

УДК 616.127.005.4+616.12-008.331.1+615.225.2
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.5.2438>

Ефективність фіксованої подвійної комбінації бісопрололу і периндоприлу в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією різного ступеня

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 – визначити профіль пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та супутньою артеріальною гіпертензією залежно від ступеня артеріальної гіпертензії (АГ); оцінити антигіпертензивну й антиангінальну ефективність фіксованої подвійної комбінації бісопрололу та периндоприлу.

Матеріали і 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, артеріальний тиск (АТ) вище 140/90 мм рт. ст., частота скорочень серця (ЧСС) більше 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 і діастолічний АТ, ЧСС, дані ЕКГ, клінічні прояви 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. Було проаналізовано рівні АТ та ЧСС на початку та в кінці випробування, частоту досягнення рекомендованих рівнів цих показників та антиангінальну ефективність лікування при призначенні обстеженим пацієнтам з ІХС і АГ різного ступеня коригованих доз бісопрололу і периндоприлу, а також оцінено зміни їхньої прихильності до терапії через 4 тижні лікування.

Результати та обговорення. Проаналізовано 2785 анкет пацієнтів. У наведене субдослідження було залучено 1747 пацієнтів з АГ та клінічними симптомами або документально підтвердженою ІХС. Середній вік обстежених становив $(60,9 \pm 10,2)$ року, чоловіків було 57,1 %, жінок – 42,9 %. Серед них 554 (31,7 %) відзначали біль у грудній клітці, 935 (53,5 %) мали документований інфаркт міокарда в анамнезі, 536 (30,7 %) обстеженим було проведено коронарентрографію, а 344 (19,8 %) пацієнтам – аортокоронарне шунтування/стентування. Призначення фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу («Престилол», «Серв’є», Франція) протягом 4 тижнів у різних дозуваннях, залежно від ступеня АГ на першому візиті, замість монотерапії бісопрололом або комбінації бісопрололу з будь-яким інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту або блокатором рецепторів ангіотензину II, супроводжувалося поліпшенням самопочуття пацієнтів, статистично значущим ($p < 0,001$) зменшенням кількості нападів стенокардії (з 4,48 ; 4,5 та 4,7 на тиждень на початку дослідження до 2,4; 2,9 та 2,3 на тиждень у пацієнтів з АГ 1, 2 і 3-го ступеня відповідно) та потреби в нітратах короткої дії (з 4,5; 4,9 та 5,9 таблетки на тиждень до 2,4; 2,9 та 2,3 таблетки на тиждень відповідно), зниженням АТ та ЧСС до цільових рівнів у значної частки пацієнтів (ЧСС ≤ 70 за 1 хв досягли 84,9 %, АТ $\leq 140/90$ мм рт. ст. – 86,9 % пацієнтів). Найбільш вираженим абсолютне зниження показників АТ і ЧСС при застосуванні фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу було в пацієнтів з тяжчим перебігом АГ (сistolічного АТ – на 40,8 мм рт. ст., діастолічного АТ – на 21,4 мм рт. ст., ЧСС – на 21,8 за 1 хв).

* Список лікарів – учасників дослідження ПРЕСТОЛ наведено в кінці статті.

Висновки. Використання фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу в пацієнтів з ІХС та АГ різного ступеня дозволяє не тільки ефективно контролювати АТ і знизити ЧСС, а й має статистично значущий антиангінальний ефект, що відображається в зменшенні кількості нападів стенокардії та потреби в прийомі нітрогліцерину. Слід також зауважити значне підвищення прихильності пацієнтів до терапії.

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

На першій позиції в списку десяти провідних причин смертності, за даними ВООЗ (аналіз 2019–2020 рр.), як і раніше, стоять серцево-судинні захворювання. Кількість смертей від серцево-судинних захворювань зросла з більш як 2 млн у 2000 р. до майже 9 млн у 2019-му. За прогнозом ВООЗ, у 2030 р. цей показник може сягнути близько 23,6 млн осіб. Основне місце в структурі кардіоваскулярної смертності належить ішемічній хворобі серця (ІХС). На жаль, Україна посідає одне з перших місць у світі за цим показником: за даними Держстатистики за 2020 р., частка ІХС у структурі смертності від захворювань системи кровообігу становила 69,7 % (284 997 осіб).

DALY-показник (disability-adjusted life year) – перелік факторів ризику втрати років життя у зв'язку з хворобою або передчасною смертю – в осіб обох статей різного віку у світі очолює підвищений артеріальний тиск (АТ). Артеріальна гіпертензія (АГ) – найбільш поширене хронічне захворювання, яке призводить до розвитку серцево-судинних ускладнень, і поширеність її постійно зростає в усьому світі. Наразі більше 1,5 млрд осіб у світі хворіють на АГ, при цьому майже 45 % пацієнтів не знають, що в них підвищений АТ. В Україні зареєстровано понад 13 млн осіб, хворих на АГ, і щорічно цю хворобу виявляють у 1 млн українців. Підвищення АТ при АГ є головним фактором ризику розвитку атеросклерозу, гіпертрофії міокарда, порушення функції ендотелію судин і призводить до виникнення таких ускладнень, як інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, раптова смерть, серцева недостатність (СН). Зв'язок між рівнем АТ і ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень прямий і не залежить від інших факторів ризику [4, 7]. Тому контроль АТ є найефективнішим способом запобігання виникненню зазначених ускладнень [9]. Незважаючи на сучасні можливості антигіпертензивної терапії, різноманітність та доступність антигіпертензивних препаратів, лише третина пацієнтів досягає ефективного контролю АТ. Вітчизняні епідеміологічні дослідження свідчать, що в Україні більшість пацієнтів з АГ (~ 81 %) не контролюють свій АТ достатньою мірою, систематично отримують лікування лише 14 %, а 35 % осіб приймають лікарські препарати періодично. Слід зазначити, що подібні результати спостерігаються у світовій практиці, здебільшого в

країнах з низьким/середнім матеріальним достатком (більше 70 % пацієнтів, що отримують антигіпертензивні препарати, не досягають цільових значень АТ) [1].

Більшість пацієнтів з ІХС та АГ проходять лікування в амбулаторних умовах. Своєчасна діагностика, проведення профілактичних заходів та призначення оптимальної медикаментозної терапії зменшують ризик виникнення ускладнень, сприяють поліпшенню якості життя та збереженню працездатності, зниженню кардіоваскулярної і загальної захворюваності та смертності. На жаль, ефективність лікування пацієнтів з ІХС та АГ є недостатньою з кількох причин. По-перше, при зборі анамнезу не завжди чітко з'ясовуються наявність та характеристики ангінозного болю. По-друге, пацієнти частіше звертають увагу і скаржаться на підвищений АТ, не контролюючи при цьому частоту серцевих скорочень (ЧСС) та наявність/кількість нападів стенокардії. У зв'язку з цим, лікарі частіше призначають виключно антигіпертензивну терапію. Слід пам'ятати, що ІХС є захворюванням з дуже високим ризиком, який залежить від характеру ураження вінцевих артерій і скоротливої функції міокарда, і в поєднанні з АГ (в Україні близько 75 % пацієнтів) він підвищується.

Найбільшу доказову базу позитивного впливу на прогноз пацієнтів з ІХС мають чотири групи лікарських засобів: β-адреноблокатори (β-АБ), переважно в осіб з перенесеним ІМ і СН, статини, антитромбоцитарні препарати, а також інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) у пацієнтів з АГ, СН та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу [8]. Ці групи медикаментів потрібно призначати всім пацієнтам зі встановленою ІХС за відсутності протипоказань. Слід також зазначити, що β-АБ є ефективними антиангінальними засобами. При лікуванні АГ використовуються п'ять основних класів препаратів: блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – ІАПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), дигідропіридинові антагоністи кальцію, тіазидні та тіазидоподібні діуретики, β-АБ [7]. Таким чином призначення β-АБ та ІАПФ разом зі статинами і антитромбоцитарними препаратами є найбільш обґрунтованим у пацієнтів з ІХС, які мають АГ [5].

Важливе місце в лікуванні пацієнтів з ІХС, особливо в тих, що перенесли ІМ або аортокоро-

нарне шунтування (АКШ), осіб із СН та аритміями (клас I, рівень доказів А), посідають β -АБ [3, 8]. Це ефективні антиангінальні препарати, які зменшують клінічні прояви захворювання: запобігають виникненню больових і безсимптомних епізодів ішемії міокарда, поліпшують прогноз захворювання. Так, застосування β -АБ після ІМ знижує ризик серцевої смерті й повторного ІМ на 30 %. Контроль ЧСС для пацієнта зі стабільною ІХС є найважливішою умовою ефективною антиангінальної терапії та безпосередньо пов'язаний із довгостроковим прогнозом. Зниження ЧСС призводить до поліпшення скоротливості, зменшення потреби міокарда в кисні, подовження діастолі, а разом з нею – періоду перфузії міокарда. Крім того, β -АБ зменшують збудливість міокарда, підвищують поріг фібриляції шлуночків серця та перешкоджають розвитку аритмій під час ішемії [13]. Клінічним критерієм ефективною дози β -АБ є зниження ЧСС до 55–60 за 1 хв у стані спокою. На цей час перевагу віддають β_1 -селективним препаратам у зв'язку з меншим ризиком побічних реакцій і кращою переносимістю при тривалому застосуванні. Також важливою вимогою є необхідність забезпечити адекватний терапевтичний ефект протягом доби при одноразовому прийомі препарату [3].

Згідно з останніми європейськими та українськими рекомендаціями з лікування стабільної ІХС, блокатори РААС слід призначати всім пацієнтам з ІХС для запобігання серцево-судинним подіям (клас Іа, рівень доказів А) [3, 8]. Підставою для застосування такого підходу були результати двох великих досліджень HOPE та EUROPA, в яких в осіб зі стабільною стенокардією під впливом терапії раміприлом і периндоприлом було досягнуто статистично значущого зниження серцево-судинного ризику [6, 10, 11]. При цьому ефективнішими є ІАПФ, а призначення БРА, на думку деяких авторів, доцільне при поганій переносимості ІАПФ. Для пацієнтів зі стабільною ІХС, особливо за наявності перелічених вище супутніх захворювань (АГ, СН, ЦД), ІАПФ є одними з основних препаратів для лікування (клас I, рівень доказів А) [3]. Рішення про необхідність призначення цих лікарських засобів за наявності ІХС без спеціальних супутніх показань має прийматися з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта.

Таким чином, призначення β -АБ та ІАПФ поруч зі статинами і антитромбоцитарними препаратами є найбільш обґрунтованим для пацієнтів з ІХС та АГ [12].

Актуальним наразі залишається питання прихильності до терапії. Ця проблема особливо важлива для пацієнтів з ІХС із супутньою АГ, яким необхідно приймати велику кількість препаратів. Тому важливу роль відіграє вміння лікаря спрос-

тити схему лікування і зменшити кількість призначених препаратів, віддаючи перевагу фіксованим комбінаціям із доведеною ефективністю, що впливають на прогноз. Призначення ліків один раз на добу замість трьох разів на добу сприяє підвищенню прихильності до терапії більше ніж на 20 %. Крім того, має значення синергічність дії складових компонентів фіксованих засобів.

На українському фармацевтичному ринку на сьогодні є перша в Європі фіксована комбінація β -АБ та ІАПФ – бісопрололу і периндоприлу («Престилол», «Серв'є», Франція), у діапазоні доз – 5/5, 5/10, 10/10 мг. Особливістю лікарського засобу є інноваційна технологія, розроблена компанією «Серв'є»: 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.

У лютому-червні 2018 р. в Україні було проведено багатоцентрове відкрите обсерваційне дослідження 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). Результати дослідження продемонстрували необхідність ефективнішого контролю АТ, ЧСС, симптомів стенокардії в пацієнтів з ІХС та АГ [2].

Мета роботи – визначити профіль пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією залежно від ступеня артеріальної гіпертензії; оцінити антигіпертензивну й антиангінальну ефективність фіксованої подвійної комбінації бісопрололу та периндоприлу.

МАТЕРІАЛ 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 вище 140/90 мм рт. ст., ЧСС більше 60 за 1 хв, прийом бісопрололу в складі антигіпертензивної терапії протягом останніх трьох і більше місяців. Критерії виключення: протипоказання до застосування препарату, вторинна АГ, цереброваскулярні захворювання в анамнезі (ішемічний/геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака впродовж < 6 місяців), ІМ за період до 6 місяців в анамнезі, реваскуляризація 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 за можливості, клінічні прояви ІХС (симптоми стенокардії: кількість нападів стенокардії на тиждень та кількість таблеток нітрогліцерину на тиждень), фактори ризику й особливості способу життя, супутні захворювання, поточна терапія 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, висловлювали свою думку про доцільність («Чи розглядаєте Ви доцільність призначення фіксованої комбінації бісопрололу та ІАПФ цьому пацієнтові?») та причини («Якщо так, з якою метою Ви призначили фіксовану комбінацію бісопрололу й ІАПФ?») призначення фіксованої комбінації хворому. Усім пацієнтам на першому візиті видавали щоденник для фіксації показників АТ, ЧСС, симптомів стенокардії.

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

Усі пацієнти у складі попереднього лікування приймали бісопролол у вигляді монотерапії або в комбінації з блокаторами РААС (ІАПФ або БРА) але не досягли рекомендованих рівнів ЧСС та АТ. На жаль, за відсутності чіткого ангінального синдрому лікарі-практики орієнтуються переважно на показник зниження АТ і не досягають рекомендованих рівнів ЧСС при лікуванні цих пацієнтів. У дослідженні аналізували рівні АТ і ЧСС на початку та в кінці випробування, частоту випадків досягнення рекомендованих рівнів цих показників і антиангінальну ефективність лікування при призначенні обстеженим пацієнтам з ІХС та різним ступенем АГ коригованих доз бісопрололу, периндоприлу, а також оцінювали зміни їхньої прихильності до терапії через 4 тижні лікування.

Дані аналізували з використанням методів описової статистики. Для кількісних змінних обчислювали кількість (n), середнє арифметичне (M), медіану (Me), стандартне відхилення (σ), мінімум та максимум, а для категоріальних – частоту (n) і частку у відсотках, а також будували

графіки та діаграми, застосовували методи інтервального оцінювання (побудову 95 % довірчих інтервалів). Для порівняння груп використовували однофакторний дисперсійний аналіз (one-way ANOVA) з подальшим застосуванням апостеріорного критерію множинних порівнянь Тьюкі (Tukey). У разі невиконання передумов ANOVA виконували ANOVA на рангах. Для оцінки динаміки кількісних змінних (порівняння «до» і «після») використовували критерій Стьюдента для парних даних або критерій знакових рангів Вілкоксона залежно від виконання передумов аналізу. Для оцінки динаміки категоріальних змінних використовували критерій МакНімара або критерій однорідності маргінальних частот. Перевірку нормальності розподілу даних здійснювали з використанням критерію Шапіро – Вілка при рівні значущості 0,01, а для інших тестів було взято рівень значущості 0,05. З метою уникнення ефекту множинних порівнянь при потребі застосовували поправку Бонферроні.

Статистичний аналіз виконували з використанням статистичних функцій електронних таблиць MS Excel і пакета прикладних програм SPSS 23.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано 2785 анкет пацієнтів. У наведене субдослідження залучили 1747 пацієнтів з гіпертонічною хворобою та з клінічними симптомами або документально підтвердженою ІХС. Середній вік обстежених становив ($60,9 \pm 10,2$) року, чоловіків було 57,1 %, жінок – 42,9 %.

Серед них 554 (31,7 %) осіб відзначали біль у грудній клітці, у 935 (53,5 %) був документований ІМ в анамнезі, у 536 (30,7 %) обстежених провели коронарентрикулографію, а у 344 (19,8 %) пацієнтів – операцію/інтервенцію з реваскуляризації міокарда (АКШ/стентування).

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

- куріння на цей час – 187 (10,7 %), у минулому – 585 (33,5 %), не курять – 975 (55,8 %) обстежених;
- середній рівень загального холестерину – ($5,60 \pm 0,91$) ммоль/л у загальній групі, ($5,80 \pm 0,89$) ммоль/л і ($5,50 \pm 0,94$) ммоль/л у жінок та чоловіків відповідно; у пацієнтів з ІМ в анамнезі – ($5,50 \pm 0,91$) ммоль/л, після АКШ/стентування – ($5,20 \pm 0,88$) ммоль/л;
- серцево-судинні захворювання в анамнезі – у 1052 (60,2 %) пацієнтів;
- СН – у 671 (38,4 %) пацієнтів;
- ЦД – у 327 (18,7 %) обстежених;

Таблиця 1

Основні характеристики пацієнтів обстежених груп на початку дослідження

Показник	АГ 1-го ступеня (n=505; 28,9 %*)	АГ 2-го ступеня (n=1027; 58,8 %*)	АГ 3-го ступеня (n=215; 12,3 %*)
ЦД	90 (17,8 %)	181 (17,6 %)	47 (21,9 %)
ІМ в анамнезі	301 (59,6 %)	565 (55,0 %)	85 (39,5 %)°
СН	162 (32,1 %)	423 (41,2 %)°	85 (39,5 %)
ЧСС за 1 хв	78,4±9,2	82,7±8,9°	88,3±10,0°
САТ, мм рт. ст.	149,70±4,46	160,30±6,89°	180,4±11,5°
ДАТ мм рт. ст.	91,80±4,98	97,20±6,28°	107,10±9,17°
Кількість нападів стенокардії на тиждень	4,48±1,48	4,5±1,4	4,7±1,61
Кількість таблеток нітрогліцерину на тиждень	4,50±1,45	4,90±1,45°	5,9±1,93°
Загальний холестерин, ммоль/л	5,31±1,06	5,77±1,01°	6,08±1,09°

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm \sigma$. * Відсотки обчислені від кількості всіх пацієнтів, залучених у субдослідження (n=1747). # Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих з АГ 1-го ступеня (p<0,001). ° Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих з АГ 2-го ступеня (p<0,001).

- аритмія – в 811 (46,4 %) випадків (у 77,9 % – екстрасистоля, у 22,1 % – пароксизмальні тахікардії, переважно фібриляція передсердь);
- рівень фізичної активності у 547 (31,3 %) хворих був оцінений як низький, у 968 (55,4 %) – як середній, у 234 (13,4 %) – як високий;
- ожиріння зареєстроване у 610 (34,9 %) осіб від загальної кількості пацієнтів, залучених у субдослідження.

На цьому етапі дослідження була поставлена мета проаналізувати ефективність антигіпертензивної та антиангінальної терапії залежно від вихідних значень АТ на початку дослідження та після призначення подвійної фіксованої комбінації.

Для всіх пацієнтів, залучених у дослідження, на першому візиті середнє значення САТ становило (159,1±12,3) мм рт. ст., а ДАТ – (94,0±7,8) мм рт. ст. ЧСС для цих пацієнтів, підрахована об'єктивно на першому візиті, становила 62–145 за 1 хв, середня – (81,5±10,1) за 1 хв.

Пацієнтів було розподілені на три групи залежно від ступеня АГ: з АГ 1-го ступеня (АТ 140–159/90–99 мм рт. ст.), з АГ 2-го ступеня (160–179/100–109 мм рт. ст.), з АГ 3-го ступеня (більше 180/110 мм рт. ст.). Клінічна характеристика пацієнтів та їх гемодинамічні показники на початку обстеження наведені в *табл. 1*.

Серед пацієнтів з АГ 1-го ступеня в анамнезі у 90 (17,8 %) осіб був ЦД 2-го типу, у 162 (32,1 %) пацієнтів – СН, у 301 (59,6 %) обстежених – перенесений у минулому ІМ. Відповідно для пацієнтів

з АГ 2-го і 3-го ступеня ці показники становили: ЦД – 181 (17,6 %) і 47 (21,9 %), СН – 423 (41,2 %) і 85 (39,5 %), ІМ в анамнезі – 565 (55,0 %) і 85 (39,5 %). Таким чином, фактори ризику і дані анамнезу здебільшого не відрізнялися залежно від тяжкості АГ. Щодо перенесеного ІМ в анамнезі слід зазначити, що багато пацієнтів після ІМ не мають підвищеного АТ.

Об'єктивні показники на першому візиті в обстежених з АГ 1-го ступеня: середній АТ 149,7/91,8 мм рт. ст., середня ЧСС – 78,4 за 1 хв, кількість нападів стенокардії – 4,5 рази на тиждень, потреба в нітрогліцерині – 4,5 таблетки на тиждень. У пацієнтів інших груп ці результати відповідно становили 160,3/97,2 мм рт. ст., 82,7 за 1 хв, 4,5 і 4,9 на тиждень у пацієнтів з АГ 2-го ступеня і 180,4/107,1 мм рт. ст., 88,3 за 1 хв, 4,7 і 5,9 на тиждень у осіб з АГ 3-го ступеня.

Однак в усіх групах терапія, що була призначена до залучення в дослідження, не забезпечила достатнього контролю АТ і ЧСС, що негативно впливало на клінічний перебіг стенокардії (кількість нападів та потреба в нітрогліцерині).

У субдослідженні було проаналізовано, які препарати приймали пацієнти до першого візиту. За умовами залучення всі пацієнти мали приймати біспролол або у вигляді монотерапії, або в комбінації з ІАПФ (окрім оригінального периндоприлу) або БРА. Не виключався прийом статинів, антитромбоцитарних та антиаритмічних препаратів, нітрогліцерину короткої дії та інших препаратів,

Таблиця 2

Препарати, що приймали пацієнти обстежених груп до першого візиту дослідження

Препарат		АГ 1-го ступеня (n=505)	АГ 2-го ступеня (n=1027)	АГ 3-го ступеня (n=215)	Усього (n=1747)
Бісопролол (монотерапія)	2,5 мг	30 (5,9 %)	54 (5,3 %)	4 (1,9 %)	88 (5,04 %)
	5 мг	47 (9,3 %)	88 (8,6 %)	20 (9,3 %)	155 (8,87 %)
	10 мг	7 (1,4 %)	7 (0,7 %)	5 (2,3 %)	19 (1,09 %)
	Інші	3 (0,6 %)	4 (0,4 %)	0	7 (0,40 %)
	Усього	87 (17,3 %)	153 (14,9 %)	29 (13,5 %)	269 (15,4 %)
Бісопролол + ІАПФ		334 (66,1 %)	694 (67,6 %)	129 (60,0 %)	1157 (66,2 %)
Бісопролол + БРА		84 (16,6 %)	180 (17,5 %)	57 (26,5 %)	321 (18,4 %)

які не впливали на АТ. У *табл. 2* наведено розподіл пацієнтів вищезгаданих трьох груп (за ступенем АГ) залежно від лікування на момент залучення в дослідження.

Бісопролол у вигляді монотерапії був призначений 269 (15,4 %) пацієнтам, у тому числі 155 (8,87 %) пацієнтам у дозі 5 мг/добу. Доза препарату 10 мг/добу була призначена лише 19 (1,09 %) пацієнтам, залученим у це субдослідження. Частіше монотерапію бісопрололом призначали пацієнтам з АГ 1-го ступеня (17,2 %), хоча відмінності між групами були статистично не значущими.

Комбінацію бісопрололу з ІАПФ застосовували у 1157 (66,2 %) пацієнтів. Бісопролол з БРА було призначено 321 (18,4 %) обстеженому, переважно з АГ 3-го ступеня – 57 (26,5 %) пацієнтам. Відмінності між групами АГ 1-го ступеня та АГ 2-го ступеня порівняно з групою АГ 3-го ступеня за частотою призначення цієї комбінації (бісопрололу і БРА) були статистично значущими ($p_{1-3}=0,003$; $p_{2-3}=0,003$).

Серед ІАПФ найбільш часто призначали еналаприл (40,2 %), раміприл (27,9 %) та лізиноприл (27,6 %), серед БРА – валсартан (71 %) і лозартан (15,6 %). Середні дози окремих препаратів у різних комбінаціях базової терапії в пацієнтів з різним ступенем АГ представлені в *табл. 3*.

Результати аналізу свідчать, що пацієнти з АГ 1-го ступеня приймали бісопролол у середній дозі 4,5 мг, з АГ 2-го ступеня – 4,7 мг, з АГ 3-го ступеня – 5,2 мг на добу, що є недостатньою для оптимального контролю ЧСС у пацієнтів з ІХС. Середня ЧСС при терапії, яку приймали пацієнти до першого візиту в рамках дослідження, у пацієнтів з різним ступенем АГ становила відповідно: (78,4±9,2); (82,7±8,9) і (88,3±10,0) за 1 хв, а кількість нападів стенокардії – (4,48±1,48); (4,5±1,4) та (4,7±1,61) рази на тиждень. Наявність ангінально-

го болю відзначали 74,3 % пацієнтів, із них у 78 % була стенокардія напруження, у 3,3 % усіх випадків – стенокардія спокою.

Середні дози еналаприлу – 12,6; 13,8 і 15 мг/добу; раміприлу – 5,2; 6,3 і 8 мг/добу; лізиноприлу – 11; 12,2 та 11,6 мг/добу; валсартану – 114,7; 122 і 137,4 мг/добу; лозартану – 47,2; 56,6 та 58 мг/добу. Контроль АТ на тлі прийому монотерапії бісопрололом або в комбінації з ІАПФ або БРА в усіх трьох групах був недостатній: 149,7/91,8 мм рт. ст. – у обстежених з АГ 1-го ступеня; 160,3/97,2 мм рт. ст. – у осіб з АГ 2-го ступеня; 180,4/107,1 мм рт. ст. – у пацієнтів з АГ 3-го ступеня. Слід зазначити, що незалежно від кількості препаратів та призначених доз, цільові рівні ЧСС і АТ не були досягнуті в жодній із когорт обстежених.

Після першого візиту всім пацієнтам, залежно від вихідних ЧСС, АТ і з урахуванням раніше прийнятих доз бісопрололу та ІАПФ /БРА, призначали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндоприлу в різних дозах. Препарат у дозуванні 5/5 мг один раз на добу було рекомендовано 525 (27,3 %) пацієнтам, 5/10 мг – 758 (42,8 %), 10/10 мг – 429 (27,9 %) обстеженим. Невеликій кількості пацієнтів – 35 (1,7 %) особам – було рекомендовано іншу дозу (1/2 стандартної таблетки 5/5 або 5/10 мг). Розподіл пацієнтів з різним ступенем АГ залежно від призначеної на другому візиті терапії представлено в *табл. 4*.

Пацієнтам з АГ 1-го ступеня на другому візиті частіше призначали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндоприлу в дозах 5/5 та 5/10 мг (40,4 та 39,8 % осіб відповідно), рідше – 10/10 мг (15,4 % осіб). Обстеженим з АГ 2-го ступеня частіше препарат призначали в дозі 5/10 мг (45,2 %), а з АГ 3-го ступеня – однаково часто лікарі призначали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндо-

Таблиця 3

Середні дози антигіпертензивних препаратів у різних комбінаціях базової терапії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією різного ступеня

Група	Середні дози, мг	Бісопролол	Бісопролол + еналаприл	Бісопролол + раміприл	Бісопролол + лізиноприл	Бісопролол + інший ІАПФ	Бісопролол + валсартан	Бісопролол + лозартан	Бісопролол + інший сартан
АГ 1-го ступеня	n	87	113	123	83	15	66	9	9
	Бісопролол	4,4	4,5	4,4	4,9	4,3	4,3	4,3	4,7
	ІАПФ	–	12,6	5,2	11	–	–	–	–
	БРА	–	–	–	–	–	114,7	47,2	–
АГ 2-го ступеня	n	153	298	178	189	29	123	31	26
	Бісопролол	4,3	4,8	4,8	4,8	5	4,6	4,4	4,8
	ІАПФ	–	13,8	6,3	12,2	–	–	–	–
	БРА	–	–	–	–	–	122	56,6	–
АГ 3-го ступеня	n	29	54	22	47	6	39	10	8
	Бісопролол	5,5	4,8	5,2	5	4,6	5	5,5	6,3
	ІАПФ	–	15	8	11,6	–	–	–	–
	БРА	–	–	–	–	–	137,4	58	–

Таблиця 4

Кількість і частка пацієнтів, яким була призначена фіксована комбінація бісопрололу і периндоприлу в різних дозах залежно від ступеня артеріальної гіпертензії *

Доза фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу	АГ 1-го ступеня (n=505)	АГ 2-го ступеня (n=1027)	АГ 3-го ступеня (n=215)
5/5 мг	204 (40,4 %)	293 (28,5 %)	28 (13,0 %)
5/10 мг	201 (39,8 %)	464 (45,2 %)	93 (43,3 %)
10/10 мг	78 (15,4 %)	258 (25,1 %)	93 (43,3 %)

* Іншу дозу використовували 22 (4,4 %) пацієнти з АГ 1-го ступеня, 12 (0,2 %) пацієнтів з АГ 2-го ступеня і 1 (0,4 %) пацієнтів з АГ 3-го ступеня.

прилу в дозах 5/10 і 10/10 мг (обидва дозування 43,3 % пацієнтів).

Ефективність терапії фіксованою комбінацією бісопрололу і периндоприлу оцінювали через 4 тижні після першого візиту. Повторний візит засвідчив, що призначення цього препарату в різних дозуваннях залежно від ступеня АГ на першому візиті, замість монотерапії бісопрололом або комбінації бісопрололу з будь-яким ІАПФ або БРА, супроводжувалося поліпшенням самопочут-

тя пацієнтів, зменшенням кількості нападів стенокардії та потреби в нітратах короткої дії, зниженням АТ та ЧСС до цільових значень.

Середні рівні АТ, ЧСС на другому візиті статистично значуще знизилися ($p < 0,001$ для всіх параметрів і в усіх групах за ступенем АГ) і становили 127,5/79 мм рт. ст. та 63,9 за 1 хв у пацієнтів з АГ 1-го ступеня, 131,4/81,1 мм рт. ст. і 65 за 1 хв та 139,6/85,7 мм рт. ст. і 66,5 за 1 хв у обстежених з АГ 2-го та 3-го ступеня відповідно (рис. 1).

Таблиця 5

Динаміка ЧСС у групах хворих з артеріальною гіпертензією різного ступеня залежно від вихідного рівня ЧСС

ЧСС на першому візиті	АГ 1-го ступеня *			АГ 2-го ступеня **			АГ 3-го ступеня ***		
	n	Середня ЧСС за 1 хв		n	Середня ЧСС за 1 хв		n	Середня ЧСС за 1 хв	
		До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування
> 90 за 1 хв	44	98	68,8 [#]	157	97,9	68,7 [#]	73	100,2	67,9 [#]
81–90 за 1 хв	117	85,7	65,9 [#]	377	86,1	66,6 [#]	88	86,9	67,5 [#]
71–80 за 1 хв	242	76,0	62,7 [#]	385	77,2	63,2 [#]	39	76,7	63,7 [#]
< 70 за 1 хв	78	66,7	60,5 [#]	108	68	60,4 [#]	15	68,5	61,5 [#]
Усього	481	78,9	63,7 [#]	1027	82,7	65,0 [#]	215	88,3	66,5 [#]

* Пацієнти з ІХС і АГ 1-го ступеня приймали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндоприлу в дозі: 5/5 мг (n=204), 5/10 мг (n=201), 10/10 мг (n=78). ** Пацієнти з ІХС і АГ 2-го ступеня приймали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндоприлу в дозі: 5/5 мг (n=293), 5/10 мг (n=464), 10/10 мг (n=258). *** Пацієнти з ІХС і АГ 3-го ступеня приймали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндоприлу в дозі: 5/5 мг (n=28), 5/10 мг (n=93), 10/10 мг (n=93). [#] Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування фіксованою комбінацією бісопрололу і периндоприлу (p<0,001).

Таким чином, абсолютне зниження показників було найбільше вираженим у пацієнтів з тяжчим перебігом АГ:

- АГ 3-го ступеня: зниження САТ – 40,8 мм рт. ст., ДАТ – 21,4 мм рт. ст., ЧСС – 21,8 за 1 хв;
- АГ 2-го ступеня: зниження САТ – 28,9 мм рт. ст., ДАТ – 16,1 мм рт. ст., ЧСС – 17,7 за 1 хв;
- АГ 1-го ступеня: зниження САТ – 22,2 мм рт. ст., ДАТ – 12,8 мм рт. ст., ЧСС – 14,5 за 1 хв.

Відмінності між групами за рівнем зниження САТ, ДАТ і ЧСС теж були статистично значущими (p<0,001 при попарному порівнянні груп за дина-

мікою параметрів, що аналізувалися, – САТ, ДАТ і ЧСС).

Статистично значущою (p<0,001) була динаміка ЧСС у пацієнтів з АГ різного ступеня після призначення фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу. Різниця була тим більшою, чим вищою ЧСС була на початку дослідження (табл. 5).

Варто зазначити, що рівні САТ, ДАТ і ЧСС статистично значущо (p<0,001) знизилися у всіх групах пацієнтів, незалежно від призначеної дози препарату (табл. 6, рис. 2).

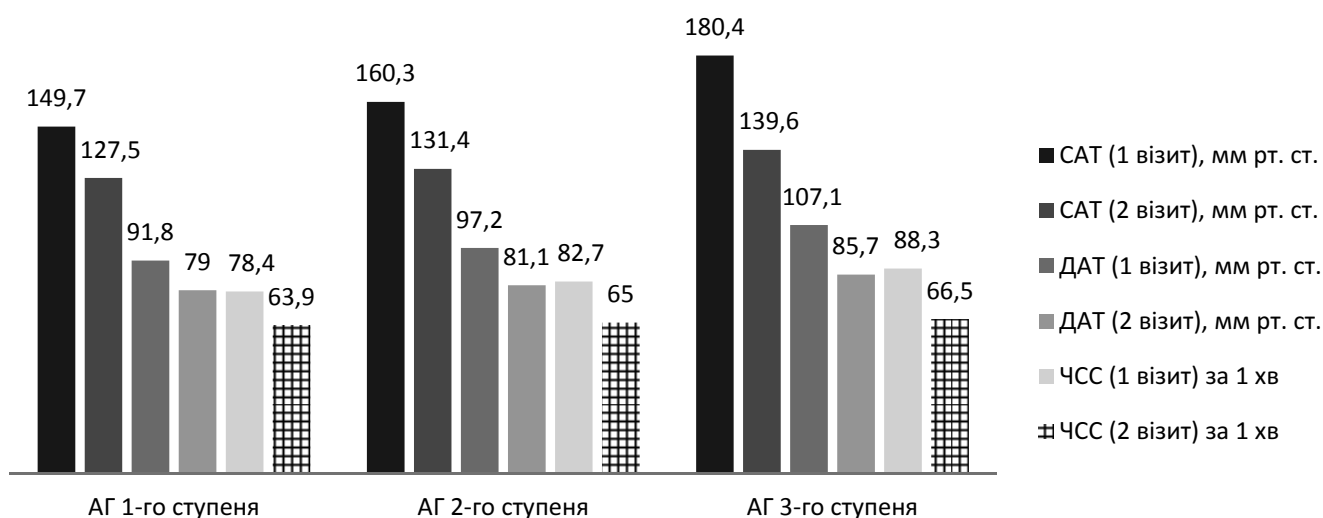


Рис. 1. Рівні АТ і ЧСС на тлі прийому фіксованої комбінації бісопрололу та периндоприлу протягом 4 тижнів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією різного ступеня.

Таблиця 6

Середні значення САТ, ДАТ та ЧСС на другому візиті та середні величини їх зниження порівняно з першим візитом

Доза фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС за 1 хв	↓САТ, мм рт. ст.	↓ДАТ, мм рт. ст.	↓ЧСС за 1 хв
2,5/2,5 мг	123,9	79,2	65	27,6*	12,9*	13,8*
2,5/5 мг	129,7	79,4	62,9	24,3*	13,3*	16,1*
5/5 мг	129,5	79,6	64,4	25,7*	13,7*	15,9*
5/10 мг	131,7	81,1	65,1	28,1*	13,2*	15,9*
10/10 мг	132,1	80,9	64,9	30,8*	16*	20,1*

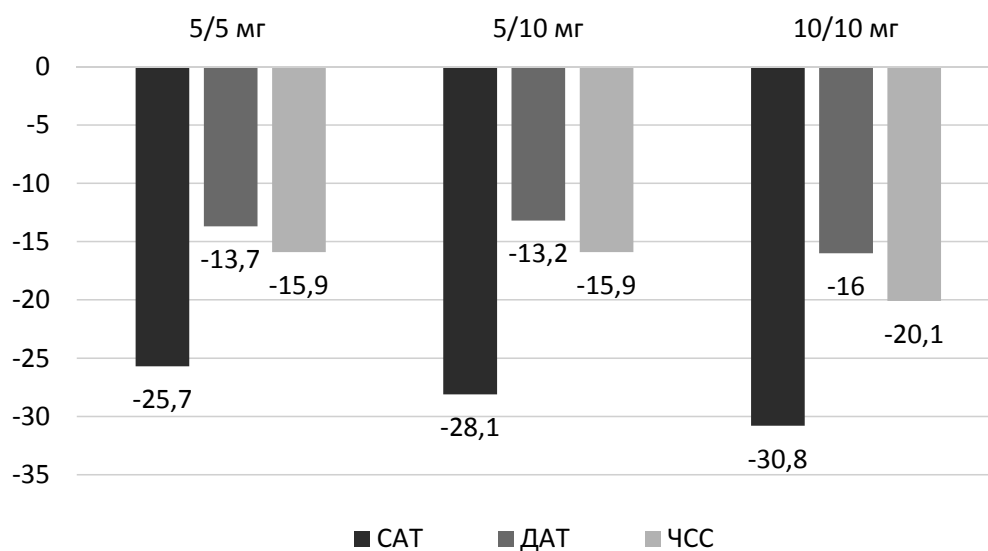


Рис. 2. Середнє зниження АТ і ЧСС залежно від дози фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу.

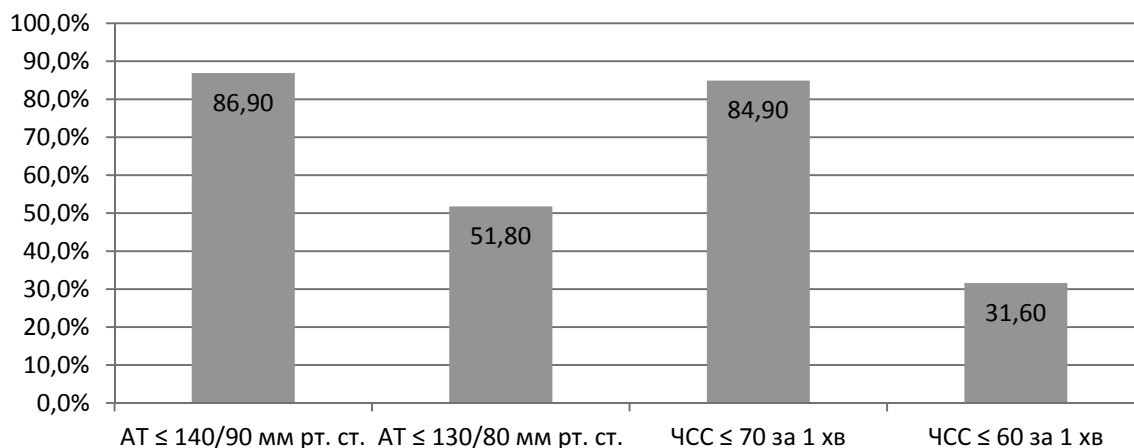


Рис. 3. Частка пацієнтів, які досягли рекомендованих рівнів АТ і ЧСС після призначення фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу.

Таблиця 7

Середні дози бісопрололу, ІАПФ і БРА базової терапії та в складі фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією різного ступеня

Препарат	АГ 1-го ступеня	АГ 2-го ступеня	АГ 3-го ступеня	Середня доза
Еналаприл, мг	12,6	13,8	15	13,8
Раміприл, мг	5,2	6,3	8	6,5
Лізиноприл, мг	11	12,2	11,6	11,6
Валсартан, мг	114,7	122	137,4	124,7
Лозартан, мг	47,2	56,6	58	53,9
Бісопролол, мг	4,5	4,7	5,2	4,8
У складі фіксованої комбінації				
Бісопролол, мг	5,67	6,24	7,7	6,36
Периндоприл, мг	7,71	8,52	9,33	8,52

У табл. 7 наведено середні дози препаратів (бісопролол, ІАПФ, БРА), які не забезпечили ефективного контролю АТ та ЧСС (при залученні пацієнтів у дослідження) та середні дози периндоприлу й бісопрололу в складі фіксованої комбінації, призначеної на першому візиті, у пацієнтів з АГ різного ступеня.

При аналізі вихідних доз бісопрололу та ІАПФ/БРА виявлено зрозумілу закономірність призначення вищих доз препаратів у групах пацієнтів з вищим АТ, але попри це оптимальних показників АТ і ЧСС не досягнуто.

Ці дані свідчать, що призначення фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу, замість окремого прийому бісопрололу з різними ІАПФ або БРА, дозволило підібрати адекватні ефективні дози β -АБ та ІАПФ та досягти цільових рівнів ЧСС і АТ у значної кількості пацієнтів в усіх гру-

пах. Зазначеного ефекту досягали не тільки завдяки поліпшенню прихильності хворих до лікування, а й унаслідок збільшення дози препаратів.

У загальній групі обстежених відзначено велику частку пацієнтів, які досягли рекомендованих рівнів показників після призначення фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу (рис. 3): АТ $\leq 140/90$ мм рт. ст. – 86,9 %, $\leq 130/80$ мм рт. ст. – 51,8 % осіб; ЧСС ≤ 70 за 1 хв – 84,9 %, ≤ 60 за 1 хв – 31,6 % пацієнтів.

У всіх пацієнтів на тлі застосування фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу виявлено статистично значуще зменшення ($p < 0,001$) кількості нападів стенокардії та потреби в прийомі нітрогліцерину. Середня арифметична кількість нападів стенокардії зменшилася з $(4,56 \pm 1,40)$ на тиждень на першому візиті до $(2,5 \pm 0,7)$ нападів на тиждень через 4 тижні лікування фіксованою ком-

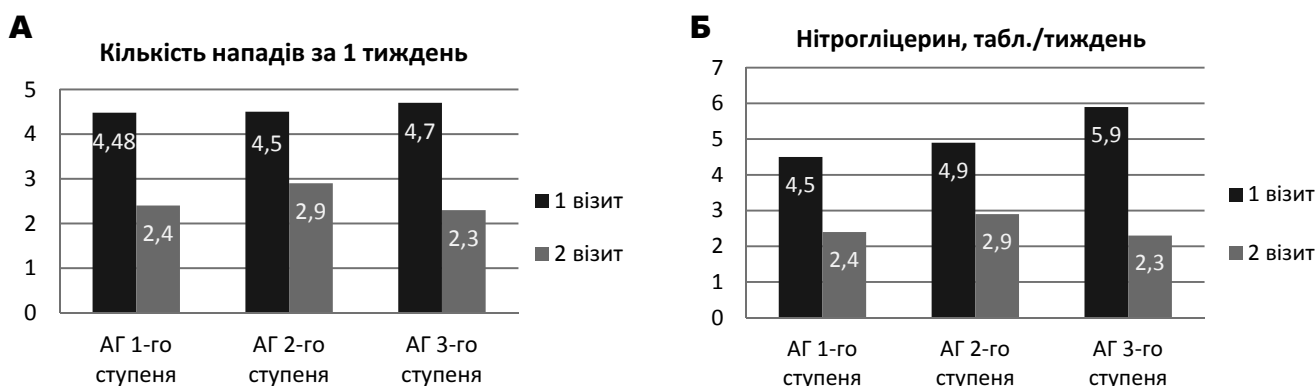


Рис. 4. Антиангінальна ефективність фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією різного ступеня – вплив на кількість нападів стенокардії (А) та потребу в прийомі нітрогліцерину (Б).

бінацією бісопрололу та периндоприлу, а потреба в нітрогліцерині зменшилася з $(5,10 \pm 1,45)$ до $(2,60 \pm 0,78)$ таблетки на тиждень. Динаміку нападів стенокардії в групах пацієнтів з АГ різного ступеня графічно представлено на *рис. 4*.

Таким чином застосування фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу дозволяє не тільки ефективно контролювати АТ, а й завдяки зниженню ЧСС має статистично значущий антиангінальний ефект, що відображається в зменшенні кількості нападів стенокардії та потребі в прийомі нітрогліцерину. Як зазначалося вище (*див. табл. 7*), середня доза бісопрололу, яка була призначена пацієнтам до залучення в дослідження, становила $(4,8 \pm 0,6)$ мг, у той час як у складі призначеної на візиті фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу – $(6,36 \pm 0,71)$ мг. Найбільш виражений антигіпертензивний і антиангінальний ефект спостерігали в пацієнтів з АГ 3-го ступеня.

На сьогодні актуальним залишається питання прихильності пацієнтів до призначеної терапії. Доведено, що низька прихильність до лікування є причиною виникнення одного з десяти серцево-судинних ускладнень. Особливо ця проблема є нагальною для пацієнтів з ІХС та АГ, яким необхідно приймати велику кількість препаратів. У таких ситуаціях важливу роль у підвищенні прихильності хворого до терапії відіграє вміння лікаря спростити схему лікування і зменшити кількість призначуваних таблеток.

На другому візиті, при призначенні фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу, встановлено статистично значуще ($p < 0,001$) поліпшення прихильності пацієнтів до призначеної терапії в усіх обстежених групах – вона збільшилася у 66,5 %, не змінилася – у 27,6 % і зменшилася – у 2,9 % обстежених.

Як відомо, з точки зору зниження АТ, комбінація ІАПФ і β -АБ не є оптимальною у зв'язку з їх подібним впливом на РААС. Але ця комбінація має значну перевагу в пацієнтів з ІХС, особливо з перенесеним ІМ і наявністю стенокардії (ішемії), СН. Це пов'язано з тим, що β -АБ мають цілу низку механізмів безпосереднього впливу на ішемію міокарда (зниження ЧСС, зменшення потреби серцевого м'яза в кисні, збільшення діастолі, ефекти перерозподілу коронарного кровотоку на користь ішемізованих ділянок).

Ми не знайшли в наявній літературі аналізу ефективності фіксованої комбінації ІАПФ і β -АБ, хоча лікарські засоби цих двох груп призначають разом більшості пацієнтів з ІХС і АГ (β -АБ – 85 %, ІАПФ – 82 % осіб, CLARIFY, 2018 р.) [1].

Таким чином, використання фіксованих комбінацій сьогодні є стандартним і найважливішим підходом до ведення пацієнтів за наявності в них високого і дуже високого серцево-судинного ризику.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження ПРЕСТОЛ продемонструвало, що дози препаратів (бісопролол, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II), які призначаються при лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією різного ступеня, недостатні для досягнення рекомендованих рівнів частоти скорочень серця і артеріального тиску та оптимального антигіпертензивного й антиангінального ефектів.

2. Застосування фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу в різних дозуваннях, залежно від ступеня артеріальної гіпертензії на першому візиті, замість монотерапії бісопрололом або комбінації бісопрололу з будь-яким інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту або блокатором рецепторів ангіотензину II, супроводжувалося поліпшенням самопочуття пацієнтів, статистично значущим ($p < 0,001$) зменшенням кількості нападів стенокардії (з 4,48 ; 4,5 та 4,7 на тиждень на початку дослідження до 2,4; 2,9 та 2,3 на тиждень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1, 2 і 3-го ступеня відповідно) та потреби в нітратах короткої дії (з 4,5; 4,9 та 5,9 таблетки на тиждень до 2,4; 2,9 та 2,3 таблетки на тиждень відповідно), зниженням артеріального тиску та частоти скорочень серця до цільових значень у великій частці пацієнтів. Таким чином фіксована комбінація бісопрололу і периндоприлу дозволяє не тільки ефективно контролювати артеріальний тиск і знизити частоту скорочень серця, а й має статистично значущий антиангінальний ефект.

3. Абсолютне зниження рівня артеріального тиску і частоти скорочень серця при застосуванні фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу було найбільш вираженим у пацієнтів з тяжким перебігом артеріальної гіпертензії (систолического артеріального тиску – на 40,8 мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску – на 21,4 мм рт. ст., частоти скорочень серця – на 21,8 за 1 хв).

4. Призначення фіксованої комбінації препаратів статистично значуще підвищує прихильність пацієнтів до терапії.

Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження ПРЕСТОЛ.

Спонсорство, витрати на публікацію цього дослідження – ТОВ «Серв'є Україна».

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

Доступність даних. Проаналізована сукупність даних поточного дослідження доступна за обґрунтованим запитом. Додаткова інформація з бази даних дослідження доступна на сайті «Українського кардіологічного журналу»: ucardioj.com.ua

Література

1. 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.
2. Лутай М.І., Голікова І.П. Лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією: результати дослідження ПРЕСТОЛ // Укр. кардіол. журн.– 2019.– № 1.– 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., 2021.– 320 с.
4. Стабільна ішемічна хвороба серця (адапована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016) // Артеріальна гіпертензія.– 2016.– № 2 (46).– С. 113–126.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 41 (3).– P. 407–477.
9. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J.– 2021.– Vol. 42 (34).– P. 3227–3337.
10. 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.
11. Rodriguez-Granillo G.A., 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.– Vol. 100 (2).– P. 159–163.
12. 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.
13. Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multi-center trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators // JACC.– 1995.– Vol. 25 (1).– P. 231–238.

Эффективность фиксированной двойной комбинации бисопролола и периндоприла у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией разной степени**М.И. Лутай, И.П. Голикова от имени участников исследования ПРЕСТОЛ**

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

Цель работы – определить профиль пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующей артериальной гипертензией в зависимости от степени артериальной гипертензии (АГ); оценить антигипертензивную и антиангинальную эффективность фиксированной двойной комбинации бисопролола и периндоприла.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 170 кардиологов поликлиник из разных регионов Украины. Каждый исследователь отбирал 15 последовательных амбулаторных пациентов, приходивших на обычный визит. Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие ИБС, артериальное давление (АД) выше 140/90 мм рт. ст., частота сокращений сердца (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 частности офисное систолическое и диастолическое АД, ЧСС, данные ЭКГ, клинические проявления ИБС, факторы риска, особенности образа жизни, сопутствующие заболевания, назначенная терапия), определяли приверженность к терапии, проводили коррекцию терапии при необходимости, фиксировали наличие побочных эффектов и нежелательных явлений. Были проанализированы уровни АД и ЧСС в начале и в конце исследования, частота достижения рекомендуемых уровней этих показателей и антиангинальная эффективность лечения при назначении обследованным пациентам с ИБС и АГ разной степени скорректированных доз бисопролола и периндоприла, а также и оценены изменения их приверженности к терапии через 4 недели лечения.

Результаты и обсуждение. Проанализировано 2785 анкет пациентов. В субисследование были включены 1747 пациентов с АГ и с клиническими симптомами или документально подтвержденной ИБС. Средний возраст обследованных составил $(60,9 \pm 10,2)$ года, мужчин было 57,1 %, женщин – 42,9 %. Среди них 554 (31,7 %) отмечали боль в грудной клетке, у 935 (53,5 %) был документирован инфаркт миокарда в анамнезе, 536 (30,7 %) пациентам была проведена коронарентрография, а 344 (19,8 %) – аортокоронарное шунтирование/стентирование. Назначение фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла («Престилол», «Сервье», Франция) в течение 4 недель в различных дозировках в зависимости от степени АГ на первом визите, вместо монотерапии бисопрололом или комбинации бисопролола с любым ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или блокатором рецепторов ангиотензина II, сопровождалось улучшением самочувствия пациентов, статистически значимым ($p < 0,001$) уменьшением количества приступов стенокардии (с 4,48, 4,5 и 4,7 в неделю в начале исследования до 2,4; 2,9 и 2,3 в неделю у пациентов с АГ 1, 2 и 3-й степени соответственно) и потребности в нитратах короткого действия (с 4,5; 4,9 и 5,9 таблетки в неделю до 2,4; 2,9 и 2,3 таблетки в неделю соответственно), снижением АД и ЧСС до целевых уровней у значительной части пациентов (ЧСС ≤ 70 в 1 мин достигли 84,9 %, АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. – 86,9 % пациентов). Наиболее выраженное абсолютное снижение показателей АД и ЧСС при назначении фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла было у пациентов с более тяжелым течением АГ (систолического АД – на 40,8 мм рт. ст., диастолического АД – на 21,4 мм рт. ст., ЧСС – на 21,8 в 1 мин).

Выводы. Использование фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла у пациентов с ИБС и АГ разной степени позволяет не только эффективно контролировать АД и снизить ЧСС, но и имеет статистически значимый антиангинальный эффект, что отражается в уменьшении количества приступов стенокардии и потребности в приеме нитроглицерина. Следует также отметить значительное повышение приверженности пациентов к терапии.

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

The effectiveness of a fixed double combination (bisoprolol, prestarium) in patients with stable coronary artery disease and arterial hypertension different degrees**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 hypotensive and antianginal efficacy of a fixed double combination (bisoprolol, perindopril) in patients with coronary artery disease (CAD) and concomitant hypertension.

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 (BP) above 140/90 mm Hg, heart rate (HR) 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 CAD, 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. We analyzed the levels of BP and HR at the beginning and at the end of the study, the percentage of achievement of the recommended levels of these indicators, the antianginal efficacy of treatment and adherence to therapy in patients with CAD and different degrees of hypertension after 4 weeks of treatment.

Results and discussion. 2785 patient questionnaires were provided by doctors, 1747 patients were included in substudy. The mean age of the patients was 60.9 ± 10.2 years old, men – 57.1 %, women – 42.9 %. The diagnosis of coronary artery disease was based on: chest pain – 554 (31.7 %), a history of documented myocardial infarction – 935 (53.5 %), coronary ventriculography – 536 (30.7 %), revascularization (CABG/stenting) – 344 (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 (HR ≤ 70 bpm reached 84.9 % of patients, BP $\leq 140/90$ mm Hg – 86.9 %), to reduce the number of angina attacks (from 4.48, 4.5 and 4.7 per week at the beginning of the study to 2.4; 2.9 and 2.3 per week in patients with 1, 2 and 3 degrees of hypertension, respectively) and the need for nitroglycerin from 4.5; 4.9 and 5.9 tab per week up to 2.4; 2.9 and 2.3 tab per week. The most significant absolute decrease of BP and HR was in patients with a more severe degree of hypertension (decrease systolic BP was – 40.8 mm Hg, diastolic BP – 21.4 mm Hg, HR – 21.8 bpm).

Conclusions. The study demonstrated that the use of the fixed combination of bisoprolol and perindopril in patients with coronary artery disease and concomitant hypertension (different degrees) helps to improve treatment efficacy, to achieve recommended levels of blood pressure and heart rate, also has a significant antianginal effect (reliable decrease of the number of angina attacks and the need to take nitroglycerin) and increases adherence to therapy.

Key words: coronary artery disease, arterial hypertension, fixed combination, bisoprolol, perindopril, blood pressure, number of angina attacks, 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., Викторова 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., Дзезман О.Л., Душкевич М.Т., Єпанчинцева 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., Магдалиць Т.І., Магдебурга Л.П., Макаренко Л.Я., Макаренко О.Г., Малихіна І.Ю., Мандзюк Р.А., Маслова 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., Онищук 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., Хиимиця 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., Шкуренко Т.В., Шкутенко Ю.Є., Шльонський Б.А., Шняк І.Ю., Шпак К.О., Юрченко Н.Е., Яржемська І.Л., Ярова О.Д.