

Новая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла и высокоселективного β -адреноблокатора бисопролола: первая среди равных

Остроумова О. Д.^{1,2}, Кочетков А. И.¹, Стародубова А. В.^{3,4}, Гусева Т. Ф.¹

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ³ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи. Москва; ⁴ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва, Россия

В статье представлена обширная доказательная база антигипертензивной эффективности и безопасности периндоприла и бисопролола. Рассмотрены вопросы применения этих препаратов у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям. Особое внимание уделено влиянию периндоприла и бисопролола на прогноз — риск развития сердечно-сосудистых осложнений с точки зрения доказательной медицины. Приведены данные о новой уникальной фиксированной комбинации этих препаратов, рассмотрены ее преимущества и механизм комплементарного действия, представлены результаты

рандомизированных, клинических исследований, указывающие на высокий потенциал такой схемы комбинированного лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, периндоприл, бисопролол, фиксированная комбинация, Престилол.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):85–95
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-85-95>

Поступила 18/04-2018

Принята к публикации 04/05-2018

Novel combination of the angiotensin converting enzyme inhibitor perindopril and highly selective β -adrenoblocker bisoprolol: prime among the equal

Ostroumova O. D.^{1,2}, Kochetkov A. I.¹, Starodubova A. V.^{3,4}, Guseva T. F.¹

¹A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow; ³Federal Research Center of Food, Biotechnologies and Food Safety. Moscow; ⁴N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The article is focused on a broad evidence of antihypertension efficacy of perindopril and bisoprolol. The issues considered, of the drugs usage in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease and chronic heart failure according to the international and local clinical guidelines. Special attention is paid for the influence of perindopril and bisoprolol on prognosis — the risk of cardiovascular complications from the evidence based medicine perspective. The data provided on a novel unique combination of these medications,

and the benefits are accounted, as the mechanism of complimentary interaction; the results of randomized trials, clinical trials provided, that point on the high potential of this sort of combinational treatment.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, perindopril, bisoprolol, fixed dose combination, Prestilol.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):85–95
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-85-95>

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МИ — мозговой инсульт, ОР — отношение рисков, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ — фракция выброса, ФК — фиксированная комбинация, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАД — центральное аортальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, β -АБ — β -адреноблокаторы.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (495) 303-93-07, +7 (903) 169-68-28

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

[Остроумова О. Д.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, ²профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Кочетков А. И. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней, Стародубова А. В. — ²д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, ⁴профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Гусева Т. Ф. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней].

Артериальной гипертонией (АГ) в мире страдает <1 млрд человек, что составляет ~40% населения планеты. Осложнения АГ служат причиной ~9,4 млн смертей во всем мире ежегодно, причем среди всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на долю осложнений АГ приходится 45% [1]. Согласно последнему отчету Всемирной организации здравоохранения по состоянию на 2008г распространенность АГ среди лиц >25 лет находилась на уровне 40%, число людей, имеющих АГ стремительно возросло с 600 млн в 1980г до 1 млрд в 2008г, и по прогнозам эта цифра будет только увеличиваться [2]. Распространенность АГ среди населения РФ составляет ~41%, а контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне только 23,2% пациентов [3].

Что касается лечения, то согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ [3] и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [4] пациентам с высоким и очень высоким риском уже на старте лечения показано назначение комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), и в частности фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов (АПП). Комбинированная АГТ обладает рядом преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД; уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых АПП, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопротекции, уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3].

В настоящем обзоре приведены преимущества применения с точки зрения доказательной медицины ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) — периндоприла и β -адреноблокатора (β -АБ) — бисопролола у больных АГ, а также рассмотрены те или иные клинические ситуации, в которых комбинированное лечение этими АПП являлось бы наиболее оптимальным и обоснованным вариантом терапии, прежде всего — это сочетание АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В Российских и Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [3, 4] отмечено, что среди всех классов АПП в настоящее время одними из самых часто назначаемых являются иАПФ. Это подтверждается результатами исследований. В 2013г в РФ был инициирован новый этап фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертонии, Ограниченное Россией) —

ПИФАГОР IV [5], в котором изучалась структура и частота применения различных классов АПП в реальной клинической практике. Согласно полученным результатам исследования, первое место по частоте использования занимают иАПФ (24,2%), после них располагаются β -АБ и диуретики (по 18,9% для каждого класса), антагонисты кальция (17,4%) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (16,0%). Необходимо отметить, что внутри класса иАПФ по результатам ПИФАГОР IV лидирующую позицию заслуженно занимает периндоприл — его доля в классе составляет 20,3%. Этому факту можно найти множество объяснений как с точки зрения фармакологических особенностей препарата, так и с позиций доказательной медицины и клинической практики. Прежде всего, следует указать, что периндоприл относится к липофильным иАПФ, и у него наблюдается наивысшее в своем классе сродство к плазменному и тканевому ангиотензин-превращающему ферменту [6]. Фармакокинетические свойства периндоприла обеспечивают плавное развитие и длительное поддержание антигипертензивного эффекта, максимально надежную защиту органов-мишеней, а также очень хорошую переносимость препарата без гипотонии [6].

Периндоприл применяется в клинической практике уже 30 лет, с 1988г, и за это время накоплено большое количество исследований, указывающих на его высокую антигипертензивную эффективность, безопасность, дополнительные органопротективные эффекты (антиатерогенные, антиишемические, нефропротективные, улучшение функции эндотелия) и благоприятное влияние на прогноз у пациентов с АГ, ИБС и ХСН. Все эти факты позволяют по праву называть его эталонным представителем иАПФ.

Говоря об эффективности периндоприла и его влиянии на прогноз у больных АГ, следует привести результаты ряда исследований. В исследовании HUYET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [7] у пациентов в возрасте ≥ 80 лет ($n=3845$) с систолическим АД (САД) ≥ 160 мм рт.ст. изучали влияние на риск мозгового инсульта (МИ) терапии индапамидом замедленного высвобождения в дозе 1,5 мг, к которому при недостижении целевого АД 150/80 мм рт.ст. добавляли периндоприл (2 или 4 мг), в сравнении с плацебо, при этом 73,4% из 1933 пациентов в группе активной терапии получали комбинированное лечение. По прошествии 2 лет наблюдения среднее цифры САД/диастолического АД (ДАД) в положении сидя были на 15,0/6,1 мм рт.ст. ниже в группе лечения по сравнению с группой плацебо. В ходе анализа результатов исследования было показано, что получаемая больными АГТ способствует снижению общей смертности на 21% — 95% доверительный интервал (ДИ) 4-35 ($p=0,02$), сердечно-сосудистой смертности на 23% —

95% ДИ 1-40 ($p=0,06$), частоты развития МИ на 30% — 95% ДИ 1-51 ($p=0,06$), смертности от МИ на 39% — 95% ДИ 1-62 ($p=0,05$), и на 64% уменьшает вероятность развития ХСН — 95% ДИ 42-78 ($p<0,001$).

В многоцентровом исследовании PROGRESS (The Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) [8] оценивалось влияние на риск развития МИ терапии периндоприлом 4 мг, к которому при необходимости добавляли индапамид, в сравнении с плацебо у 6105 пациентов с МИ или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. Активная терапия, в основе которой лежал прием периндоприла, сопровождалась достоверным снижением риска повторного МИ на 28% (95% ДИ 17-38; $p<0,0001$) и неблагоприятных сосудистых событий на 26% (95% ДИ 16-34; $p<0,01$).

Отдельного внимания заслуживает другое крупное многоцентровое исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [9], а конкретнее, его ветвь по снижению АД — ASCOT-BPLA (Blood Pressure Lowering Arm), в котором участвовали 19257 пациентов с АГ. Больные были рандомизированы на прием комбинации амлодипина с периндоприлом или атенолола с диуретиком бендрофлуметиазидом. В среднем по данным исследования разница в уровне САД/ДАД между группами составила 2,7/1,9 мм рт.ст. в пользу группы больных “амлодипин/периндоприл”, т.е. отмечено большее снижение АД на фоне приема комбинации амлодипин/периндоприл по сравнению с комбинацией β -АБ/диуретик. Главным результатом можно считать, что в исследовании ASCOT выявлено большее влияние комбинации амлодипин/периндоприл на снижение смертности от ССЗ — отношение рисков (ОР) 0,76; 95% ДИ 0,65-0,90 ($p=0,001$), общей смертности — ОР 0,89; 95% ДИ 0,81-0,99 ($p=0,0247$), а также частоты возникновения фатальных и нефатальных МИ — ОР 0,77; 95% ДИ 0,66-0,89 ($p=0,0003$), нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и смерти от ИБС — ОР 0,87; 95% ДИ 0,76-1,00 ($p=0,0458$), нефропатии — ОР 0,85; 95% ДИ 0,75-0,97 ($p=0,0187$).

В международном многоцентровом исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and DiamicroN MR Controlled Evaluation) [10] в ветви по изучению влияния снижения АД анализировались эффекты ФК периндоприл/индапамид по сравнению с плацебо на риск возникновения микро- и макросудистых осложнений у пациентов ($n=11140$) с сахарным диабетом \pm АГ. Лечение ФК периндоприл/амлодипин привело к достоверному снижению общей смертности на 14% — ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,98 ($p=0,03$), сердечно-сосудистой смертности на 18% — ОР 0,82; 95% ДИ 0,68-0,98 ($p=0,03$), коронарных осложнений на 14% — 95% ДИ 2-24 ($p=0,02$) и почечных осложнений на 21% — 95% ДИ 15-27 ($p<0,01$).

Помимо контроля АД при чистой АГ назначение периндоприла показано и при других клинических ситуациях, в частности при сочетании АГ + ИБС. В неоднократно цитируемых выше Европейских [4] и Российских [3] рекомендациях по диагностике и лечению АГ указано, что иАПФ служат одними из препаратов выбора при наличии у пациента ИБС в силу благоприятного влияния на прогноз. Однако важно подчеркнуть, что у иАПФ отсутствует класс-эффект в отношении влияния на прогноз у пациентов с ИБС [11]. В связи с этим, здесь необходим дифференцированный выбор конкретных представителей этой группы АГП с учетом имеющейся доказательной базы. Одним из представителей иАПФ с доказанным положительным влиянием на прогноз является периндоприл. Здесь необходимо вспомнить данные широкомасштабного многоцентрового исследования EUROPA (EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [12], в котором приняли участие 13655 больных с подтвержденным диагнозом ИБС, но без клинических признаков сердечной недостаточности, в т.ч. с ИМ в анамнезе (64%), ангиографическими признаками ИБС (61%), перенесших процедуру реваскуляризации миокарда (55%) или имевших только положительный результат теста с физической нагрузкой (5%); период наблюдения составил в среднем 4,2 года. После вводного периода, больные были рандомизированы на две группы: в первой назначали периндоприл 8 мг 1 раз в сут., во второй — плацебо. Все пациенты в обеих группах также получали стандартную терапию ИБС. Первичной конечной точкой исследования было наступление одного из событий — смерти от ССЗ, ИМ или остановки сердца с успешной реанимацией [11, 12]. Необходимо обратить внимание на несколько важных фактов, обуславливающих высокую достоверность полученных результатов и их практическую значимость: это большое количество пациентов, длительный период наблюдения, высокая степень верификации диагноза ИБС, отсутствие ХСН, использование в качестве иАПФ периндоприла, обладающего очень высокой тропностью к тканевому АПФ.

В группе периндоприла отмечено статистически значимое снижение смертности от ССЗ, частоты развития нефатального ИМ или остановки кровообращения с успешной реанимацией. В группе периндоприла такие события за время наблюдения возникали в 8% случаев, а в группе плацебо — в 10% ($p=0,0003$), снижение относительного риска составило 20%. Положительный эффект периндоприла проявился уже через год приема препарата, а затем постоянно увеличивался на протяжении периода наблюдения. Положительное влияние периндоприла на первичную конечную точку выявлено во всех возрастных группах, в подгруппах с нали-

чием или отсутствием АГ, сахарного диабета, ИМ в анамнезе [11, 12].

Кроме того, лечение периндоприлом привело к снижению риска развития фатального и нефатального ИМ на 23,9% ($p < 0,001$) и риска развития ХСН на 39,2% ($p = 0,002$) [11, 12]. При этом риск общей смертности уменьшился на 11%, частота госпитализаций по поводу ХСН — на 39% [11, 12].

В исследовании EUROPA была продемонстрирована хорошая переносимость высокой дозы периндоприла. Через 3 года 81% пациентов в группе иАПФ и 84% больных в группе плацебо продолжали принимать предписанный препарат. Специфические побочные явления (кашель, гипотония, повышение уровня креатинина крови) регистрировались редко и были сопоставимы с таковыми при приеме плацебо [11, 12]. Следует также указать на высокую приверженность пациентов лечению в связи с однократным приемом периндоприла, что особенно важно на фоне одновременного использования других лекарственных препаратов, направленных на терапию ИБС [11, 12].

В рамках исследования EUROPA был выполнен ряд субисследований, целью которых явилось изучение механизмов благоприятных эффектов периндоприла. Результаты субисследований и цели их проведения были следующими:

— PERSPECTIVE (Perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation) [13]: оценка влияния периндоприла на состояние коронарных артерий по данным коронароангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования.

— PERFECT (PERindopril-Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial) [14]: изучение состояния эндотелиальной функции плечевой артерии по результатам ультразвука высокого разрешения.

— PERSUADE (The PERindopril SUBstudy in Coronary Artery Disease and Diabetes) [15]: анализ влияния периндоприла на исходы ИБС у больных с сопутствующим сахарным диабетом.

— PERGENE (PERindopril GENetic association study) [16]: исследование генетического полиморфизма у лиц с различной чувствительностью к терапии периндоприлом и прогрессированием ИБС.

— PERTINENT (PERindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) [17]: влияние периндоприла на уровень некоторых воспалительных и других маркеров через год лечения и определение прогностического значения фактора Виллебранда у больных со стабильной стенокардией.

В частности в ходе анализа PERTINENT [17] было установлено, что периндоприл в дозе 10 мг достоверно ($p < 0,05$) увеличивает уровень брадикинина, повышает активность эндотелиальной NO-

синтазы, способствует снижению апоптоза эндотелиоцитов. Это в свою очередь ведет к сохранению барьерной функции эндотелия, стимулирует вазодилатацию, предупреждает атеросклероз и тромбообразование. Также продемонстрирована возможность периндоприла уменьшать размер некальцинированных атеросклеротических бляшек. В субисследовании PERFECT [14] через 6 мес. терапии в группе периндоприла по сравнению с плацебо был отмечен достоверный прирост эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии по данным ультразвука высокого разрешения.

Большой интерес представляют результаты мета-анализа [18] основных, наиболее значимых клинических исследований периндоприла — EUROPA, PROGRESS и ADVANCE, в который вошли 29493 больных стабильной стенокардией напряжения с различной степенью сердечно-сосудистого риска (EUROPA), МИ в анамнезе (PROGRESS) и сахарным диабетом (ADVANCE). В нем суммированы эффекты периндоприла, в т.ч. в комбинации с индапамидом, на общую и сердечно-сосудистую смертность. Было показано достоверное снижение всех случаев смерти — отношение шансов 0,89, 95% ДИ 0,82-0,97, сердечно-сосудистой смертности — отношение шансов 0,82, 95% ДИ 0,74-0,90, а также всех кардиоваскулярных событий на 11-18%.

Заслуживает также внимания двойное-слепое многоцентровое исследование PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly With Acute Myocardial Infarction) [19], целью которого явилось изучение влияния терапии периндоприлом в дозе 8 мг/сут. в течение 12 мес. в сравнении с плацебо у пожилых пациентов в возрасте ≥ 65 лет ($n = 1252$) с острым ИМ и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 40\%$ на ремоделирование последнего и риск развития сердечной недостаточности и смерти. Составная первичная точка включала в себя смерть, госпитализацию в связи с ХСН, ремоделирование ЛЖ: увеличение на $\geq 8\%$ конечно-диастолического объема ЛЖ. Вторичные точки представляли собой сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию в связи с повторным ИМ или стенокардией и проведение реваскуляризации миокарда. В результате, в группе периндоприла было отмечено снижение относительного риска (ОР) наступления первичной конечной точки на 38% — 95% ДИ 0,29-0,46 ($p < 0,001$). На фоне лечения периндоприлом по сравнению с плацебо ремоделирование наблюдалось у достоверно ($p < 0,001$) меньшего числа пациентов (28% и 51%, соответственно).

Помимо ИБС, назначение периндоприла также показано в ситуации, когда у пациента присутствует ХСН [20, 21]. В последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности 2016г [20] указано, что назначение иАПФ

показано всем пациентам с симптомами ХСН, поскольку этот класс препаратов доказано (класс доказательности IA) способствует снижению смертности, заболеваемости и частоты госпитализаций у больных с сердечной недостаточностью. В свете обсуждения эффектов периндоприла у пациентов с ХСН следует привести результаты двойного слепого, многоцентрового, международного, рандомизированного, контролируемого исследования PERCHF (The PERindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) [21], в котором у 850 пожилых (в возрасте ≥ 70 лет) пациентов с клиническими признаками ХСН на фоне диастолической дисфункции ЛЖ изучали влияние этого препарата в сравнении с плацебо на заболеваемость и смертность. Первичная точка представляла собой смерть от любых причин и внеплановую госпитализацию в связи с симптомами ХСН. Период наблюдения составлял минимум 1 год. В результате была выявлена тенденция к снижению вероятности наступления первичной точки — ОР 0,692; 95% ДИ 0,474-1,010 ($p=0,055$), статистически значимое снижение риска госпитализации по поводу ХСН — ОР 0,628; 95% ДИ 0,408-0,966 ($p=0,033$), а также повышение толерантности к физическим нагрузкам по результатам теста с 6-минутной ходьбой ($p=0,011$).

Таким образом, представленная выше обширная доказательная база высокой эффективности периндоприла подтверждает его роль эталонного представителя класса иАПФ и аргументированно обосновывает применение периндоприла в качестве препарата первой линии при лечении АГ, ИБС, ХСН.

В свою очередь бисопролол также является эталонным представителем в своем классе — классе β -АБ. β -АБ также как и иАПФ являются препаратами первой линии для лечения АГ, ИБС и ХСН. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [4] указано, что β -АБ наряду с диуретиками, антагонистами кальция, иАПФ и блокаторами рецептора ангиотензина II подходят для начальной и поддерживающей АГТ, как в виде монотерапии, так и в виде комбинаций АГП.

Согласно результатам цитируемого выше фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV [5] β -АБ и диуретики занимают второе место после иАПФ в структуре назначаемых АГП в РФ, при этом наиболее часто в классе β -АБ применяется именно высокоселективный бисопролол, на его долю приходится 30,2%. Таким образом, рациональность назначения β -АБ и, в частности, бисопролола, при лечении АГ подтверждается как международными рекомендациями, так и реальной клинической практикой.

Отмечая фармакологические свойства бисопролола, необходимо в первую очередь указать, что препарат был выпущен на рынок еще в 1986г,

за прошедшие >30 лет накоплено большое количество материала, свидетельствующего о высокой эффективности и безопасности применения этого β -АБ у пациентов с АГ и другими ССЗ. Бисопролол — это высокоселективный блокатор β_1 -адренорецепторов, выбранный для клинической разработки из-за его превосходных фармакологических и фармакокинетических свойств [22]. Препарат имеет конечный период полувыведения 10-12 часов, что дает возможность принимать его раз в сут. [22]. Низкое связывание с белками плазмы (30%) сводит к минимуму риск взаимодействий с лекарственными препаратами, а сбалансированный клиренс печенью и почками дает возможность применять бисопролол у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью [22]. В исследованиях, сравнивающих аффинность и селективность β -АБ, бисопролол обладал наиболее высокой селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов в сравнении с метопрололом, атенололом и бетаксололом [23].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о высокой эффективности бисопролола у пациентов с АГ. При сравнении антигипертензивного эффекта 8-недельной терапии атенололом (в стартовой дозе 50 мг/сут.) и бисопрололом (в стартовой дозе 10 мг/сут.) у 659 пациентов с АГ в возрасте 21-84 лет с офисным ДАД 95-115 мм рт.ст., если через 4 или 6 нед. лечения бисопрололом ДАД оставалось >90 мм рт.ст., дозу препарата удваивали [24]. При суточном мониторинге АД (СМАД) выявлено более выраженное снижение среднесуточного ДАД на фоне терапии бисопрололом (на 33%), чем атенололом — $11,6 \pm 0,7$ мм рт.ст. vs $8,7 \pm 0,8$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Также бисопролол в сравнении с атенололом больше снижал САД ($p < 0,05$) и ДАД ($p < 0,01$) в утренние часы (период с 06:00 ч до полудня), а также в течение 4 последних часов действия препаратов.

В исследовании [25] проводилось сравнение долгосрочной эффективности и безопасности бисопролола и антагониста рецепторов ангиотензина II, лозартана, у пациентов с недавно диагностированной АГ. В этом двойном слепом, рандомизированном исследовании участвовали 72 пациента в возрасте 29-63 лет, больные получали либо бисопролол, 5 мг/сут. ($n=36$), либо лозартан, 50 мг/сут. ($n=36$). Период наблюдения составил 1 год. В результате было обнаружено достоверно большее ($p < 0,01$) снижение офисного ДАД в группе бисопролола.

Заслуживает также внимания двойное слепое, рандомизированное исследование GENRES (study on molecular GENetics of drug RESponsiveness in essential hypertension — изучение молекулярно-генетических основ чувствительности к АГП при гипертонической болезни) [26], в котором у 208 мужчин в возрасте 35-60 лет с умеренной АГ изучали анти-

гипертензивную эффективность (по данным офисного измерения АД и СМАД) четырех АГП — амлодипина 5 мг, бисопролола 5 мг, гидрохлортиазида 25 мг, лозартана 50 мг, а также влияние на успешность контроля АД индивидуальных клинико-anamнестических особенностей пациентов. Все участники получали каждый из четырех АГП в виде периодов монотерапии длительностью 4 нед. в случайной последовательности, периоды лечения были отделены друг от друга 4-недельными этапами приема плацебо. В ходе работы было продемонстрировано, что бисопролол достоверно лучше снижал офисное, среднесуточное, среднедневное САД и ДАД, средненочное ДАД ($p < 0,001$ для всех) и средненочное САД ($p < 0,01$).

В исследованиях также продемонстрирована способность бисопролола снижать не только периферическое (плечевое) АД, но и центральное аортальное АД (ЦАД) — свойство уникальное для β -АБ. Здесь следует отметить, что ЦАД более тесно связано с риском ССО, чем офисное АД [27]. В исследовании [28] сравнивали влияние бисопролола и ателолола на ЦАД и активность симпатической нервной системы у 109 нелеченных пациентов среднего возраста с АГ на протяжении 4–8 нед. Стартовая доза бисопролола составляла 5 мг, ателолола — 50 мг. Через 2 нед. после начала лечения при недостижении целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое ≤ 65 уд./мин дозы препаратов удваивали. Выявлено, что на фоне терапии бисопрололом по сравнению с ателололом происходит достоверно ($p < 0,001$) более выраженное снижение центрального САД — -14 ± 10 мм рт.ст. и -6 ± 9 мм рт.ст., соответственно, и центрального пульсового АД — -3 ± 10 мм рт.ст. и $+3 \pm 8$ мм рт.ст., соответственно. Только в группе бисопролола отмечено достоверное ($p = 0,026$) снижение индекса аугментации, приведенного к ЧСС 75 уд./мин с $29\% \pm 11\%$ до $25\% \pm 12\%$.

Применение β -АБ показано также при наличии ИБС или сочетания АГ + ИБС, которые очень часто встречаются в реальной клинической практике: у 80,3% больных ИБС имеется сопутствующая АГ, что даже выше, чем распространенность дислипидемий (77,0%) у данной категории больных [11]. Исходя из результатов эпидемиологических исследований, АГ в силу своей высокой распространенности и особенностей патогенеза является главным фактором риска развития ИБС [29]. Согласно Российским [3] и Европейским [4] рекомендациям по диагностике и лечению АГ β -АБ служат препаратами первой линии при наличии у пациента стенокардии. β -АБ также применяются в особых клинических ситуациях — в течение первых нескольких лет после перенесенного ИМ и/или при наличии стенокардии [3, 4]. В Европейских рекомендациях по ведению пациентов со стабильной ИБС [30] подчеркивается, что

назначение β -АБ пациентам, перенесшим ИМ, снижает на 30% риск внезапной сердечной смерти и развития повторного ИМ.

Что касается конкретно бисопролола, то за долгое время использования его клиницистами накоплен большой объем информации, свидетельствующий о наличии преимуществ и доказывающий благоприятные эффекты этого β -АБ при назначении у пациентов с ИБС. В работе [31] оценивали влияние бисопролола (5 мг и 10 мг) на произведение ЧСС \cdot АД, а также на выраженность депрессии сегмента ST в ходе велоэргометрии. По сравнению с плацебо, бисопролол в дозе 5 мг приводил к значительному снижению произведения ЧСС \cdot АД, и уменьшал депрессию сегмента ST в ходе пробы. Воздействие 10 мг бисопролола было выраженнее, чем 5 мг. При использовании обеих доз препарата антиангинальный эффект сохранялся в течение 24 ч после приема.

Изучали влияние бисопролола в течение сут. на депрессию сегмента ST на фоне велоэргометрии у пациентов со стабильной ИБС [32]. Проба проводилась исходно и через 4, 8 и 24 ч после применения бисопролола. В результате установлено, что эффект препарата через 24 ч после приема снижался незначительно по сравнению с выраженностью воздействия в первые 4 ч после приема. Влияние доз 5 мг и 10 мг бисопролола существенно не отличалось. Было продемонстрировано сохранение эффекта разовых доз бисопролола на протяжении сут. Исходя из этого, сделан вывод о том, что лечение стабильной ИБС с помощью бисопролола может успешно проводиться при однократном приеме препарата в течение сут. В другой работе [33] оценивались эффекты бисопролола на частоту приступов стенокардии у пациентов со стабильной ИБС. Исходно все больные были распределены на 6 подгрупп в зависимости от еженедельной частоты приступов стенокардии: 1-я подгруппа — приступы отсутствовали, 2-я — ≤ 2 приступов в нед., 3-я подгруппа — 3–5 приступов в нед., 4-я — 6–10, 5-я — 11–20 и 6-я подгруппа > 20 приступов в нед. В конце периода титрации 50%, 39% и 11% пациентов принимали 5 мг, 10 мг и 20 мг бисопролола, соответственно. У большинства пациентов на фоне приема препарата частота приступов сократилась, и через 6 нед. после начала лечения $\sim 40\%$ пациентов не предъявляли жалоб на боли. Через 12 мес. периода наблюдения 27% пациентов принимали бисопролол в дозе 5 мг, 55% — в дозе 10 мг и 18% — в дозе 20 мг, при этом у 50% больных отсутствовали жалобы на стенокардию. Следовательно, в результате работы было показано, что на фоне терапии бисопрололом происходит значительное снижение числа приступов ангинозных болей, и у большинства пациентов (80%) терапевтический эффект наблюдался при приеме препарата в стартовой дозе 5 мг.

В многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном исследовании в параллельных группах [34] в течение 12 нед. сравнивали эффективность и безопасность бисопролола 10 мг и ателолола 100 мг у 147 пациентов со стабильной ИБС. Всем участникам работы проводилась велоэргометрия, кроме того, больные заполняли дневники, в которых отражали частоту эпизодов ангинозных болей. Через 12 нед. на фоне приема бисопролола произошло статистически значимое ($p < 0,05$) снижение частоты еженедельных приступов стенокардии (с $5 \pm 0,5$ до $2 \pm 0,6$), пиковая способность переносить физическую нагрузку (произведение “ватты • мин”) достоверно ($p < 0,05$) возросла, произошло статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение выраженности депрессии сегмента ST при пиковой нагрузке. Следовательно, результаты этого исследования продемонстрировали, что бисопролол в дозе 10 мг обладает высокой эффективностью в лечении стабильной ИБС.

В другой работе [35] у пациентов со стабильной стенокардией сравнивали влияние бисопролола в дозе 10 мг, принимаемой один раз в сут., и изосорбида динитрата в дозе 20 мг трижды в сут., а также комбинированной терапии этими препаратами на выраженность ишемии миокарда в ходе тестов с физической нагрузкой, частоту возникновения эпизодов ишемии и их распределение в течение сут. при холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ). В результате на фоне монотерапии бисопрололом и на фоне лечения изосорбидом динитратом произошло достоверное снижение числа больных, у которых развивались приступы стенокардии, а также достоверно уменьшилась выраженность депрессии сегмента ST во время пробы с физической нагрузкой, и увеличилось время до начала ее возникновения. При холтеровском мониторировании ЭКГ монотерапия бисопрололом и комбинированная терапия в сочетании с изосорбидом динитратом статистически значимо ($p = 0,001$) снижали количество эпизодов ишемии, их продолжительность и количество ангинозных приступов. Достоверных различий по этим показателям между монотерапией бисопрололом и комбинацией его с изорбидом динитратом не обнаружено. Изосорбид динитрат лишь снизил выраженность вечернего пика ишемии и укоротил длительность утреннего максимума ишемических явлений, в то время как лечение бисопрололом, а также сочетание бисопролола с изорбидом динитратом полностью исключили утренние и вечерние пики ишемических событий. Только при терапии бисопрололом, в отличие от монотерапии изосорбидом динитратом и их комбинированного лечения, произошло статистически значимое снижение общей нагрузки ишемией в течение сут.

В многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [36] у 330 пациентов со стабильной стенокардией, положительной пробой с физической нагрузкой и более чем двумя эпизодами преходящей ишемии при 48-часовом холтеровском мониторировании ЭКГ сравнивали эффективность монотерапии бисопрололом в стартовой дозе 10 мг/сут. и нифедипином замедленного высвобождения в стартовой дозе 20 мг дважды в сут. По прошествии 4 нед. доза препаратов увеличивалась: до 20 мг бисопролола однократно в сут. и 40 мг нифедипина дважды в сут., через 4 нед. лечения вновь повторяли 48-часовое мониторирование ЭКГ. Было обнаружено, что на фоне 4-недельного начального лечения обоими препаратами произошло снижение количества эпизодов транзиторной ишемии — в группе бисопролола с $8,1 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,4$ за 48 ч, в группе нифедипина с $8,3 \pm 0,5$ до $5,9 \pm 0,4$ за 48 ч. Бисопролол был в ~ 2 раза более эффективным, чем нифедипин ($p < 0,0001$). В группе бисопролола отмечена статистически значимо большая частота ответа на терапию по сравнению с нифедипином. Только при лечении бисопрололом произошло достоверное выраженное снижение утреннего пика ишемических явлений. Удвоение дозы препаратов привело к незначительной положительной динамике в обеих группах. В ходе исследования TIBBS также оценивали прогностическую значимость указанных схем лечения: выявлено более выраженное положительное влияние на прогноз терапии бисопрололом по сравнению с нифедипином — частота ССО в группах составила 22,1% и 33,1%, соответственно, ($p = 0,033$).

Заслуживает также внимания рандомизированное, проспективное, многоцентровое исследование DECREASE (the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography) [37], в котором у пациентов высокого риска, имеющих положительные результаты стресс-эхокардиографии с добутамином и подвергшихся реконструктивным сосудистым хирургическим вмешательствам на брюшном отделе аорты и артериях нижних конечностей, изучали влияние периоперационной β -адренергической блокады бисопрололом на частоту возникновения нефатальных ИМ и сердечно-сосудистую смертность в течение 30 сут. после оперативного лечения. Бисопролол в стартовой дозе 5 мг назначали не позже чем за 1 нед. до лечения, и его прием продолжался в течение 30 сут. после оперативного вмешательства. По итогам работы было выявлено, что на фоне терапии бисопрололом, в сравнении со стандартным лечением, общий показатель периоперационной смертности и частоты нефатальных ИМ был статистически значимо ($p < 0,001$) ниже в 10 раз (!) —

3,4% и 34%, соответственно. ОР развития нефатальных ИМ и смерти от сердечно-сосудистых событий для пациентов, получающих бисопролол, оказался существенно ниже и составил 0,09 — 95% ДИ 95% 0,02-0,37.

Возвращаясь к вопросу лечения ХСН и применения при ней β -АБ в принципе и бисопролола в частности, следует в очередной раз обратиться к актуальным Европейским рекомендациям по диагностике и лечению сердечной недостаточности от 2016г [20]. В этом документе указывается, что β -АБ, во-первых, уменьшают смертность и заболеваемость у пациентов с симптомной ХСН безотносительно к сопутствующей терапии иАПФ и, во-вторых, в большинстве случаев, диуретиками, во-вторых, приводится мнение экспертов о необходимости сочетанного назначения β -АБ и иАПФ у больных с ХСН, и, в-третьих, β -АБ рекомендуются к назначению пациентам с ИМ в анамнезе и бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ для снижения риска смерти.

Что касается применения именно бисопролола у больных с ХСН, то здесь необходимо привести результаты группы исследований CIBIS (Cardiac Insufficiency BIsoprolol Studies), включающих в себя три широкомасштабных, рандомизированных клинических исследования [38-40].

CIBIS I [38] представляло собой многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование влияния бисопролола на выживаемость больных с ХСН. В работе принял участие 641 пациент с ХСН III и IV функциональных классов по NYHA (New York Heart Association) и ФВ ЛЖ <40%, которые находились на терапии иАПФ в сочетании с диуретиками. Больные были рандомизированы на группу (n=320), получавшую бисопролол в стартовой дозе 1,25 мг с возможностью ее увеличения до 2,5 мг через 48 ч и до 5 мг через 1 мес. после начала лечения, и группу (n=321) плацебо. Средний период наблюдения составил 1,9 лет. В CIBIS I было показано, что бисопролол достоверно улучшает функциональный статус пациентов — на фоне его приема в сравнении с группой плацебо у меньшего числа больных развивалась декомпенсация ХСН, требовавшая госпитализации в стационар ($p<0,01$); прием этого β -АБ сопровождался уменьшением выраженности симптомов ХСН минимум на один функциональный класс у статистически значимо ($p=0,04$) большего числа пациентов по сравнению с плацебо. Кроме того, в группе бисопролола наблюдалась тенденция к снижению общей смертности, внезапной сердечной смерти и смерти, связанной с желудочковой тахикардией.

В исследование CIBIS II [39] сходным образом включали пациентов с ХСН III и IV функционального класса и ФВ ЛЖ <35%, получавшие иАПФ

в сочетании с диуретиками. Исследование так же, как и CIBIS I, было многоцентровым, двойным слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым, однако более масштабным — группу бисопролола составили 1327 больных, группу плацебо — 1320. β -АБ назначали в начальной дозе 1,25 мг/сут., в последующем она могла быть увеличена до 10 мг. Средний период наблюдения равнялся 1,3 года. CIBIS II было прекращено досрочно после второго промежуточного анализа в силу того, что бисопролол привел к существенному снижению смертности. В группе бисопролола в сравнении с плацебо была достоверно ниже (на 34%) общая смертность — 11,8% и 17,3% в группе бисопролола и плацебо, соответственно; ОР для группы бисопролола 0,66; 95% ДИ 0,54-0,81 ($p<0,0001$); число внезапных сердечных смертей — 3,6% и 6,3% в группе бисопролола и плацебо, соответственно; ОР для группы бисопролола 0,56; 95% ДИ 0,39-0,80 ($p=0,0011$); частота госпитализаций по любой причине ($p<0,0006$) и частота госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН ($p<0,0001$).

CIBIS III [40] представляло собой первое сравнительное, многоцентровое, рандомизированное, открытое, проспективное исследование с маскированными конечными точками, оценивающее безопасность и эффективность стартового лечения ХСН в виде монотерапии β -АБ бисопрололом или иАПФ эналаприлом. В работе приняли участие 1010 пациентов, которые были рандомизированы на две группы по 505 человек в каждой. Больные первой группы получали бисопролол в начальной дозе 1,25 мг/сут. однократно, пациенты второй — эналаприл 2,5 мг дважды в сут. Доза препаратов титровалась с интервалами в 2 нед. с учетом переносимости лечения. Максимально возможные дозы бисопролола и эналаприла составляли 10 и 20 мг/сут., соответственно. Период монотерапии в обеих группах длился 6 мес. Сразу же после его окончания к схеме лечения в первой группе добавляли эналаприл, а во второй группе — бисопролол. Титрация доз добавляемых к монотерапии препаратов производилась таким же образом, как и на первом этапе исследования. Комбинированное лечение продолжалось с 6-го по 24-ый мес. Эффективность стратегий терапии в двух группах оценивалась с точки зрения комбинированной конечной точки, представляющей собой смерть от любых причин или факт госпитализации пациента, а также с позиции наступления каждой из вышеуказанных составных частей первичной точки по отдельности. При анализе результатов всех пациентов, включенных в исследование, было показано, что стартовая терапия бисопрололом не уступает по эффективности начальному лечению эналаприлом: первичная конечная точка в группе стартовой терапии бисопролола возникла у 178 пациентов, в группе энала-

прила — у 186 человек — абсолютная разность — 1,6%, 95% ДИ 7,6-4,4%; ОР 0,94; 95% ДИ 0,77-1,16 ($p=0,019$). Кроме того, при анализе субгруппы пациентов с ФВ ЛЖ <28%, стартовая терапия бисопрололом, в сравнении с эналаприлом, оказывала статистически значимо более благоприятное влияние на развитие первичной конечной точки — ОР 0,61, 95% ДИ 0,44-0,85 ($p=0,003$). Еще одним результатом SIBIS III стал тот факт, что бисопролол также безопасен, как и эналаприл при использовании в качестве монотерапии в начальной стадии лечения ХСН.

Таким образом, высокоселективный β -АБ бисопролол — один из наиболее изученных представителей этого класса лекарственных препаратов. Он является препаратом первого выбора при лечении АГ, ИБС, ХСН и их сочетаний.

Представленный выше обширный массив результатов рандомизированных, клинических исследований, международных и российских клинических рекомендаций в очередной раз доказывают, что бисопролол и периндоприл можно рассматривать в качестве эталонных препаратов в классах β -АБ и иАПФ, соответственно, подтверждена их высокая эффективность и безопасность в качестве АГП первой линии при наличии у больного АГ сопутствующих ИБС и/или ХСН, равно как и при неосложненной АГ. Эти факты, как и следовало ожидать, побудили к созданию ФК периндоприла и бисопролола. Первой и на сегодняшний день единственной ФК иАПФ и β -АБ, сочетающей в себе уникальные свойства периндоприла и бисопролола, стал Престилол, зарегистрированный на территории России в конце 2017г и выпускаемый компанией Сервье (Франция). Несмотря на то, что такая ФК является инновационной, результаты клинических исследований свидетельствуют о высоком потенциале комбинированного лечения периндоприлом и бисопроломом у пациентов с АГ. Ниже представлены эти данные.

Был проведен специальный *post hoc* анализ [41] исследования EUROPA [12], целью которого являлась оценка влияния добавления периндоприла к терапии β -АБ на частоту развития ССО и смертности от них у пациентов со стабильной ИБС. Исходно в исследовании EUROPA β -АБ получали 7534 пациента, из них 3789 больным к терапии был добавлен периндоприл, остальные 3745 человек получали плацебо в сочетании с β -АБ. Также необходимо отметить, что 67% пациентов, включенных в субанализ, перенесли ранее ИМ; у 32% была сопутствующая АГ, которую, согласно протоколу исследования, диагностировали при уровне АД $\geq 160/90$ мм рт.ст. или на основании факта приема АГП. Кроме того, среди пациентов, перенесших в анамнезе ИМ, и/или у которых ранее производилась реваскуляризация миокарда, у 57% лиц имела место АГ, диагностированная на основании уровня

АД $>140/90$ мм рт.ст. В итоге было установлено, что по сравнению с монотерапией β -АБ сочетанное применение β -АБ и периндоприла приводит к статистически значимому снижению на 24% частоты возникновения первичной конечной точки — смерть от ССО, нефатальный ИМ и успешные реанимационные мероприятия в связи с остановкой сердца, в сравнении с приемом β -АБ и плацебо — ОР 0,76; 95% ДИ 0,64-0,91 ($p=0,002$); статистически значимому снижению на 28% частоты развития ИМ — ОР 0,72; 95% ДИ 0,59-0,88 ($p=0,001$); статистически значимому уменьшению на 45% числа госпитализаций по поводу симптомов ХСН — ОР 0,55; 95% ДИ 0,33-0,93 ($p=0,025$). Частота серьезных побочных эффектов как в группе периндоприла, так и в группе плацебо была низкой.

В 2017г был выполнен [42] ретроспективный объединенный анализ индивидуальных данных, цитировавшихся выше трех крупнейших клинических исследований (ADVANCE: 11440 пациентов с сахарным диабетом 2 типа; EUROPA: 12218 пациентов со стабильной ИБС; PROGRESS: 6105 пациентов с перенесенным МИ или транзиторной ишемической атакой) со схемой терапии, основанной на периндоприле, и оценкой влияния на конечные точки. Анализ результатов производили с учетом предшествующей терапии β -АБ. Из 11418 больных, принимавших β -АБ, 5838 (51%) человек имели АГ. Первичная конечная точка включала в себя сердечно-сосудистую смертность, нефатальный ИМ и МИ. Вторичная конечная точка была представлена состояниями, входящими в первичную точку в сочетании с общей смертностью. Кумулятивная частота первичной конечной точки в среднем за 4 года была статистически значимо ($p<0,01$) ниже в группе β -АБ/периндоприл (9,6%; 545/5700 пациентов) по сравнению с группой β -АБ/плацебо (11,8%; 676/5718 пациентов). По сравнению с плацебо, добавление периндоприла к текущей терапии β -АБ снижало относительный риск первичной конечной точки на 20%, нефатального ИМ на 23%, общей смертности на 22%. В подгруппе пациентов с АГ, принимавших β -АБ, различия для первичной конечной точки и сердечно-сосудистых конечных точек также были статистически значимыми (за исключением конечной точки в виде МИ). Исходя из результатов данного субанализа, можно сделать вывод о том, что положительное влияние периндоприла в виде снижения смертности дополняет кардиопротективные эффекты β -АБ. Такое воздействие периндоприла было выражено и у больных АГ, что, вероятно, объясняется аддитивным эффектом и комплементарным механизмом действия β -АБ и данного иАПФ.

При изучении [43] антигипертензивной эффективности и влияния на воспалительный потенциал моноцитной терапии периндоприлом, бисопрололом

и их комбинацией у 67 пациентов с легкой и умеренно выраженной АГ. Были сформированы три группы: больные (n=23) первой группы получали бисопролол в дозе 5 мг/сут., пациенты (n=22) второй группы — периндоприл в дозе 5 мг/сут., больные (n=22) третьей группы принимали комбинацию бисопролола и периндоприла в тех же дозах. Всем больным исходно и после 1 мес. наблюдения выполняли СМАД. В результате было показано, что комбинированная терапия бисопрололом и периндоприлом более эффективно снижала среднесуточное САД и ДАД по сравнению с монотерапией данными препаратами. Кроме того, был продемонстрирован противовоспалительный эффект периндоприла и бисопролола, заключающийся в снижении концентрации интерлейкинов-1 β , -6, хемотактанта моноцитов первого типа, фактора некроза опухолей- α и повышении уровня интерлейкина-10.

Таким образом, с учетом обширной доказательной базы, высокой клинической эффективности и безопасности периндоприла и бисопролола, новая и в настоящее время единственная уникальная ФК данных препаратов (препарат Престилол, Сервье, Франция) имеет показания к применению у широкого круга пациентов с АГ, в первую очередь у боль-

ных сочетанной ИБС и/или ХСН. Престилол может с успехом применяться и при неосложненной АГ, одним из центральных патогенетических механизмов которой является гиперактивация симпатической нервной системы, что обуславливает повышение ЧСС. Гиперсимпатикотония и, следовательно, повышенная ЧСС (>80 уд./мин) очень часто наблюдается при предиабете, объединяющем в себе гипергликемию и/или нарушение толерантности к глюкозе, метаболическом синдроме, у лиц с ожирением/избыточной массой тела, сахарном диабете, а также у женщин в перименопаузе и у пациентов с так называемой стресс-индуцированной АГ. Учитывая доказанное благоприятное влияние на прогноз и взаимодополняющее действие компонентов Престилола, можно ожидать, что его появление на российском фармацевтическом рынке будет способствовать снижению смертности и частоты возникновения ССО у пациентов на всех этапах сердечно-сосудистого континуума (АГ — ИБС — ХСН), более эффективному контролю АД, а также повышению качества их жизни.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Gottwald-Hostalek U, Sun N, Barho C, Hildemann S. Management of Hypertension With a Fixed-Dose (Single-Pill) Combination of Bisoprolol and Amlodipine. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017; 6 (1): 9-18. DOI: 10.1002/cpdd.309.
- WHO. A global brief on hypertension. 2013. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/
- Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Recommendations for the management of arterial hypertension In Russ. Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the In Russ. Federation. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 3: 5-26. (In Russ.) Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5-26.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
- Leonova MV, Steinberg LL, Belousov YuB, et al. and Research Team members. Results of pharmacoepidemiologic study of arterial hypertension pifagor IV: physicians compliance. *Russ J Cardiol* 2015; 1 (117): 59-66. (In Russ.) Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др., и группа исследователей. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии Пифагор IV: приверженность врачей. *Российский кардиологический журнал* 2015; 1 (117): 59-66. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
- Leonova MV. Perindopril Arginin: Novel Drug Form of a Well Known Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor. *Kardiologiya* 2008; 48 (10): 65-70. (In Russ.) Леонова М.В. Периндоприл аргинин: новая лекарственная форма хорошо известного ингибитора ангиотензин-превращающего фермента. *Кардиология* 2008; 48 (10): 65-70.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1887-98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358 (9287): 1033-41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9590): 829-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
- Ostroumova OD, Dudaev VA, Fomina VM. Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease: Making the Right Choice of Treatment. *Lechebnoe delo* 2014; 4: 41-9. (In Russ.) Остроумова О.Д., Дудаев В.А., Фомина В.М. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: как правильно выбрать лекарственные препараты. *Лечебное дело* 2014; 4: 41-9.
- Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362 (9386): 782-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14286-9.
- Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, et al. Investigators of the EUROPA Study. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am J Cardiol* 2007; 100 (2): 159-63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.073.
- Bots M, Remme W, Luscher T, et al. ACE inhibition and endothelial function: The PERFECT study, sub study of the EUROPA trial: Main findings. *J Hypertens*. 2005; 23 (suppl 2): S21. Abstract 3B.4.
- Daly CA, Fox KM, Remme WJ, et al. EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; 26 (14): 1369-78. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi225.
- Brugts JJ, de Maat MP, Boersma E, et al. EUROPA-PERGENE investigators. The rationale and design of the PERindopril GENetic association study (PERGENE): a pharmacogenetic analysis of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23 (2): 171-81. DOI: 10.1007/s10557-008-6156-1.
- Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study, EUROPA-PERTINENT Investigators. PERTINENT--perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial

- dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17 (1): 83-91.
18. Brugts JJ, Boersma E, Deckers JW, et al. Abstract 5066: The Treatment Effect of Perindopril is Consistent in All Patients with Vascular Disease or High Risk of Vascular Disease: A Combined Analysis of Three Perindopril Trials. *Circulation* 2008; 118: S_1138.
 19. Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* 2006; 166 (6): 659-66. DOI: 10.1001/archinte.166.6.659.
 20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Russ J Cardiol* 2017; 1 (141): 7-81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
 21. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27 (19): 2338-45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl250.
 22. Clinical pharmacology: Textbook. Ed. V. G. Kukes. 3rd edition, revised and enlarged. M.: GEOTAR-Media. 2006. 944 p.: fig. p. 243-56. (in Russ.) Клиническая фармакология: Учеб./Под ред. В. Г. Кукеса. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 944 с.: ил. с. 243-56. ISBN 5-9704-0287-7.
 23. Wellstein A, Palm D, Belz G. Affinity and selectivity of the β -adrenoceptor antagonists in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 8: Suppl 2: 11: 36-40. DOI: 10.1097/00005344-198511001-00006.
 24. Neutel JM, Smith DH, Ram CV, et al. Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents. *Am J Med* 1993; 94 (2): 181-7. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90181-N.
 25. Parrinello G, Paterna S, Torres D, et al. One-year renal and cardiac effects of bisoprolol versus losartan in recently diagnosed hypertensive patients: a randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (9): 591-600. DOI: 10.2165/11315250-000000000-00000.
 26. Hiltunen TP, Suonsyrjä T, Hannila-Handelberg T, et al. Predictors of antihypertensive drug responses: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs (The GENRES Study). *Am J Hypertens* 2007; 20 (3): 311-8. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.09.006.
 27. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009; 27 (3): 461-7. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832220ea4.
 28. Zhou WJ, Wang RY, Li Y, et al. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and central aortic pressure in patients with essential hypertension. *PLoS One* 2013; 8 (9): e72102. DOI: 10.1371/journal.pone.0072102.
 29. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension* 2015; 65 (6): 1372-407. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000018.
 30. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, et al.; Document Reviewers, Knutti J, Valgimigli M, Bueno H, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296.
 31. Wagner G. Summary of short-and long-term studies with bisoprolol in coronary heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 8 (Suppl.11): S160-6. DOI: 10.1097/00005344-198511001-00029.
 32. Prager G, Wagner G. Wirkung von Bisoprolol bei koronarer Herzkrankheit. Einfluß auf Herz-Kreislauf-Parameter und ischämische ST-Streckensenkung: Untersuchungen zur Wirkungsdauer. *Dtsch Med Wschr (DMW)* 1984; 109: 1914-7.
 33. Prager G, Bethge H, Wagner G. Therapeutischer Dosisbereich von Bisoprolol während Langzeittherapie bei Angina-pectoris-Patienten. *Herz/Kreisl* 1988; 12: 505-10.
 34. de Muinck ED, Buchner-Moell D, van de Ven LLM, Lie KI, on behalf of the MIRSA Study Group. 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: 870-5. DOI: 10.1097/00005344-199206000-00005.
 35. Portegies MCM, Brouwer J, Ven LLMVD, et al. Effects of bisoprolol and isosorbide dinitrate on the circadian distribution of myocardial ischemia. *Current therapeutic research-Clinical and experimental* 1995; 56 (12): 1225-36. DOI: 10.1016/0011-393X(95)85066-X.
 36. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *JACC* 1995; 25 (1): 231-8. DOI: 10.1016/0735-1097(94)00345-Q.
 37. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341 (24): 1789-94. DOI: 10.1056/NEJM199912093412402.
 38. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994; 90 (4): 1765-73. DOI: 10.1161/01.CIR.90.4.1765.
 39. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9146): 9-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)11181-9.
 40. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112 (16): 2426-35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320.
 41. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Perindopril and β -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J* 2015; 170 (6): 1092-8. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.018.
 42. Brugts JJ, Bertrand M, Remme W, et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31 (4): 391-400. DOI: 10.1007/s10557-017-6747-9.
 43. Madej A, Buldak L, Basiak M, et al. The effects of 1 month antihypertensive treatment with perindopril, bisoprolol or both on the ex vivo ability of monocytes to secrete inflammatory cytokines. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47 (11): 686-94. DOI: 10.5414/CP17686.