of Various Classes of Antihypertensive Drugs – Overview and Meta-Analyses. *J Hypertens.* 2015;33(2):195–211. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447>.
  41. Goldsmith S.R. Effect of Amlodipine and Felodipine on Sympathetic Activity and Baroreflex Function in Normal Humans. *Am J Hypertens.* 1995;8(9):902–928. [https://doi.org/10.1016/0895-7061\(95\)00163-J](https://doi.org/10.1016/0895-7061(95)00163-J).
  42. Peng C., Wang H., Guo Y.F., Qi G.Y., Zhang C.X., Chen T. et al. Calcium Channel Blockers Improve Prognosis of Patients with Coronavirus Disease 2019 and Hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(13):1602–1609. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001479>.
  43. Haria M., Wagstaff A.J. Amlodipine. A Reappraisal of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Cardiovascular Disease. *Drugs.* 1995;50(3):560–586. <https://doi.org/10.2165/00003495-199550030-00009>.
  44. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>.
  45. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M. 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 Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895–906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1).
  46. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., Dahlöf B., Pitt B., Shi V. et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417–2428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806182>.
  47. Hernández R.H., Armas-Hernández M.J., Velasco M., Israili Z.H., Armas-Padilla M.C. Calcium Antagonists and Atherosclerosis Protection in Hypertension. *Am J Ther.* 2003;10(6):409–414. <https://doi.org/10.1097/00045391-200311000-00006>.
  48. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., Thompson P.D., Ghali M., Garza D. 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(18):2217–2225. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2217>.
  49. Straus M.R., Bidon M., Tang T., Whittaker G.R., Daniel S. FDA approved Calcium Channel Blockers Inhibit SARS-CoV-2 Infectivity in Epithelial Lung Cells. *bioRxiv.* 2020;2020.07.21.214577. <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.214577>.
  50. Garjón J., Saiz L.C., Azparren A., Elizondo J.J., Gaminde I., Ariz M.J., Erviti J. First-Line Combination Therapy versus First-Line Monotherapy for Primary Hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD010316. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010316.pub2>.
  51. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. 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. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>.
  52. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-Control Study. *Lancet.* 2004;364(9438):937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
  53. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S. et al. Blood Pressure and Incidence of Twelve Cardiovascular Diseases: Lifetime Risks, Healthy Life-Years Lost, and Age-Specific Associations in 1.25 Million People. *Lancet.* 2014;383(9932):1899–1911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1).
  54. 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):1735–1743. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1205573>.
  55. Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Kolomakskaya O.E. Evaluating the Effectiveness of a Fixed Combination of Amlodipine and Bisoprolol in Ambulatory Patients with Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya.* 2014;54(9):17–23. (In Russ.) Available at: [http://www.gipertonik.ru/files/conference/kongress-17-mart-18-mart-2021/virtual\\_exhibition/merck/article\\_4.pdf](http://www.gipertonik.ru/files/conference/kongress-17-mart-18-mart-2021/virtual_exhibition/merck/article_4.pdf).
  56. Williams B., Lacy P.S. Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics: Analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(8):705–713. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.088>.
  57. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Bogomaz A.V. The Fixed Combination of Amlodipine and Bisoprolol Eliminates the Effect of  $\beta$ -Blockers on Central Pulse Wave in Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya.* 2015;55(12):11–16. (In Russ.) Available at: [http://www.gipertonik.ru/files/conference/kongress-17-mart-18-mart-2021/virtual\\_exhibition/merck/article\\_5.pdf](http://www.gipertonik.ru/files/conference/kongress-17-mart-18-mart-2021/virtual_exhibition/merck/article_5.pdf).
  58. Murdoch D., Heel R.C. Amlodipine. A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Cardiovascular Disease. *Drugs.* 1991;41(3):478–505. <https://doi.org/10.2165/00003495-199141030-00009>.
  59. Vasanthakumar N. Can Beta-Adrenergic Blockers Be Used in the Treatment of COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020;142:109809. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109809>.
  60. Grassi G. Sympathetic Overdrive in Hypertension: Clinical and Therapeutic Relevance. *The e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice.* 2015;13(36). Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-13/sympathetic-overdrive-in-hypertension-clinical-and-therapeutic-relevance>.
  61. Blumenfeld J.D., Sealey J.E., Mann S.J., Bragat A., Marion R., Pecker M.S. et al. Beta-Adrenergic Receptor Blockade as a Therapeutic Approach for Suppressing the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Normotensive and Hypertensive Subjects. *Am J Hypertens.* 1999;12(5):451–459. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(99\)00005-9](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(99)00005-9).
  62. Kirsten R., Neff J., Heintz B., Nemeth N., Rahlfs V.W., Nelson K. Influence of Different Bisoprolol Doses on Hemodynamics, Plasma Catecholamines, Platelet Aggregation, and Alpha 2- and Beta-Receptors in Hypertensive Patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8(Suppl 11):S113–S121. <https://doi.org/10.1097/00005344-198511001-00021>.
  63. Prager G., Prager W., Hönig B. Effect of Beta-Adrenergic Blockade on the Circadian Rhythm of Myocardial Ischemia in Ambulatory Patients with Stable Angina. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;13(4):638–643. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2471003/>.
  64. Pinto-Sietsma S.J., Flossdorf M., Buchholz V.R., Offerhaus J., Bleijendaal H., Beudel M. et al. Antihypertensive Drugs in COVID-19 Infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(6):415–416. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa058>.
  65. Koh K.K., Han S.H., Ahn J.Y., Chung W.J., Lee Y., Shin E.K. Amlodipine Improves Endothelial Function and Metabolic Parameters in Patients with Hypertension. *Int J Cardiol.* 2009;133(1):23–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.11.058>.
  66. Zhang L.K., Sun Y., Zeng H., Wang Q., Jiang X., Shang W.J. et al. Calcium channel Blocker Amlodipine Besylate Therapy Is Associated with Reduced Case Fatality Rate of COVID-19 Patients with Hypertension. *Cell Discov.* 2020;6(1):96. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00235-0>.
  67. Zapesochayna I.L., Avtandilov A.G. Dynamics of Characteristics of Cerebral Circulation during Combined Treatment with Amlodipine and Bisoprolol. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2016;94(9):908–914. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-12-908-914>.
  68. Nedogoda S.V., Salasiuk A.S., Tsoma V.V., Chumachek E.L. The Influence of Fixed-Dose Combination of Amlodipine and Bisoprolol on Vascular Elasticity in Patients with Arterial Hypertension. *Consilium Medicum.* 2015;17(10):19–22. (In Russ.) [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2015.10.19-22](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.10.19-22).
  69. Skibitskiy V.V., Pykhalova N.E., Fendrikova A.V. Structural and Functional Features of the Left Ventricular Myocardium in Women with Arterial Hypertension and Metabolic Syndrome against the Background of Hypothyroidism. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2011;3(126):152–158. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16905435>.
  70. Karpov Yu.A., Deev A.D. Uncontrolled Arterial Hypertension – New Possibilities in Solving Problems of Increasing the Effectiveness of Treatment. *Kardiologiya.* 2012;52(2):29–35. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/7675/>.



71. Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A., Tierce J.C., Collins S.R., Battelman D.S., Schwartz J.S. Predictors of Adherence with Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1147–1152. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1147>.
72. 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;31(5):875–881. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1027676>.
73. Hostalek U., Czarnecka D., Koch E.M. Treatment of Hypertensive Patients with a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine: Results of a Cohort study with More Than 10,000 Patients. *Cardiol Ther.* 2015;4(2):179–190. <https://doi.org/10.1007/s40119-015-0045-z>.
74. Tarlovskaya E.I., Skibitsky V.V., Malchikova S.V., Fendrikova A.V., Skibitsky A.V., Sirotenko D.V. Pharmacoeconomic Effectiveness of a Fixed Combination of Bisoprolol and Amlodipine. *Kardiologiya.* 2015;55(4):25–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23644338>.

#### Информация об авторах:

**Полякова Ольга Александровна**, врач-терапевт, ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>; docpolyakova.olga@gmail.com

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0795-82254>; ostroumova.olga@mail.ru

**Миронова Елена Владимировна**, к.м.н., врач-кардиолог, заведующий кардиологическим отделением, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84, стр. 39; <https://orcid.org/0000-0002-2988-1767>; e.v.mironova@mail.ru

**Долдо Николай Михайлович**, врач-кардиолог, заведующий терапевтическим отделением, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84, стр. 39; <https://orcid.org/0000-0003-2546-1340>; Kolj.spb@mail.ru

**Листратов Александр Иванович**, ординатор второго года кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0401-1132>; alexanderlistratoff@yandex.ru

**Филиппова Анастасия Витальевна**, ординатор второго года кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3081-602X>; filippova.96@mail.ru

#### Information about the authors:

**Olga A. Polyakova**, Therapist, Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>; docpolyakova.olga@gmail.com

**Olga D. Ostroumova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0795-82254>; ostroumova.olga@mail.ru

**Elena V. Mironova**, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Head of the Cardiology Department, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 84, Bldg. 39, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2988-1767>; e.v.mironova@mail.ru

**Nicolai M. Doldo**, Cardiologist, Head of the Therapeutic Department, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 84, Bldg. 39, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2546-1340>; Kolj.spb@mail.ru

**Alexander I. Listratov**, 2<sup>nd</sup> Year Resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0401-1132>; alexanderlistratoff@yandex.ru

**Anastasia V. Filippova**, 2<sup>nd</sup> Year Resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3081-602X>; filippova.96@mail.ru