

УДК 616.127-005.4+616.12-008.331.1+615.22
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.1.1930>

Ефективність лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією: результати багаточентрового дослідження ПРЕСТОЛ

М.І. Лутай, І.П. Голікова від імені учасників дослідження ПРЕСТОЛ *

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – вивчити профіль пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і супутньою артеріальною гіпертензією (АГ), які у складі попередньої терапії приймали бісопролол, але не досягли рекомендованих рівнів частоти скорочень серця (ЧСС) і артеріального тиску (АТ); оцінити частоту досягнення рекомендованих рівнів ЧСС і АТ та зміну прихильності до терапії у цих хворих через 4 тижні лікування при використанні коригованих доз бісопрололу і периндоприлу у вигляді фіксованої комбінації.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 170 кардіологів поліклінік із різних регіонів України. Кожен дослідник відбирав 15 послідовних амбулаторних пацієнтів, які приходили на звичайний візит. Критерії залучення: вік понад 18 років, наявність ІХС, АТ вище 140/90 мм рт. ст., ЧСС вище 60 за 1 хв, прийом бісопрололу в складі антигіпертензивної терапії протягом останніх 3 і більше місяців. Дослідження складалося із двох візитів. На кожному оцінювали об'єктивний статус пацієнта, заповнювали індивідуальну анкету (зокрема офісний систолічний та діастолічний АТ, ЧСС, дані ЕКГ, клінічні вияви ІХС, фактори ризику, особливості способу життя, супутні захворювання, призначена терапія), визначали прихильність до терапії, проводили корекцію терапії за необхідності, фіксували наявність побічних ефектів і небажаних явищ.

Результати та обговорення. Усього лікарями було надано 2785 анкет пацієнтів, із них критеріям залучення відповідали 2394 (86 %). Середній вік обстежених – 61,4 року, чоловіків було 57,1 %, жінок – 42,9 %. Діагноз ІХС встановлено на підставі: болю в грудній клітці – у 751 (31,7 %) пацієнта, документованого інфаркту міокарда в анамнезі – у 1281 (53,5 %), коронарорентрикулографії – у 735 (30,7 %), реваскуляризації міокарда (аортокоронарного шунтування/стентування) – у 474 (19,8 %) обстежених. Використання протягом 4 тижнів фіксованої комбінації препаратів, які вже були призначені раніше (периндоприл, бісопролол), дозволило ефективно знизити ЧСС і АТ (ЧСС \leq 70 за 1 хв досягли 84,9 %, АТ \leq 140/90 мм рт. ст. – 86,9 % пацієнтів), зменшити кількість нападів стенокардії з 4,4 до 2,6 на тиждень і потребу в нітрогліцерині – з 4,8 до 2,7 таблетки за тиждень, поліпшити прихильність до терапії (у 66,5 % випадків).

Висновки. Використання фіксованої комбінації бісопрололу та периндоприлу в пацієнтів з ІХС та супутньою АГ, зокрема які перенесли реваскуляризацію міокарда та з інфарктом міокарда в анамнезі, дозволяє поліпшити ефективність лікування, досягти рекомендованих рівнів АТ і ЧСС і підвищити прихильність пацієнтів до терапії.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, фіксована комбінація, бісопролол, периндоприл, ефективність лікування, прихильність до терапії.

* Перелік авторів – учасників дослідження ПРЕСТОЛ наведено в кінці статті.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) протягом багатьох років посідає головне місце у структурі захворюваності та смертності у світі. За оцінками ВООЗ, ця патологія є причиною смерті понад 7 млн людей щорічно. Очікується, що до 2020 р. показник підвищиться майже удвічі. У зв'язку з цим поліпшення прогнозу пацієнтів, зниження смертності та частоти розвитку серцево-судинних (СС) ускладнень – найважливіша мета терапії ІХС.

За даними міжнародного реєстру CLARIFY, 86 % українських пацієнтів зі стабільною ІХС відзначають напади стенокардії (у 36 % діагностовано стенокардію III функціонального класу (ФК) за класифікацією Канадської асоціації кардіологів), 78 % мають супутню артеріальну гіпертензію (АГ), у 81 % в анамнезі зафіксовано інфаркт міокарда (ІМ), 35 % перенесли реваскуляризацію міокарда [2].

Найважливішими цілями медикаментозної терапії ІХС є поліпшення прогнозу пацієнтів, зниження смертності та частоти розвитку ІМ [10]. Найбільш переконливі докази позитивного впливу на прогноз осіб з ІХС (клас I, рівень доказів A) мають чотири групи лікарських засобів: статини, антитромбоцитарні препарати, β -адреноблокатори (β -АБ), а також інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) у пацієнтів з АГ, серцевою недостатністю (СН) та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Ці групи медикаментів потрібно призначати всім хворим зі встановленим діагнозом ІХС за відсутності протипоказань [1, 3, 9].

Бета-адреноблокаторам належить особливе місце в лікуванні ІХС, оскільки вони є ефективними антиангінальними препаратами і зменшують клінічні вияви хвороби: запобігають виникненню як больових, так і безсимптомних епізодів ішемії міокарда, а також поліпшують прогноз захворювання, особливо в пацієнтів, які перенесли ІМ або аортокоронарне шунтування (АКШ), осіб із СН, аритміями. Так, призначення β -АБ після ІМ знижує ризик кардіальної смерті й повторного ІМ на 30 %. Слід підкреслити позитивний вплив цієї групи препаратів на показники смертності [4].

Бета-АБ конкурентно з катехоламінами та зворотно взаємодіють із β -адренорецепторами, тому їхня дія краще виявляється при симпатoadреналовій стимуляції, а саме психоемоційному стресі, фізичних навантаженнях [1]. На цей час у кардіології, як правило, застосовуються селективні β_1 -адреноблокатори, які мають меншу кількість побічних ефектів, що реалізуються переважно через β_2 -адренорецептори. Вони зумовлюють зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС), скоротливості, потреби міокарда в кисні, подовження діастолі, а разом з нею і періоду перфузії міокарда. Крім того, β -АБ зменшують збудливість міокарда,

підвищують поріг фібриляції шлуночків серця та перешкоджають розвитку аритмій під час ішемії. Збільшення ЧСС при вже наявному атеросклерозі коронарних артерій (КА) призводить до зростання навантаження на артеріальну стінку, може викликати синдром обкрадання за рахунок різкого підвищення турбулентності кровотоку в місці гемодинамічно значущого стенозу КА, а також слугувати механічною причиною розриву атеросклеротичної бляшки. Тому контроль ЧСС для пацієнта зі стабільною ІХС є найважливішою умовою ефективної антиангінальної терапії та безпосередньо пов'язаний із довгостроковим прогнозом [9, 18]. Найбільш простим і зручним клінічним критерієм ефективної дози β -АБ є зниження ЧСС до 55–60 за 1 хв у стані спокою.

Перевагу віддають β_1 -селективним препаратам у зв'язку з меншим ризиком побічних реакцій і кращою переносністю при довгочасному застосуванні. Також важливою вимогою є достатня тривалість дії, яка дозволяє забезпечити адекватний терапевтичний ефект протягом доби при одноразовому прийомі препарату.

Одним із найчастіше використовуваних сьогодні селективних β -АБ є бісопролол (57 % призначень серед усіх доступних β -АБ), антиангінальна ефективність якого і позитивний вплив на прогноз у пацієнтів з ІХС доведені у низці великих досліджень (TIBBS, CIBIS, CIBIS-II тощо). Бісопролол входить до переліку препаратів МОЗ України (2017) як один із найбільш ефективних, безпечних та економічно вигідних медикаментів [18].

До недавнього часу основними показаннями для призначення ІАПФ були застійна СН, АГ і ЦД 2-го типу. Згідно з останніми європейськими та українськими рекомендаціями з лікування стабільної ІХС, блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи слід призначати всім пацієнтам з ІХС для запобігання виникненню СС-подій (клас IIa, рівень доказів B) [3, 4, 10]. Підставою для застосування такого підходу були результати двох великих досліджень HOPE та EUROPA, у яких в осіб зі стабільною стенокардією під впливом терапії раміприлом і периндоприлом було досягнуто статистично значущого зниження СС-ризика [6]. При цьому ефективнішими є ІАПФ, а призначення блокаторів рецепторів ангіотензину, на думку деяких авторів, доцільне при поганій переносності ІАПФ. Для пацієнтів зі стабільною ІХС, особливо за наявності перелічених вище супутніх захворювань (АГ, СН, ЦД), ІАПФ є одними з основних препаратів для лікування. Рішення про необхідність призначення цих лікарських засобів за наявності ІХС без спеціальних супутніх показань має прийматися з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта [11, 13, 16].

Одним із найефективніших ІАПФ є периндоприл. Цей препарат не тільки ефективно контролює артеріальний тиск (АТ) протягом 24 год, що особливо важливо, враховуючи роль підвищеного ранкового систолічного АТ як предиктора коронарних подій у пацієнтів з ІХС, а й має доведену судинопротекторну дію: поліпшує функцію ендотелію, знижує синтез колагену і зменшує концентрацію інгібітора активатора плазміногену 1-го типу, що надзвичайно важливо для запобігання прогресуванню атеросклерозу. За даними дослідження EUROPA, застосування периндоприлу («Престаріуму») привело до зниження сумарного ризику СС-ускладнень (смерті, ІМ, зупинки серця) на 20 %, вірогідності розвитку ІМ – на 24 %, СН – на 39 % [8, 11]. При цьому позитивні наслідки терапії спостерігалися в пацієнтів усіх вікових груп, незалежно від наявності АГ, ЦД або ІМ в анамнезі. У дослідженні PERSPECTIVE показаний позитивний вплив периндоприлу на ремоделювання КА в осіб зі стабільною ІХС. При проведенні внутрішньосудинного ультразвукового дослідження до й через три роки застосування препарату виявлене значне статистично значуще зменшення площі атеросклеротичного ураження у групі периндоприлу [15]. При використанні периндоприлу поліпшується прогноз в осіб після реваскуляризації міокарда: ризик ІМ знижується на 23 %, СС-смерті, ІМ, зупинки серця – на 17 %. Ці дані особливо актуальні сьогодні, коли все більшій кількості українських пацієнтів з ІХС проводять реваскуляризацію.

Унікальні властивості периндоприлу клінічно реалізуються у зниженні ризику не лише СС-ускладнень, а й смерті від усіх причин. За результатами спільного аналізу досліджень (ASCOT-BPLA, ADVANCE і HYVET), терапія, у межах якої використовували периндоприл, забезпечувала статистично значуще зниження загальної смертності на 13 % [5, 7, 17].

Саме тому призначення β-АБ бісопрололу й ІАПФ периндоприлу є патогенетично і клінічно виправданим для пацієнтів зі стабільною хворобою КА та супутньою АГ. За результатами нового масштабного метааналізу (11 418 хворих із досліджень EUROPA, ADVANCE, PROGRESS, 2017), комбінація β-АБ і периндоприлу порівняно з терапією β-АБ + плацебо забезпечувала зниження СС-смертності, нефатального ІМ, інсульту – на 20 %, нефатального ІМ – на 23 % і, що особливо важливо, загальної смертності – на 22 % у пацієнтів із СС-патологією незалежно від наявності АГ [12, 14].

Останнім часом актуальною проблемою залишається прихильність до терапії, особливо в па-

цієнтів з ІХС, які змушені приймати велику кількість препаратів. Як наслідок, хворі часто постійно переривають лікування, зокрема життєво важливе. Це впливає не лише на симптоми захворювання, а й на прогноз, що пов'язано з підвищеним ризиком СС-ускладнень і смертності від усіх причин. У сучасних рекомендаціях для розв'язання цієї проблеми пропонується використовувати фіксовані комбінації різних груп препаратів в одній таблетці, що значно спрощує схему лікування та є одним із найефективніших способів підвищення прихильності.

Сьогодні на український фармацевтичний ринок вийшла перша у світі фіксована комбінація бісопрололу і периндоприлу під назвою «Престилол» («Серв'є», Франція) у широкому діапазоні доз – 5/5, 5/10, 10/10 мг. Особливістю лікарського засобу є інноваційна технологія: таблетка складається із двох роздільних шарів, завдяки чому компоненти не змішуються ані при виробництві, ані при зберіганні, а також не змінюють фармакокінетичних характеристик один одного. Слід зазначити, що це перша в Європі фіксована комбінація β-АБ та ІАПФ.

У лютому – червні 2018 р. Україна взяла участь у багатоцентровому відкритому обсерваційному дослідженні ПРЕСТОЛ (ПРОфіль пацієнтів з ішемічною хворобою Серця й супутньою АГ, які у складі попередньої Терапії приймали бісопролол, але не досягли рекомендованих рівнів ЧСС і АТ).

Мета дослідження – вивчити профіль пацієнтів з ішемічною хворобою серця і супутньою артеріальною гіпертензією, які у складі попередньої терапії приймали бісопролол, але не досягли рекомендованих рівнів частоти скорочень серця і артеріального тиску; оцінити частоту досягнення рекомендованих рівнів частоти скорочень серця і артеріального тиску та зміну прихильності до терапії у цих хворих через 4 тижні лікування при використанні коригованих доз бісопрололу і периндоприлу у вигляді фіксованої комбінації.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 170 кардіологів поліклінік із різних регіонів України. Кожен дослідник відбирав 15 послідовних амбулаторних пацієнтів, які приходили на звичайну консультацію. Критеріями залучення були: вік понад 18 років, наявність ІХС, АТ > 140/90 мм рт. ст., ЧСС > 60 за 1 хв, прийом бісопрололу в складі антигіпертензивної терапії протягом останніх трьох і більше місяців. Критерії виключення: протипоказання до призначення препарату, вторинна АГ,

цереброваскулярні захворювання в анамнезі (ішемічний/геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака впродовж < 6 місяців), ІМ за період до 6 місяців в анамнезі, ревазуляризація протягом менш ніж 3 місяців, нестабільна стенокардія, декомпенсована СН, тяжкий стеноз аортального або мітрального клапана, гіпертрофічна кардіоміопатія, декомпенсований ЦД, онкозахворювання, хірургічне втручання менш ніж за 1 місяць до дослідження, вагітність, зловживання алкоголем або наркотиками, ортостатична гіпотензія.

Дослідження складалося із двох візитів. На першому оцінювали об'єктивний статус пацієнта, заповнювали індивідуальну анкету, яка містила таку інформацію: вік, офісний систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) АТ, ЧСС, дані електрокардіографії (ЕКГ) за можливості, клінічні вияви ІХС (симптоми стенокардії: кількість нападів стенокардії на тиждень та кількість таблеток нітрогліцерину на тиждень), фактори ризику й особливості способу життя, супутні захворювання, поточну терапію та рекомендоване лікування після візиту, яке лікар вважав найкращим для хворого, ґрунтуючись на власній клінічній практиці. Також дослідники оцінювали прихильність пацієнтів до лікування за інформацією щодо поточного використання антигіпертензивної терапії за допомогою опитувальника (рис. 1), висловлювали свою думку про доцільність («Чи розглядаєте Ви доцільність призначення фіксованої комбінації бісопрололу та ІАПФ цьому пацієнтові?») та причини призначення («Якщо так, з якою метою Ви призначили фіксовану комбінацію бісопрололу й ІАПФ?») хворому фіксованої

комбінації. Всім пацієнтам на 1-му візиті видавали щоденник для фіксації показників АТ, ЧСС, симптомів стенокардії.

На 2-му візиті (через 4 тижні після залучення) у пацієнта вимірювали АТ, ЧСС, фіксували симптоми стенокардії та проводили корекцію терапії за необхідності, а також реєстрували наявність побічних реакцій.

Після закінчення дослідження оцінювали:

- профіль пацієнта з ІХС та АГ, що не досягли цільових рівнів ЧСС і АТ при лікуванні бісопрололом;
- середній рівень ЧСС, АТ, наявність симптомів ІХС;
- прихильність пацієнта з ІХС і неефективно контролюваною АГ до терапії бісопрололом;
- частку хворих, які досягли контролю ЧСС, АТ і поліпшення симптомів ІХС із рекомендованим лікуванням протягом 4 тижнів;
- середні рівні АТ і ЧСС через 4 тижні;
- прихильність пацієнтів через 4 тижні до рекомендованого лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Усього лікарі надали 2785 анкет пацієнтів, із них критеріям залучення відповідали 2394 (86 %). Середній вік обстежених становив 61,4 року, чоловіків було 57,1 %, жінок – 42,9 %.

У дослідження були залучені хворі з клінічними симптомами або документально підтвердженою ІХС: 751 (31,7 %) пацієнта турбував біль у грудній клітці, у 1282 (53,5 %) був документований

1. Чи забули Ви цього ранку прийняти один із Ваших медичних препаратів?	Так <input type="checkbox"/>	Ні <input type="checkbox"/>
2. Чи закінчувалися у Вас ліки після Вашої останньої консультації?	Так <input type="checkbox"/>	Ні <input type="checkbox"/>
3. Чи Ви колись приймали ліки пізніше за звичайний час?	Так <input type="checkbox"/>	Ні <input type="checkbox"/>
4. Чи забували Ви колись приймати ліки через те, що Ви не пам'ятали про них?	Так <input type="checkbox"/>	Ні <input type="checkbox"/>
5. Чи пропускали Ви прийом ліків через те, що Ви відчували, що вони більш шкідливі для Вас, ніж корисні?	Так <input type="checkbox"/>	Ні <input type="checkbox"/>
6. Чи вважаєте Ви, що Ви приймаєте забагато ліків?	Так <input type="checkbox"/>	Ні <input type="checkbox"/>

Результати тесту

Відсутність позитивних (так) відповідей	Висока прихильність до лікування
Одна або дві позитивні (так) відповіді	Середня прихильність до лікування
Три позитивні (так) відповіді або більше	Низька прихильність до лікування

Рис. 1. Опитувальник з визначення прихильності. За матеріалами X. Girerd, J. Fourcade, G. Brillet та співавт. (The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // J. Hypertens.– 2001.– Vol. 19.– P. 74S).

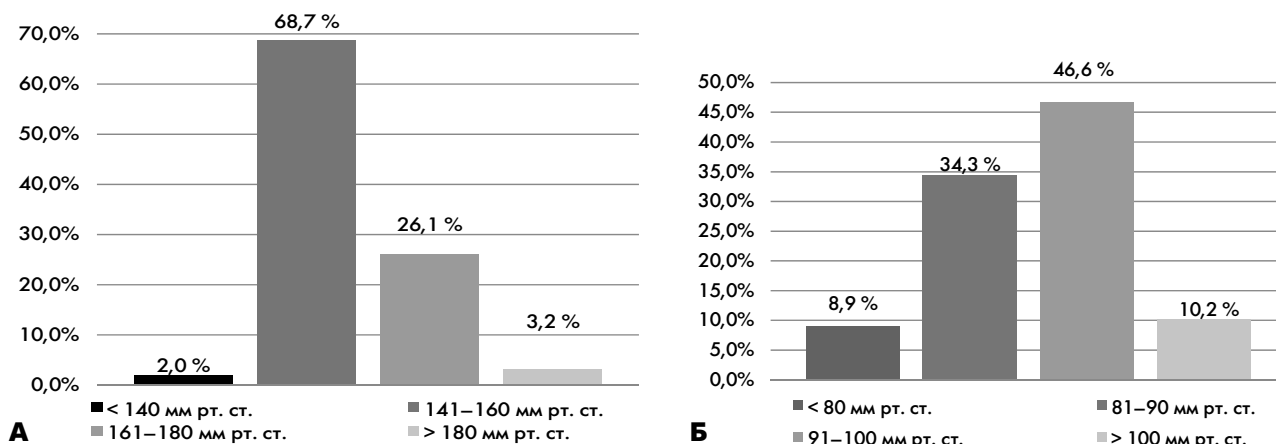


Рис. 2. Розподіл пацієнтів за рівнями САТ (А) і ДАТ (Б) на першому візиті.

ІМ в анамнезі, 735 (30,7 %) обстеженим провели коронарорентрикулографію, а 474 (19,8 %) – операцію/інтервенцію з ревазуляризації міокарда (АКШ/стентування).

З-поміж факторів ризику і коморбідних станів варто відзначити такі:

– куріння на цей час – 10,7 %, у минулому – 33,5 %, не курять 55,8 % обстежених;

– середній рівень загального холестерину – 5,6 ммоль/л у загальній групі, 5,8 і 5,5 ммоль/л у жінок та чоловіків відповідно; у пацієнтів з ІМ в анамнезі – 5,5 ммоль/л, після АКШ/стентування – 5,2 ммоль/л;

– СС-захворювання в анамнезі (у 60,2 %);

– СН (у 38,4 %);

– ЦД (у 18,7 %);

– аритмія (у 46,4 % хворих: у 77,9 % – екстрасистолія, у 22,1 % – пароксизмальні тахікардії, переважно фібриляція передсердь);

– ожиріння (у 34,9 %);

– рівень фізичної активності у 31,3 % хворих був оцінений як низький, у 55,4 % – як середній, у 13,4 % – високий.

Середній АТ на 1-му візиті за даними усіх проаналізованих анкет становив 159,3/94,6 мм рт. ст. Розподіл пацієнтів за рівнями САТ і ДАТ був таким:

САТ ≤ 140 мм рт. ст. – 49 (2 %), 141–160 мм рт. ст. – 1644 (68,7 %), 161–180 мм рт. ст. – 624 (26,1 %), понад 180 мм рт. ст. – 77 (3,2 %) обстежених;

ДАТ ≤ 80 мм рт. ст. – 213 (8,9 %), 81–90 мм рт. ст. – 822 (34,3 %), 91–100 мм рт. ст. – 1115 (46,6 %), понад 100 мм рт. ст. – 244 (10,2 %) обстежених (рис. 2).

ЧСС обстежених, підрахована об'єктивно на першому візиті, становила від 62 до 145 за 1 хв, середня – (81,6±10,1) за 1 хв. ЧСС 61–70 за 1 хв зареєстровано у 336 (14 %) хворих, 71–80 за 1 хв – у 957 (40 %), 81–90 за 1 хв – у 742 (31 %), понад 90 за 1 хв – у 359 (15 %) пацієнтів (рис. 3).

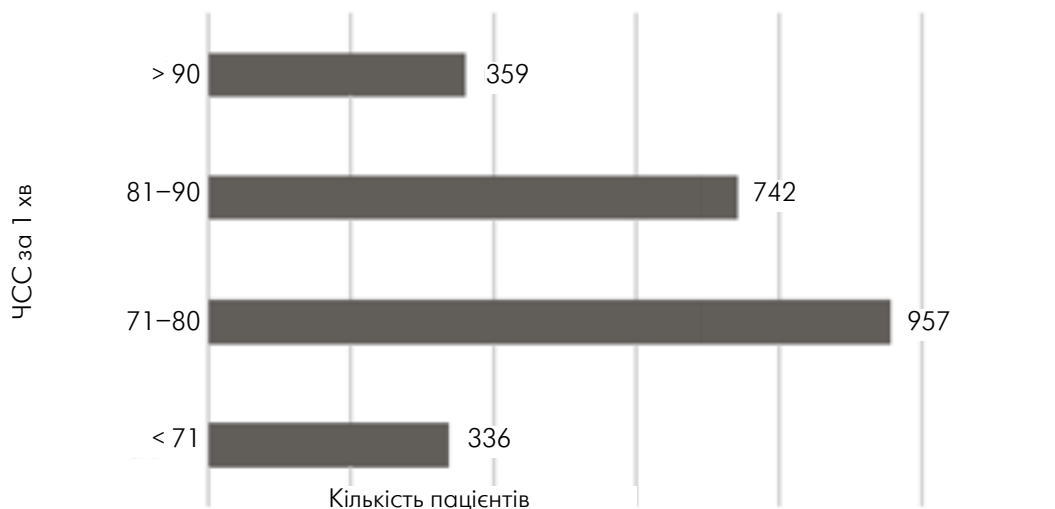


Рис. 3. Розподіл пацієнтів за вихідною ЧСС.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за рівнями ЧСС при об'єктивному огляді та за даними ЕКГ на 1-му візиті

ЧСС за 1 хв	61–70	71–80	81–90	> 90
На прийомі, %	14 %	40 %	31 %	15 %
За даними ЕКГ, %	18,2 %	40,9 %	26,8 %	14,1 %
Δ , %	+4,2 %	+0,9 %	-4,2 %	-0,9 %

Таблиця 2

Середні рівні ЧСС і АТ, зареєстровані на 1-му візиті, залежно від кількості прийнятих препаратів

Кількість препаратів	Кількість пацієнтів	Середня ЧСС, за 1 хв	Середній САТ, мм рт. ст.
1	105 (4,4 %)	83,8	159,1
2	302 (12,6 %)	81,9	161,7
3	378 (15,8 %)	83,7	160,8
4	717 (29,9 %)	81	158,9
5	478 (20 %)	81,1	158,9
> 5	814 (34 %)	80,7	158,1

ЧСС за даними ЕКГ на 1-му візиті відрізнялася від показника, підрахованого при огляді лікаря: за результатами ЕКГ ЧСС була статистично значуще нижчою, ніж при візиті, – від 54 до 138 за 1 хв, середня – $(80,4 \pm 10,4)$ за 1 хв порівняно з об'єктивним оглядом – від 62 до 145 за 1 хв, середня – $(81,6 \pm 10,1)$ за 1 хв ($p=0,05$). Середня різниця між ЧСС на прийомі у лікаря і ЧСС за ЕКГ – мінус 1,2 за 1 хв. Слід зазначити, що низьку ЧСС (61–70 за 1 хв) на 4,2 % частіше реєстрували за даними ЕКГ (18,2 %), ніж при підрахунку лікарем у тих самих пацієнтів (14 %). І навпаки, вищі значення ЧСС (81–90 за 1 хв) визначали за даними ЕКГ на 4,2 % рідше (26,8 %), ніж на прийомі (31 %). Таким чином, були відзначені розбіжності між об'єктивною і суб'єктивною оцінкою ЧСС на користь суб'єктивного завищення при низьких показниках ЧСС і зниження – при високих (табл. 1).

Наявність ангінального болю відзначали 74,3 % пацієнтів, із них у 78 % – стенокардію напруження, 3,3 % усіх випадків становила стенокардія спокою. Більшість хворих (55,5 %) мали ІІ ФК стенокардії за класифікацією Канадської асоціації кардіологів, 33,1 % – ІІІ ФК. Рідше спостерігали інші ФК: І ФК – у 5 %, І–ІІ ФК – у 0,9 %, ІІ–ІІІ ФК – у 2,4 %, ІІІ–ІV – у 0,3 %, ІV – у 0,3 % обстежених.

Для купірування нападів стенокардії 73,9 % пацієнтів використовували нітрогліцерин, орієнтовно по 4,8 таблетки на тиждень. Із них 23,3 % приймали менш ніж 2 таблетки на тиждень (у середньому 1,2), 36 % – 2–4 таблетки на тиждень (у серед-

ньому 2,6), 29,1 % – не менш ніж 4, але до 9 таблеток на тиждень (у середньому 5,6) і 11,2 % – не менш ніж 9 таблеток на тиждень (у середньому 17,5).

Аналіз терапії, призначеної пацієнтам до залучення в дослідження, показав, що, незалежно від кількості препаратів (від 1 до 5), цільові рівні ЧСС і АТ не були досягнуті й істотно не відрізнялися в жодній із когорт обстежених (табл. 2). Слід підкреслити, що відомості про призначене лікування були отримані в результаті опитування хворих (дані анамнезу), і об'єктивних даних щодо правильності й систематичності прийому ліків немає.

Аналіз терапії за класами препаратів, зазначеної пацієнтами в анамнезі, показав, що найчастіше призначуваними групами медикаментів (окрім β -АБ) були антитромбоцитарні засоби (73,5 %), ІАПФ (64,3 %), статини (59,9 %). Рідше призначали блокатори рецепторів ангіотензину ІІ (16,9 %), блокатори кальцієвих каналів (15,3 %), діуретики (14,3 %), нітрати (7,1 %), антиаритмічні засоби (1,9 %), препарати центральної дії (0,3 %), інші (14,5 %) (рис. 4).

Бісопролол використовували всі учасники дослідження, 98,7 % із них – у стандартній дозі від 1,25 до 10 мг. Найбільш призначуваною була доза 5 мг (63,8 % пацієнтів), рідше – 2,5 мг (27,5 %) і 10 мг (7,7 %). Слід зазначити, що, незалежно від дози, в жодній із груп не було досягнуто цільової ЧСС.

Згідно з анкетами, заповненими пацієнтами, оцінювання прихильності до лікування показало,

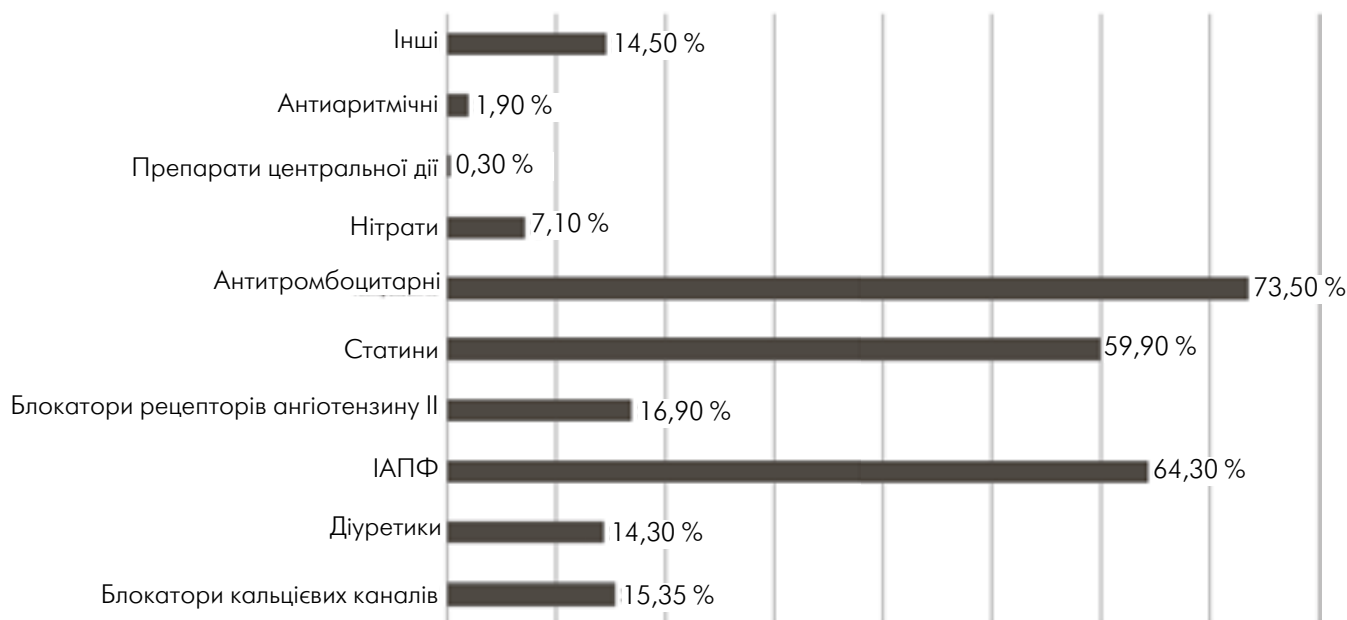


Рис. 4. Препарати, які за даними анамнезу пацієнти приймали до 1-го візиту в дослідницький центр.

що вона була низькою майже в половині – 50,2 %, помірною – у 32 %, високою – лише у 12,9 % опитаних.

На думку лікарів, які брали участь у дослідженні, основними цілями призначення комбінації бісопрололу та ІАПФ були вказані: поліпшення контролю АТ (у 94,4 % анкет) та ЧСС (93,2 %), зниження ризику СС-ускладнень (86,8 %), поліпшення прихильності до терапії (85,8 %), економічна доцільність (57,2 %).

Після закінчення 1-го візиту всім пацієнтам, залежно від вихідних ЧСС, АТ і з урахуванням раніше прийнятих доз бісопрололу та ІАПФ, призначали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндоприлу в різних дозах. Препарат у дозі 5/10 мг один раз на добу був рекомендований 42,9 %, 5/5 мг – 31,1 %, 10/10 мг – 23,6 % обстежених. Рідше (у 2,4 % випадків) використовували іншу дозу (1/2 стандартної таблетки 5/5 або 5/10 мг).

Ці дані відображують загальну тенденцію призначення комбінованих препаратів як більш зручних для пацієнта та як ефективної стратегії покращення прихильності до терапії. Часте призначення фіксованої комбінації бісопрололу й периндоприлу в описаному дослідженні можна пояснити прагненням лікарів спростити схему лікування пацієнтів, а також обізнаністю лікарів щодо ефективності та доведених переваг компонентів цього препарату.

Найчастіше із фіксованою комбінацією бісопрололу й периндоприлу призначали статини – у 66,0 % випадків, антитромбоцитарні препарати – у 65,3 %, блокатори кальцієвих каналів – у 11,2 %, діуретики – у 9,9 %, нітрати – у 5,1 %, рідше – інші препарати.

Ефективність терапії фіксованою комбінацією бісопрололу й периндоприлу оцінювали через 4 тижні після 1-го візиту. Середні рівні АТ, ЧСС на 2-му візиті статистично значуще знизилися і становили 131,3/80,5 мм рт. ст. та 64,8 за 1 хв відповідно ($p=0,05$). Таким чином, абсолютне зниження САТ було 28 мм рт. ст., ДАТ – 14 мм рт. ст., ЧСС – 16,8 за 1 хв (рис. 5).

При цьому велика частка пацієнтів на тлі лікування досягла рекомендованих рівнів (рис. 6, 7): АТ $\leq 140/90$ мм рт. ст. – 86,9 %, АТ $< 140/90$ мм рт. ст. – 67,4 %, АТ $\leq 130/80$ мм рт. ст. – 51,8 %, АТ $< 130/80$ мм рт. ст. – 16,1 %; ЧСС ≤ 70 за 1 хв – 84,9 %, ЧСС < 70 за 1 хв – 77,1 %, ЧСС ≤ 60 за 1 хв – 31,6 %, ЧСС < 60 за 1 хв – 13,8 %.

Варто відзначити, що рівні САТ, ДАТ і ЧСС статистично значуще знизилися у всіх групах пацієнтів, незалежно від призначеної дози препарату (рис. 8).

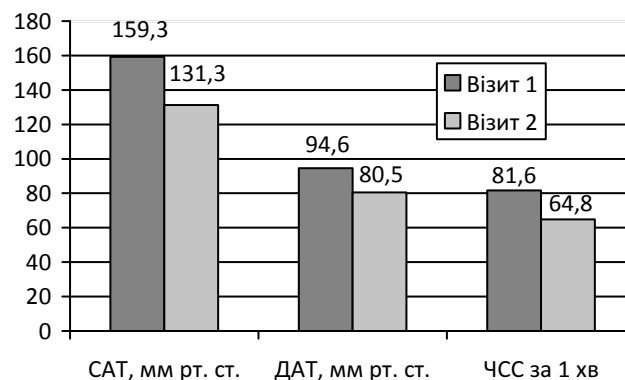


Рис. 5. Рівні АТ і ЧСС на тлі прийому фіксованої комбінації бісопрололу та периндоприлу протягом 4 тижнів у загальній групі пацієнтів.

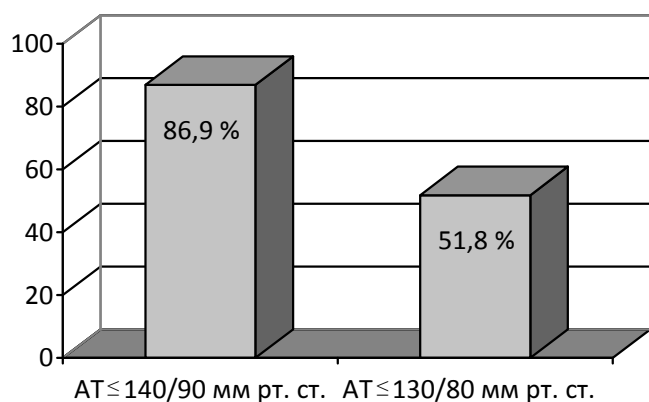


Рис. 6. Частота досягнення рекомендованих значень АТ на тлі терапії фіксованою комбінацією бісопрололу й периндоприлу.

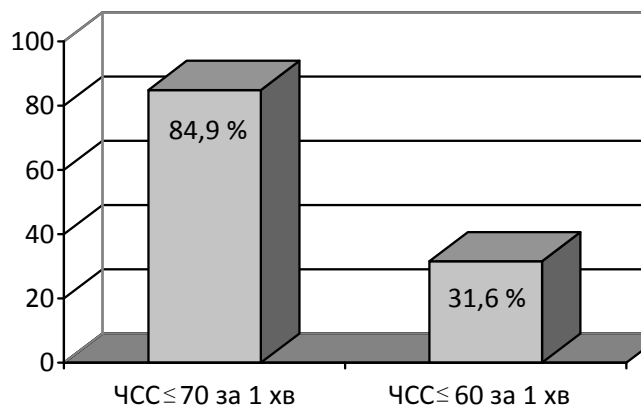


Рис. 7. Частота досягнення рекомендованих значень ЧСС на тлі терапії фіксованою комбінацією бісопрололу й периндоприлу.

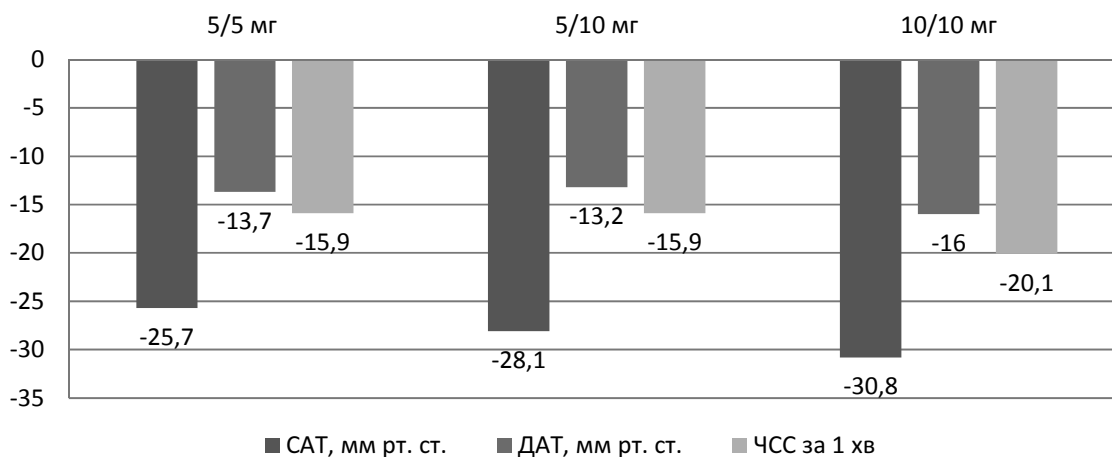


Рис. 8. Середнє зниження АТ і ЧСС залежно від дози фіксованої комбінації бісопрололу й периндоприлу.

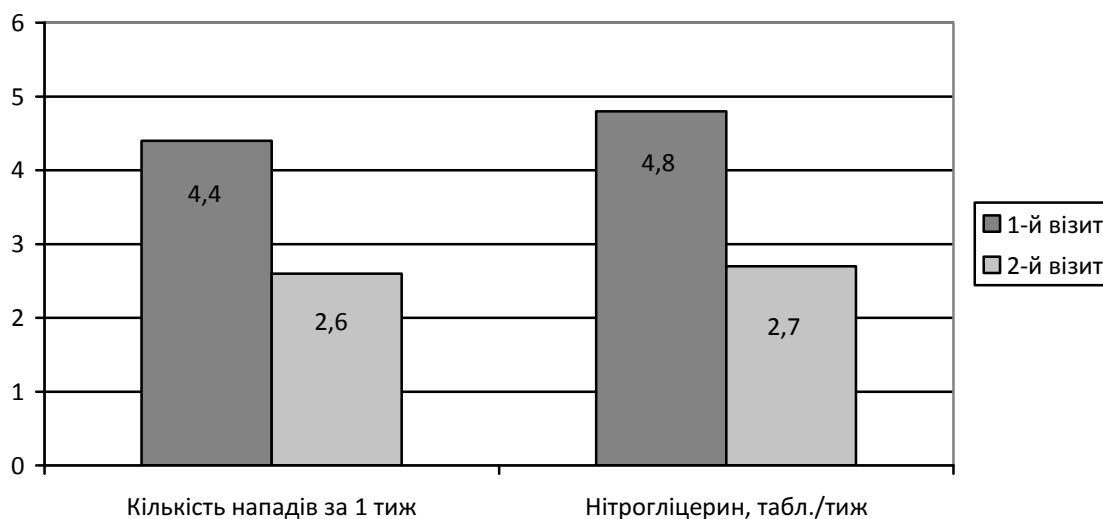


Рис. 9. Антиангінальна ефективність фіксованої комбінації бісопрололу й периндоприлу – вплив на кількість нападів стенокардії та потребу в прийомі нітрогліцерину.

Таблиця 3

Динаміка абсолютної кількості пацієнтів залежно від клінічного перебігу і ФК стенокардії на 1-му і 2-му візитах

Стенокардія	1-й візит	2-й візит	Δ , n (%)
Загальна кількість пацієнтів зі стенокардією	1778	1196	-582 (-32,7 %)
Стенокардія спокою	59	30	-29 (-49,2 %)
Стенокардія напруження	1388	923	-465 (-33,5 %)
Стенокардія I ФК	8	184	+176 (+2200 %)
Стенокардія II ФК	985	758	-227 (-23,0 %)
Стенокардія III ФК	589	158	-431 (-73,0 %)
Стенокардія IV ФК	6	4	-2 (-33,3 %)

У пацієнтів на тлі прийому фіксованої комбінації бісопрололу й периндоприлу відзначено статистично значуще зменшення кількості нападів стенокардії та потреби в прийомі нітрогліцерину ($p=0,05$). Середня кількість нападів, зареєстрованих на 1-му візиті (4,4 на тиждень), через 4 тижні лікування фіксованою комбінацією бісопрололу й периндоприлу скоротилася до 2,6 на тиждень, а потреба в нітрогліцерині – з 4,8 до 2,7 таблетки на тиждень (рис. 9).

Загальна кількість обстежених, які на 1-му візиті скаржилися на ангінозний біль, зменшилася з 74,3 до 50,0 %, 594 пацієнти відзначали стенокардію тільки на 1-му візиті, на 2-му ж зареєстровано 12 нових випадків. Стенокардія спокою турбувала 59 (3,3 %) хворих при 1-му візиті і 30 (2,5 %) – при 2-му. Порівняно з 1-м візитом після лікування відзначено поліпшення ФК стенокардії: кількість пацієнтів з III ФК – зменшилася на 73,0 %, IV ФК – на 33,3 % (табл. 3).

При зіставленні об'єктивних результатів, отриманих на 2-му візиті, статистично значущих відмінностей у результатах лікування для груп хворих, які заповнили і не заповнили щоденник, не виявлено. Тобто факт заповнення щоденника в дослідженні не вплинув на рівні досягнутих АТ і ЧСС.

За результатами 2-го візиту лікарі залишили без змін дозу бісопрололу у 86,5 %, зменшили – у 4,8 %, збільшили – у 6,8 % пацієнтів, які взяли участь у дослідженні. Дозу периндоприлу залишили незмінною у 89 %, зменшили – у 5,3 % і збільшили – у 4,1 % обстежених. У 1,9 % хворих фіксовану комбінацію бісопрололу й периндоприлу було скасовано.

Серед причин того, що дозу β -АБ залишили незмінною, в анкетах були названі: досягнення цільових значень ЧСС 55–65 за 1 хв за амбулаторного і домашнього контролю, максимальна доза

бісопрололу, брадикардія при холтерівському моніторингу, побоювання пацієнта стосовно зниження потенції на тлі збільшення дози β -АБ, використання івабрадину для корекції ЧСС, поліпшення самопочуття хворого, додавання амлодипіну, атріовентрикулярна блокада 1-го ступеня, хвилювання щодо розвитку гіпоглікемії при ЦД, погана переносність низької ЧСС.

Під час дослідження спостерігали добру переносність лікування фіксованою комбінацією бісопрололу й периндоприлу. Зафіксовано 17 побічних реакцій у 9 пацієнтів (0,4% від загальної кількості), які були пов'язані з терапією препаратом. Найчастішими були гіпотензія (0,2 %), кашель (0,2 %), брадикардія (0,08 %), діарея (0,08 %) тощо.

На 2-му візиті встановлено значне поліпшення прихильності пацієнтів до призначеної терапії: вона збільшилася у 66,5 %, не змінилася – у 27,6 % і зменшилася – у 2,9 % обстежених.

Питання прихильності до терапії сьогодні дуже актуальне. Доведено, що погана прихильність до лікування є причиною виникнення одного з десяти СС-ускладнень. Особливо ця проблема важлива для пацієнтів з ІХС, яким необхідно приймати велику кількість препаратів. У таких ситуаціях значну роль у підвищенні прихильності хворого до терапії відіграє вміння лікаря спростити схему лікування і зменшити кількість призначуваних таблеток. Згідно з останніми рекомендаціями, необхідно віддавати перевагу фіксованим комбінаціям препаратів із доведеною ефективністю, що впливають на прогноз. Таким вимогам відповідає фіксована комбінація бісопрололу і периндоприлу – «Престилол».

Очевидно, в нашому дослідженні призначення фіксованої комбінації бісопрололу й периндоприлу хворим з ІХС та АГ є раціональним вибором, який сприяв ефективному зниженню ЧСС на 16,8

за 1 хв, АТ на 28/14 мм рт. ст., зменшенню кількості нападів стенокардії та поліпшенню прихильності до терапії.

Враховуючи накопичену доказову базу щодо діючих речовин, які входять до складу фіксованої комбінації препарату (бісопролол, периндоприл), і результатів дослідження ПРЕСТОЛ, можна з упевненістю стверджувати про ефективність використання фіксованої комбінації бісопрололу й периндоприлу в пацієнтів з ІХС та АГ, що, зокрема, перенесли ревазуляризацію міокарда та мають ІМ в анамнезі.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження ПРЕСТОЛ продемонструвало необхідність ефективнішого контролю артеріального тиску, частоти скорочень серця, симптомів стенокардії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією. Так, серед учасників дослідження, які на момент залучення

вже приймали лікування, середній артеріальний тиск був 159,3/94,6 мм рт. ст., середня частота скорочень серця – (81,6±10,1) за 1 хв, наявність ангінального болю відзначали 74,3 % пацієнтів.

2. Призначення фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу пацієнтам, які в складі попередньої терапії приймали бісопролол, але не досягли рекомендованих рівнів частоти скорочень серця та артеріального тиску, сприяло ефективному зниженню частоти скорочень серця і артеріального тиску (частоти скорочень серця ≤ 70 за 1 хв досягли 84,9 %, артеріального тиску ≤ 140/90 мм рт. ст. – 86,9 % хворих), зменшенню кількості нападів стенокардії з 4,4 до 2,6 на тиждень і потреби в нітрогліцерині – з 4,8 до 2,7 таблетки за тиждень, поліпшенню прихильності до терапії у 66,5 % пацієнтів.

3. Лікарі амбулаторної практики призначали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндоприлу пацієнтам з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією в дозах: 5/10 мг – у 42,9 % хворих, 5/5 мг – у 31,1 %; 10/10 мг – у 23,6 %.

Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження ПРЕСТОЛ.

Роботу виконано за підтримки компанії «Серв'є».

Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування тексту – М.Л.; огляд літератури, формування висновків, написання тексту – І.Г.

Література

1. Лутай М.І. Современные принципы медикаментозного лечения стабильной стенокардии // Здоров'я України.– 2008.– № 3.– С. 32–36
2. Лутай М.І., Пархоменко О.М., Лисенко Г.Ф. та ін. Пацієнт зі стабільною ішемічною хворобою серця в Україні та Європі: результати 5-річного реєстру CLARIFY // Укр. кардіол. журн.– 2018.– № 4.– С. 19–30.
3. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.– К., 2016.– 190 с.
4. Стабільна ішемічна хвороба серця (адапована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016) // Артеріальна гіпертензія.– 2016.– № 2 (46).– С. 113–126.
5. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // New Engl. J. Med.– 2008.– Vol. 358 (18).– P. 1887–1898.
6. Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J. 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 // Amer. Heart J.– 2015.– Vol. 170 (6).– P. 1092–1098.
7. Brugs J.J., 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.– Vol. 31 (4).– P. 391–400.
8. Daly C.A., Fox K.M., Remme W.J. 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.– Vol. 26 (14).– P. 1369–1378.
9. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 2949–3003.
10. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (29).– P. 2315–2381.
11. Fox K.M. 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.– Vol. 362 (9386).– P. 782–788.
12. 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.– Vol. 370 (9590).– P. 829–840.
13. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension: Erratum // J. Hypertens.– 2019.– Vol. 37 (2).– P. 456.
14. 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.– Vol. 358 (9287).– P. 1033–1041.
15. Rodriguez-Granillo G.A., Vos J., Bruining N. et al. Investigators of the EUROPA Study. Long-term effect of perindopril on coro-

- nary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study) // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 100 (2).– P. 159–163.
16. Rosendorff C., Lackland D.T., 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.– Vol. 65 (6).– P. 1372–1407.
17. Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet.*– 2005.– Vol. 366.– P. 895–906.
18. 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.– Vol. 25 (1).– P. 231–238.

Эффективность лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией: результаты многоцентрового исследования ПРЕСТОЛ

М.І. Лутай, І.П. Голикова от имени участников исследования ПРЕСТОЛ

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

Цель работы – изучить профиль пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующей артериальной гипертензией (АГ), которые в составе предшествующей терапии принимали бисопролол, но не достигли рекомендованных уровней частоты сокращений сердца (ЧСС) и артериального давления (АД); оценить частоту достижения рекомендованных уровней ЧСС и АД и изменение приверженности терапии у этих пациентов через 4 недели лечения при использовании скорректированных доз бисопролола и периндоприла в виде фиксированной комбинации.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 170 кардиологов поликлиник из различных регионов Украины. Каждый исследователь отбирал 15 последовательных амбулаторных пациентов, которые приходили на обычный визит. Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие ИБС, АД выше 140/90 мм рт. ст., ЧСС выше 60 в 1 мин, прием бисопролола в составе антигипертензивной терапии в течение последних 3 и более месяцев. Исследование состояло из двух визитов. На каждом оценивали объективный статус пациента, заполняли индивидуальную анкету (в т. ч. офисное систолическое и диастолическое АД, ЧСС, данные ЭКГ, клинические проявления ИБС, факторы риска, особенности образа жизни, сопутствующие заболевания, текущая терапия), определяли приверженность к терапии, проводили коррекцию терапии при необходимости, фиксировали наличие побочных эффектов и нежелательных явлений.

Результаты и обсуждение. Всего докторами было предоставлено 2785 анкет пациентов, из них критериям включения соответствовали 2394 (86 %). Средний возраст обследованных – 61,4 года, мужчин было 57,1 %, женщин – 42,9 %. Диагноз ИБС установлен на основании: боли в грудной клетке – у 751 пациента (31,7 %), документированного инфаркта миокарда в анамнезе – у 1281 (53,5 %), коронарорентрикулографии – у 735 (30,7 %), реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование/стентирование) – у 474 (19,8 %) обследованных. Использование в течение 4 недель фиксированной комбинации уже используемых ранее препаратов (периндоприл, бисопролол) позволяет эффективно снизить ЧСС и АД (уровней ЧСС ≤ 70 в 1 мин достигли 84,9 %, АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. – 86,9 % пациентов), уменьшить количество приступов стенокардии с 4,4 до 2,6 в неделю и потребность в нитроглицерине – с 4,8 до 2,7 таблетки в неделю, улучшить приверженность к терапии (в 66,5 % случаев).

Выводы. Использование фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла у пациентов с ИБС и сопутствующей АГ, в том числе перенесших реваскуляризацию миокарда и с инфарктом миокарда в анамнезе, позволяет улучшить эффективность лечения, достичь рекомендованных уровней АД и ЧСС и повысить приверженность пациентов к терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, бисопролол, периндоприл, эффективность лечения, приверженность к терапии.

The effectiveness of treatment of patients with stable coronary heart disease and concomitant arterial hypertension: the results of a multicenter study PRESTOL

M.I. Lutai, I.P. Golikova, on behalf of PRESTOL study participants

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the profile of patients with coronary heart disease (CHD) and concomitant arterial hypertension (AH) who were administered bisoprolol as part of previous therapy, but did not reach normal levels of heart rate and blood pressure; to estimate the percentage of getting to recommended levels of heart rate, blood pressure and treatment adherence in patients after 4 weeks of using the fixed-dose combination of bisoprolol/perindopril with a correction of doses.

Materials and methods. The study involved 170 cardiologists from various regions of Ukraine. Each researcher selected 15 consecutive outpatients with coronary heart disease who came for a regular visit. Inclusion criteria: age over

18 years old, blood pressure above 140/90 mm Hg, heart rate above 60 bpm, bisoprolol as part of antihypertensive therapy in the last ≥ 3 months. The study included two visits. At each visit, the patient's objective status was assessed; an individual questionnaire with office systolic and diastolic blood pressure, heart rate, ECG data, clinical manifestations of CHD, risk factors, lifestyle features, concomitant diseases, current therapy was filled out. Medication adherence was also evaluated, the therapy was corrected if necessary and the presence of side effects and adverse events was registered.

Results and discussion. 2785 patient questionnaires were provided by doctors, 2394 (86 %) of them met the inclusion criteria. The mean age of the patients was 61.4 years, men – 57.1 %, women – 42.9 %. The diagnosis of coronary artery disease was based on: chest pain – 751 (31.7 %), a history of documented myocardial infarction – 1281 (53.5 %), coronary ventriculography (VHR) – 735 (30.7 %), revascularization (CABG/stenting) – 474 (19.8 %) patients. The use of a fixed combination of previously taken drugs (perindopril, bisoprolol) for 4 weeks allows to reduce heart rate and blood pressure effectively (heart rate ≤ 70 bpm reached 84.9 % of patients, blood pressure $\leq 140/90$ mm Hg – 86.9 %), to reduce the number of angina attacks from 4.4 to 2.6 per week and the need for nitroglycerin from 4.8 to 2.7 tablets per week, to improve therapy adherence in 66.5 % of patients.

Conclusions. The study demonstrated that the use of the fixed combination of bisoprolol and perindopril in patients with coronary artery disease and concomitant hypertension, including those who had myocardial revascularization and myocardial infarction in anamnesis, helps to improve treatment efficacy, to achieve recommended levels of blood pressure and heart rate, to increase adherence to therapy.

Key words: coronary heart disease, arterial hypertension, fixed combination, bisoprolol, perindopril, treatment efficacy, treatment adherence.

Список лікарів – учасників дослідження ПРЕСТОЛ

Андрієнко Н.Ф., Артеменко Н.Г., Артџомова Ю.М., Бабієнко-Сосонна О.А., Базелинський В.М., Бакунович Т.К., Барабаш Л.М., Бас А.П., Батанова І.В., Безсмертна Г.О., Бессмертна О.В., Беякова В.Г., Бережна Т.П., Бела Г.В., Биковська Л.Ю., Бовкунова І.О., Бонар О.О., Бондаренко О.І., Бондаренко Р.Б., Бондаренко Т.І., Брода Л.К., Бурко В.Я., Бутрак М.О., Вайда У.С., Валестані В.В., Ващилко А.С., Величко К.В., Вережнікова Г.П., Веселова Г.С., Вечірко А.Л., Вікторова О.І., Вишован М.В., Вітренко С.Г., Вітюк О.В., Возна О.М., Волкова Н.І., Габрель А.В., Гайсюк А.А., Герасимець В.О., Глуговський О.Л., Головата В.А., Гребенчук О.Л., Гребенюк О.В., Гриненко К.В., Грищенко К.М., Грищенко Л.В., Гуз Н.Л., Давиденко В.В., Давиденко Л.М., Дацун І.Г., Демкович Н.М., Дземан О.Л., Душкевич М.Т., Єпанчінцева О.А., Жало Т.В., Забіяка Л.К., Завадська Н.М., Заєць І.І., Зайченко К.Л., Залізник О.В., Заплатинський Б.С., Зленко О.М., Зодова Т.М., Зубова Л.П., Карасьова Н.Я., Карпенко Л.Д., Качула О.О., Кашуба В.Н., Кемкіна І.М., Кілівник Л.М., Кириченко А.С., Кислейко А.Ф., Ковальський О.С., Козак І.М., Козловська І.Д., Концева А.Л., Коровіна В.П., Коростиль Л.В., Крамаренко В.В., Кривякіна В.Т., Кузькін А.В., Кулинич С.Є., Кулікова І.О., Купріянова Л.В., Курило О.Д., Кутувий В.І., Кушнір Л.В., Лавренчук Т.О., Лаца О.П., Лещук О.Б., Лисюк Т.Ф., Литвиненко О.А., Литовченко Г.М., Ліфантьєва Н.О., Лузан І.І., Лук'яненко Т.О., Лушпа О.А., Магдаліц Т.І., Магдебуря Л.П., Макарєнко Л.Я., Макарєнко О.Г., Малихіна І.Ю., Мандзюк Р.А., Маслово Л.Г., Медведик С.М., Мец В.А., Мілютенко Л.В., Мірошник Т.Д., Мірошніченко Н.В., Михайлів Н.Д., Михальцова О.Ю., Мінаєва С.О., Мірошніченко Г.О., Молотягіна С.П., Мороз І.Ф., Москаленко О.В., Мошко Л.В., Муравська А.В., Навка О.Є., Надєїна Н.В., Надорак О.П., Назаренко С.В., Назарова І.Л., Насвіт Р.А., Находнова М.М., Несмеянов О.М., Ніколаєнко Л.А., Овсяннік І.В., Овчінікова Н.М., Оніщук О.І., Оніщенко О.В., Онуцька Л.П., Осадча О.А., Осядла Е.С., Павленко Н.А., Палій О.Б., Панасюк М.В., Пасічник Г.М., Перевертнюк Н.М., Перепелюк М.М., Пешко І.П., Платонова С.В., Погребняк Л.О., Подоляк С.А., Поліщук І.В., Польщикова А.Т., Пономарьова О.В., Руденко Л.Г., Рудь В.М., Самойленко Т.Е., Самура С.А., Сахно В.В., Скуртов А.М., Спіріна О.І., Старова Л.М., Степаненко О.С., Столярова Н.М., Титаренко В.О., Тищенко О.В., Тігай Т.Л., Тімен А.В., Ткаленко О.М., Ткаченко Л.О., Трофімова О.Г., Удод Л.К., Українець О.П., Федчук У.Я., Фенчин Х.О., Філатова С.М., Халавка Г.І., Химиця Л.Г., Химко Н.Р., Ходин В.М., Хотченкова І.І., Ціва Т.А., Цимбалюк І.Л., Черемісіна І.А., Черкас О.Е., Чечко С.В., Чурілов К.С., Шаніна С.І., Шаркаді Ж.Ю., Шептицька І.А., Шкурєнко Т.В., Шкутенко Ю.Є., Шльонський Б.А., Шняк І.Ю., Шпак К.О., Юрєнко Н.Е., Яржемська І.Л., Ярова О.Д.