

# Сучасні підходи до діагностики та лікування артеріальної гіпертензії: фокус на фіксовані комбінації

Артеріальну гіпертензію (АГ) визнано основним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), до того ж вона є причиною 57% усіх смертей, пов'язаних з інсультом, і 24% – з ішемічною хворобою серця (Cohen, 2017). На думку провідних європейських фахівців, є нагальна потреба в підвищенні інформованості щодо АГ, а також удосконаленні її діагностування та лікування.

## Аспекти діагностики

Рекомендації Європейського товариства кардіології (ESC) та Європейського товариства гіпертензії (ESH) визначають АГ як рівень артеріального тиску (АТ), за якого користь лікування (медикаментозне / немедикаментозного) однозначно переважатиме пов'язані з ним ризику (Williams et al., 2018).

Гіпертензією вважається офісний АТ >140/90 мм рт. ст. Однак цільові рівні АТ, яких варто прагнути досягти за допомогою лікування, дещо нижчі – за умов хорошої переносимості лікування у більшості осіб віком <65 років цільовий систолічний АТ (САТ) становить 120-129 мм рт. ст., тоді як у пацієнтів віком 65-80 років та >80 років – 130-139 мм рт. ст. Зниження САТ <120 мм рт. ст. є недоцільним через відсутність будь-яких додаткових переваг. Цільовий діастолічний АТ (ДАТ) у всіх пацієнтів, незалежно від рівня ризику і супутніх захворювань, становить <80 мм рт. ст. (Williams et al., 2018).

При цьому однією з діагностичних концепцій є збільшення ролі позаофісного вимірювання АТ, тобто домашнього й амбулаторного моніторування. Саме ці методи дають змогу виявити так звану АГ білого халата та масковану гіпертензію. Зокрема, ESH припускає, що пацієнтів з офісним показником САТ принаймні 140/90 мм рт. ст. і середнім 24-годинним САТ <130/80 мм рт. ст. можна вважати такими, що мають АГ білого халата (Nuredini et al., 2020).

Водночас рекомендації ESH зазначають, що термін АГ білого халата має бути резервованим лише для нелікованих осіб. Він відрізняється від ефекту білого халата, який полягає в різниці між підвищеним АТ, вимірним у клініці, та нижчим АТ, вимірним удома чи амбулаторно, як у пацієнтів, що не отримували лікування, так і в осіб, що приймали антигіпертензивну терапію. Такий ефект вважають клінічно значущим, якщо різниця між офісними і позаофісними показниками АТ перевищує 20/10 мм рт. ст. (Whelton et al., 2017).

Суттєво знизити чи ліквідувати вплив ефекту білого халата на рівень АТ дає змогу автоматичне його вимірювання за допомогою спеціальних пристроїв, яке виконується за відсутності медичного персоналу в кабінеті. Саме таке вимірювання було використано в дослідженні SPRINT, результати якого продемонстрували, що інтенсивніший контроль САТ (121 проти 136 мм рт. ст.) асоціюється зі зниженням кількості значущих кардіоваскулярних подій на 25%, а смертності від усіх причин – на 27% (SPRINT Research Group, 2015). З погляду на застосувану методику вимірювання, ці результати є суперечливими і спричинюють безліч дискусій у науковому товаристві.

На думку авторів поточних рекомендацій, САТ у разі автоматичного вимірювання за відсутності лікаря зазвичай на 5-15 мм рт. ст. нижчий, ніж за звичайного офісного контролю. Тому є пропозиція робити поправку на метод вимірювання АТ, вважаючи приблизним рівнем інтенсивнішого контролю у SPRINT 130-140 мм рт. ст., а менш інтенсивного – 140-150 мм рт. ст. Отже, перш ніж встановити діагноз «резистентна АГ» необхідно виключити вторинну гіпертензію, переконатися у задовільній прихильності до лікування та підтвердити підвищення АТ за допомогою амбулаторного і/або домашнього моніторування (Williams et al., 2018).

## Оптимальний старт: комбінована терапія

Відповідно до ESC/ESH (2018) не слід відмовлятися від лікування чи припиняти його лише через вік пацієнта, якщо він добре переносить призначені медикаменти. У веденні пацієнтів похилого та старечого віку необхідно звертати увагу не на хронологічний вік, а на індивідуальні біологічні показники: слабкість, здатність до самообслуговування, переносимість лікування.

До того ж у хворих із високим нормальним АТ (130-139 / 85-89 мм рт. ст.) треба не лише наполягати на модифікації способу життя, а й розглянути можливість медикаментозного лікування за наявності високого кардіоваскулярного ризику (наприклад, за умов ішемічної хвороби серця).

Основні п'ять класів антигіпертензивних препаратів лишаються незмінними з настанов ESC/ESH (2013): інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), бета-блокатори (ББ) та діуретики. Ці класи підтвердили сприятливий вплив на АТ та зменшення кількості кардіоваскулярних подій у великих рандомізованих дослідженнях, тому рекомендовані як основа будь-якої антигіпертензивної терапії.

Деякі антигіпертензивні засоби з режимом дозування раз на добу можуть мати тривалу дію значно меншу ніж 24 год, не блокуючи саме ранішнє підвищення АТ.

У дослідженнях великий відсоток пацієнтів для досягнення цільового АТ отримували другий препарат і часто не приймали початковий засіб до кінця дослідження, що також не сприяло чистоті випробувань. Через обмеження цих досліджень зазвичай стверджують, що ступінь контролю АТ є найважливішим чинником у запобіганні ускладненням гіпертензії (Cohen, 2017).

Здебільшого монотерапія не дає змоги досягти цільових показників АТ. У рандомізованих дослідженнях антигіпертензивної терапії,

проведених у 1970-80-х рр., у яких як засіб початкової терапії застосовували дуже великі дози одного препарату, понад 50% суб'єктів потребували комбінованої терапії для досягнення цільового АТ, зазначеного в протоколі дослідження (Zanchetti, 1999).

Це означає, що збільшення дози початкового антигіпертензивного препарату зазвичай значно не підвищує ефективність монотерапії. Своєю чергою, високі дози майже всіх антигіпертензивних засобів збільшують ризик і тяжкість побічних ефектів, які є основною причиною низької прихильності пацієнтів до антигіпертензивної терапії в клінічній практиці.

Есенціальна гіпертензія має кілька механізмів, і раціональна комбінована терапія дає змогу чинити вплив на більш ніж один із них. Раціональна комбінована терапія допомагає зменшити частоту побічних ефектів не лише завдяки використанню низьких доз кожного з препаратів, але й завдяки протидії, яку кожен зі складових здатен чинити на небажану дію іншого препарату. Через адитивний вплив на АТ низькі дози комбінованих засобів забезпечують зменшення частоти побічних ефектів, з однаковим або кращим контролем АТ. Отже, комбінована терапія посідає важливе місце в рутинному лікуванні АГ.

Власне, стартова терапія комбінацією двох засобів має стати звичним лікуванням АГ. Винятками з цього правила є пацієнти з незначним підвищенням АТ, які можуть досягнути цільового показника за допомогою одного антигіпертензивного препарату, а також особи старечого віку або ослаблені хворі похилого віку, що потребують м'якшого зниження АТ. Крім контролю АТ, пацієнти з АГ потребують модифікації супутніх чинників ризику. Для цього призначають статини та низькодозові препарати ацетилсаліцилової кислоти (Williams et al., 2018).

Одним із найвагоміших аспектів нових рекомендацій є невідкладний початок саме комбінованої терапії.

## Фіксовані комбінації: амлодипін і бісопролол

В ESC/ESH (2018) віддають перевагу застосуванню фіксованих комбінацій (ФК), що вважають оптимальним варіантом стартової терапії для більшості пацієнтів з АГ. Окреме застосування двох антигіпертензивних засобів має певні обмеження, зокрема, негативно позначається на прихильності до лікування, що є одним із провідних етіологічних чинників недостатнього контролю АТ. Для багатьох, особливо літніх пацієнтів, застосування кількох ліків можуть бути неприйнятними та призводити до неправильної поведінки і неналежного дотримання призначень. Своєю чергою, ФК антигіпертензивних препаратів дають змогу отримувати переваги щонайменше двох медикаментів, вживаючи одну таблетку. Крім того, основними перевагами ФК антигіпертензивних препаратів вважають зручність для пацієнта і підвищення прихильності до лікування. Сучасні ФК мають декілька дозувань активних компонентів, що дає змогу гнучкіше обирати оптимальні дози для конкретного пацієнта.

Зважаючи на вищезазначене, розроблено ФК представника ББ бісопрололу і відомого БКК амлодипіну в дозуваннях 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг і 10 мг/10 мг як заміна вільного поєднання (Hostalek, 2016).

Амлодипін – антагоніст іонів кальцію (блокатор повільних кальцієвих каналів), що блокує трансмембранний потік іонів кальцію до клітин гладеньких м'язів міокарда та судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений прямою релаксуючою дією на гладеньку мускулатуру судин. Його антиангінальний ефект забезпечується двома механізмами:

1. Розширення периферичних артерій і, як результат, зменшення загального периферичного опору (постнавантаження). Оскільки частота серцевих скорочень не змінюється, зниження навантаження на серце зменшує споживання енергії міокардом та його потребу в кисні.

2. Розширення основних коронарних артерій та артерій як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда. Ця дилатація збільшує надходження кисню до міокарда у хворих на вазоспастичну стенокардію (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією застосування амлодипіну раз на добу забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску протягом 24 год. Завдяки повільному початку дії амлодипіну різкого зниження артеріального тиску не спостерігається. У пацієнтів зі стенокардією амлодипін подовжує загальний час виконання фізичного навантаження, час до виникнення нападу стенокардії та збільшує час до виникнення значущої депресії сегмента ST, а також знижує частоту нападів стенокардії та зменшує потребу в застосуванні нітрогліцерину.

Амлодипін не спричиняє небажаних метаболічних ефектів або змін рівня ліпідів у плазмі крові, тому його можна застосовувати пацієнтам із бронхіальною астмою, цукровим діабетом та подагрою. Після перорального застосування в терапевтичних дозах амлодипін добре всмоктується і досягає максимальної концентрації у крові через 6-12 годин після прийому. Вживання їжі не чинить вплив на біодоступність амлодипіну. Амлодипін метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів, 10% препарату виводиться із сечею у незмінному стані, 60% – у вигляді метаболітів, 20-25% – із калом.

Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 35-50 год, що дає змогу призначати препарат раз на добу.

Таблиця 1. Комплаєнс пацієнтів на 5-му візиті (після 6 міс. лікування фіксованою комбінацією)

Комплаєнс (n=11 429)	n	%
Відмінний (прийнято >90% призначених таблеток)	9610	84
Добрий (прийнято 76-90% призначених таблеток)	1689	15
Посередній (прийнято 50-75% призначених таблеток)	107	1
Поганий (прийнято <50% призначених таблеток)	23	<0,1
Разом	11 429	100,0
Відмінний або добрий (≥76%) комплаєнс	11 299	99

Таблиця 2. Зміни АТ, пульсового тиску й ЧСС

Час	САТ (мм рт. ст.)		ДАТ (мм рт. ст.)		Пульсовий тиск (мм рт. ст.)		ЧСС (уд./хв)	
	n	m±SD медіана Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	m±SD медіана Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	m±SD медіана Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	m±SD медіана Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>
Візит 1-й (початок дослідження)	12 383	147,6±16	12 373	88,3±10	12 369	59,3±13	12 333	75,8±10
	148	138-160	90	80-95	60	50-70	76	68-82
Візит 4-й (після 6 міс. лікування)	11 472	131,2±16	11 463	78,9±7	11 457	52,3±10	11 408	68,4±7
	130	125-139	80	75-83	50	45-60	68	64-72
Різниця m±SD	11 433	16,5±15	11 417	9,5±11	11 407	7,1±14	11 322	7,7±10
	15	5-27	10	0-16	5	0-15	7	0,14



Бісопролол – селективний блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторів, без внутрішньої симпатоміметичної активності, а також не має суттєвих мембраностабілізуючих властивостей. Він блокує  $\beta_1$ -адренорецептори та зменшує дію на них катехоламінів, має антигіпертензивну та антиангінальну дію.

Механізм антигіпертензивної дії відбувається завдяки зниженню хвилинного об'єму серця, зменшення симпатичної стимуляції периферичних судин і пригнічення вивільнення реніну нирками. Антиангінальна дія пов'язана з блокадою  $\beta_1$ -адренорецепторів, що призводить до зниження потреби міокарда у кисні завдяки негативній хронотропній дії. Отже, бісопролол усуває або зменшує симптоми ішемії. Максимальний ефект з'являється через 3-4 год після перорального застосування. Зазвичай максимальний гіпертензивний ефект фіксують через 2 тиж. застосування.

Бісопролол майже повністю (до 90%) всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Ефект першого проходження через печінку виражений незначною мірою (близько 10%), абсолютна біодоступність – приблизно 90%. Період напіввиведення з плазми крові становить 10-12 год, що забезпечує терапевтичний ефект протягом 24 год після одноразового прийому дозованої дози. Виводиться з організму двома шляхами: 50% метаболізується печінкою до неактивних метаболітів, які потім виводяться нирками, решта 50% – нирками у незмінному стані. В організмі людини активні метаболіти не утворюються.

Бісопролол, і амлодипін належать до широко використовуваних антигіпертензивних препаратів. Їх комбінація спричиняє додатковий ефект, оскільки обидва засоби мають різні взаємодоповнювальні механізми дії для зниження АТ: наприклад, судинний селективний антагоніст кальцію, як-от амлодипін, знижує загальний периферичний опір, а  $\beta_1$ -селективний блокатор, як-от бісопролол, знижує частоту серцевих скорочень (ЧСС) і, відповідно, серцевий викид (Waeber et al., 2009).

Зокрема, вивчали вплив бісопрололу й амлодипіну як засобів монотерапії у лікуванні есенціальної АГ, а також як ФК не лише для оцінювання біоеквівалентності, але й ефективності та безпеки в лікуванні АГ (Mehta et al., 2005; Shirure et al., 2023; Hostalek et al., 2015).

У першому досліджували ефективність і безпеку ФК у 106 пацієнтів із есенціальною АГ від легкого до помірного ступеня тяжкості (Mehta et al., 2005). За отриманими даними, застосування ФК амлодипіну / бісопрололу (5 мг/2,5 мг) раз на добу значно знизило як САТ, так і ДАТ, добре переносилося та було безпечним після 8 тиж. лікування (рівень відповіді на лікування сягав 98%).

Подальші результати застосування ФК бісопрололу й амлодипіну отримано під час обсерваційного дослідження за участю 801 суб'єкта з есенціальною АГ II стадії (Rana and Patil, 2008). Пацієнти отримували ФК 5 мг бісопрололу і 5 мг амлодипіну раз на добу впродовж 4 тиж. Частота відповіді на лікування після 4 тиж. спостереження становила 82,5%. У пацієнтів, які мали відповідь на лікування, наприкінці дослідження САТ становив <140 мм рт. ст. і ДАТ – <90 мм рт. ст. Ефективність і переносимість оцінювали як відмінну або хорошу 91,4 і 90,3% учасників відповідно. Найчастішим побічним ефектом був набряк (у 8% пацієнтів), серед інших небажаних реакцій: головний біль (4%), втомлюваність (3%), судоми ніг (3%) і сухість у роті (1%). Усі ці явища мали легкий характер. Отже, щоденне застосування ФК бісопрололу (5 мг) і амлодипіну (5 мг) за есенціальної АГ II стадії було ефективним, безпечним і добре переносилося.

В іншому дослідженні продемонстровано перевагу застосування ФК бісопрололу (5 мг) і амлодипіну (5 мг) у 60 пацієнтів віком 40-65 років з АГ (Shirure et al., 2012).

У пацієнтів, які не мали відповіді на лікування окремо амлодипіном (5 мг) і бісопрололом (5 мг), після додавання другого препарату середні значення САТ і ДАТ значно знизилися через 2 тижні.

Результати обсерваційного дослідження за участю кількох тисяч пацієнтів, яке провели у Польщі, достовірно продемонстрували високу прихильність до застосування ФК бісопрололу й амлодипіну, що дало змогу покращити контроль АТ і знизити ризик серцево-судинних подій (Hostalek et al., 2015).

Основна мета дослідження III фази полягала у вивченні ефективності ФК бісопрололу й амлодипіну в 200 пацієнтів з АГ, у яких не вдавалося контролювати АТ за допомогою монотерапії (5 мг бісопрололу або 5 мг амлодипіну) (Hostalek and Montenegro, 2016).

Виходячи з первинної кінцевої точки дослідження – ефективності, суб'єкти, які перед дослідженням отримували монотерапію амлодипіном без достатнього ефекту, і які перед дослідженням отримували монотерапію бісопрололом без достатнього результату, повідомили про середнє зниження САТ на 24,7 мм рт. ст. (95% довірчий інтервал (ДІ): -27,1; -22,3) і 25,9 мм рт. ст. (95% ДІ: -28,6; -23,3) відповідно, до 18-го тижня застосування ФК (усі значення  $p < 0,001$ ). Як ДАТ, так і ЧСС суттєво знизилися за застосування ФК порівняно зі значеннями, що фіксували за монотерапії ( $p < 0,001$ ). Додавання другого компонента ФК сприяло статистично і клінічно значущому зниженню САТ. Зокрема, у >80% пацієнтів АТ можна було контролювати за допомогою найнижчої концентрації ФК (5 мг/5 мг після 6 тиж. лікування).

#### Лікування АГ ФК бісопрололу й амлодипіну в щоденній практиці

Німецькі дослідники Ulrike Hostalek et al. вивчали комплаєнтність до лікування ФК бісопрололу й амлодипіну в щоденній практиці в пацієнтів, які були переведені з вільної комбінації зазначених препаратів на ФК. Вторинними кінцевими точками дослідження були оцінка значень АТ і ЧСС. У неінтервенційному дослідженні взяли участь 12 424 пацієнти віком від 18 років з есенціальною АГ із Чехії, Угорщини, Польщі, Румунії, Сербії та Словаччини, які перейшли з вільної комбінації бісопрололу та амлодипіну на ФК щонайменше за 4 тижні до початку дослідження (Hostalek and Koch, 2016).

У дослідженні брали участь 49% пацієнтів жіночої і 51% – чоловічої статі. Наймолодшому пацієнтові було 19 років, найстаршому – 99 років (середній вік: 59,1 року). Ні стать, ні вік не мали впливу на значення АТ на початку дослідження. Відомо, що 39% осіб мали супутні серцево-судинні захворювання, 21% – цукровий діабет (ЦД) II типу і 13% – поєднання супутніх СС-захворювання і ЦД II типу. Крім того, 54% пацієнтів мали надлишкову вагу (індекс маси тіла (ІМТ) >25) і ще 27% – ожиріння (ІМТ >30). Майже половина учасників зазначила, що не палить, 25% – усе ще курили або кинули; 38% – не вживали алкоголю, інші – вживали зрідка (50%), помірно (11%) або регулярно (1%). Критеріями виключення були вагітність, лактація, будь-які протипоказання до призначення ФК та іншого антигіпертензивного лікування.

Усі пацієнти отримували попереднє лікування раз на добу вільною комбінацією бісопрололу (середнє значення 5,5±1,5 мг) і амлодипіну (середнє значення 6,1±2 мг). Більшість пацієнтів (8497, 72%) отримувала мінімальну можливу комбінацію: 5 мг бісопрололу і 5 мг амлодипіну. Середня тривалість вільного комбінованого лікування до переходу на ФК становила 16,8 місяця. Середня тривалість АГ становила 8,8±6 років.

Повторне обстеження проводили через 6 міс. АТ вимірювали в положенні лежачи

після щонайменше 5 хв відпочинку. Додатково пацієнти мали оцінити нове лікування. Перехід на ФК без змін разових доз бісопрололу й амлодипіну здійснили приблизно у 80% випадків. Середні добові дози ФК становили 5,8 мг бісопрололу і 6,3 мг амлодипіну, лише незначно відрізняючись від доз у вільній комбінації (5,5 мг і 6,1 мг відповідно).

Комплаєнтність до лікування визначали за кількістю таблеток (вживані таблетки, поділені на призначені та помножені на 100) і оцінювали як: відмінна – >90%, хороша – 76-90%, помірна – 51-75%, погана – <50% (табл. 1).

Очікувалось, що понад 90% пацієнтів під час візиту демонструватимуть відмінну або хорошу прихильність до лікування. За отриманими даними, вона була хорошою або відмінною у 99% осіб.

На початку дослідження АТ не контролювали 3664 пацієнти (30%), а після 6 міс. лікування таку ситуацію спостерігали лише в 130 випадках (1%). Зокрема, САТ знизився на 16,5 мм рт. ст., а ДАТ – на 9,5 мм рт. ст. Аналогічно знизилися значення пульсового тиску та ЧСС протягом 6 міс. лікування. Упродовж дослідження і пульсовий тиск, і ЧСС (обидва незалежні чинники ризику ССЗ), значно покращилися. Середній пульсовий тиск знизився з 59,3 мм рт. ст. на початку лікування до 52,3 мм рт. ст. після 6 міс. терапії. Так само середня ЧСС знизилася із 75,8 до 68,4 уд./хв після 6 міс. лікування ФК (табл. 2).

Крім того, попереднє дослідження також продемонструвало контроль пульсового тиску за допомогою ФК бісопрололу й амлодипіну, що потенційно пов'язане з кращою прихильністю пацієнтів до лікування.

Позитивний вплив лікування ФК на АТ і ЧСС було підтверджено для всіх груп пацієнтів. Дані про переваги лікування доступні щодо 7982 учасників, серед яких

7184 (90%) зазначили, що віддають перевагу застосуванню саме ФК.

За результатами дослідження, застосування ФК амлодипіну й бісопрололу застало високу прихильність пацієнтів, що може забезпечити кращий контроль АТ порівняно з вільною комбінацією, яка має вирішальне значення для зниження ризику серцево-судинних подій.

#### Висновки

Отже, однією з головних засад фармако-терапії АГ є застосування ФК для покращення прихильності до лікування. Двокомпонентні ФК пришвидшують досягнення цільових показників, збільшують ефективність і передбачуваність контролю АТ. Призначення ФК двох засобів є головною стратегією сучасної стартової антигіпертензивної терапії.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України представлено препарат **Алотендин** (ЗАТ «Фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина), що містить БКК амлодипін у поєднанні з ББ бісопрололом. Така комбінація дає змогу рекомендувати вказаний засіб пацієнтам з АГ та хронічною стабільною стенокардією. ФК Алотендин входить до складу сучасних антигіпертензивних засобів у різних поєднаннях доз сполученнях, що забезпечує підбір адекватного терапевтичного режиму для абсолютної більшості хворих. Лінійка доз Алотендину є досить широкою і охоплює варіанти поєднання в одній таблетці амлодипіну та бісопрололу 5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг. Спираючись на індивідуальні характеристики хворого (вік, рівень АТ, ЧСС, наявність / відсутність аритмії, переносимість окремих груп антигіпертензивних засобів тощо), лікар має можливість вибрати адекватну дозу для кожного пацієнта.

Підготувала **Олександра Демецька**



**КОНТРОЛЬ** **КОМПЛАЄНС**

# АЛОТЕНДИН

**БІСОПРОЛОЛ + АМЛОДИПІН**

**Показання:**

- Артеріальна гіпертензія
- Хронічна стабільна стенокардія

**Алотендин**  
Alotendin®  
Бісопролол/амлодипін  
10 мг (mg)/5 мг (mg)

**Алотендин**  
Alotendin®  
Бісопролол/амлодипін  
5 мг (mg)/5 мг (mg)

**Алотендин**  
Alotendin®  
Бісопролол/амлодипін  
5 мг (mg)/10 мг (mg)

**Показання.** Артеріальна гіпертензія; хронічна стабільна стенокардія; як замінна терапія у пацієнтів, у яких артеріальний тиск та/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється окремими засобами бісопрололу та амлодипіну у тих самих дозах. **Спосіб застосування та дози:** 1 таблетка на добу, бажано вранці незалежно від прийому їжі. Максимальна доза — 10 мг бісопрололу та 10 мг амлодипіну на добу. **Протипоказання.** Нестабільна стенокардія, виворочений стеноз аорти, стеноз серцевої недостатності, брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхіальна астма, виворочені порушення периферичного кровообігу та інші. **Побічні реакції.** Головний біль, запам'ятовування, сплутаність. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. РЛ №UA/11609/01/01, №UA/11609/01/03, №UA/11609/01/04. Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: ЗАТ «Фармацевтичний завод Егіс». Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-1. Тел.: +38 (044) 496 05 39; факс: +38 (044) 496 05 38.