

# Новая и единственная фиксированная комбинация β-адреноблокатора и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента: два компонента и три показания к Престилолу

Е.Д.Космачева<sup>1,2</sup>, О.Г.Компаниец<sup>✉1</sup>, Н.А.Зубарева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4;

<sup>2</sup>ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского» Минздрава Краснодарского края. 350029, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 16

✉olga-kompaniets1@yandex.ru

Комплаентность к лечению у больных, страдающих хроническими заболеваниями, является одним из важнейших факторов, обеспечивающих качество терапии и непосредственно влияющих на прогноз. Фиксированные комбинации лекарственных средств значительно повышают комплаентность, что особенно важно в применении жизненно важных действующих веществ. Новый лекарственный препарат Престилол является первой фиксированной комбинацией β-адреноблокатора бисопролола и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. В статье показана эффективность действующих веществ Престилола как в плане уменьшения клинических проявлений заболеваний, так и снижения сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В отличие от большинства фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, в том числе с бисопрололом или периндоприлом, среди показаний для назначения Престилола не только артериальная гипертензия, но и стабильная ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность со сниженной функцией левого желудочка.

**Ключевые слова:** комплаентность, фиксированные комбинации, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, Престилол.

**Для цитирования:** Космачева Е.Д., Компаниец О.Г., Зубарева Н.А. Новая и единственная фиксированная комбинация β-адреноблокатора и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента: два компонента и три показания к Престилолу. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 56–60.

DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.5.56-60

## Review

### A new and exclusive fixed combination of β-adrenoblocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor: two components and three indications for Prestilol use

E.D.Kosmacheva<sup>1,2</sup>, O.G.Kompaniets<sup>✉1</sup>, N.A.Zubareva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4;

<sup>2</sup>Research Institute – S.V.Ochopovsky Regional Clinical Hospital №1 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region. 350029, Russian Federation, Krasnodar, ul. 1 Maia, d. 16

✉olga-kompaniets1@yandex.ru

#### Abstract

Treatment compliance is one of the most important factors that guarantee the therapy quality and have a direct impact on prognosis in chronic patients. Fixed dose combinations significantly increase compliance that is especially important in life-saving drugs use. New medication Prestilol is the first fixed combination of β-adrenoblocker bisoprolol and angiotensin-converting-enzyme inhibitor perindopril. The article shows effectiveness of Prestilol active ingredients both in clinical symptoms reduction and in cardiovascular events frequency and mortality decrease. Unlike most of antihypertensive drugs fixed combinations including combinations with bisoprolol or perindopril, amongst indications for Prestilol use are not only hypertension but also stable ischemic heart disease and congestive heart failure with decreased left ventricle function.

**Key words:** compliance, fixed combinations, β-adrenoblockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, Prestilol.

**For citation:** Kosmacheva E.D., Kompaniets O.G., Zubareva N.A. A new and exclusive fixed combination of β-adrenoblocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor: two components and three indications for Prestilol use. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 56–60. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.5.56-60

В последние десятилетия созданы десятки эффективных и безопасных лекарственных средств, применение которых снижает риски инвалидизации и смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Производителям лекарственных средств затрачены миллионы долларов на создание инновационных препаратов, проведение многоцентровых исследований, информирование врачебного и фармацевтического сообщества; эксперты международных профессиональных ассоциаций включили в клинические рекомендации наиболее результативные лекарственные средства, а государственными структурами, в частности в России, такие препараты введены в системы льготного обеспечения. Однако в реальной клинической практике результат, аналогичный многоцентровым плацебо-контролируемым исследованиям, до сих пор не получен. Даже такой простой во врачебном контроле и самоконтроле пациентов

целевой показатель, как артериальное давление (АД), судя по авторитетным фармакоэпидемиологическим исследованиям, достигается у наших соотечественников не выше чем в 20–40%, в ряде других стран – 30–70% [1–4].

Поиск причин диссонанса между результатами реальной клинической практики и противовес усилиям врачей, производителей лекарственных средств, мероприятий учреждений системы здравоохранения приводит к тривиальному заключению, на которое в последние годы все больше обращают внимание не только практикующие врачи в своей ежедневной практике, но и исследователи в разных странах. По всей видимости, феномен низкой приверженности (комплаентности) становится результирующим вектором между:

а) усилиями всех, кто стремится продлить жизнь пациентам;

б) действиями (бездействиями) в этом направлении самих пациентов.

Общеизвестно, что приверженность лечению зависит от целого ряда факторов. Особенно значимой является связь комплаентности непосредственно с характеристиками лекарственного средства: стоимостью, эффективностью и переносимостью, режимом дозирования, формой доставки в системный кровоток и к органам-мишеням. Исследования показали, что комплаентность существенно снижается при необходимости приема пациентом нескольких лекарственных средств [5–7].

Один из путей сокращения кратности приема препаратов нашел отражение в создании и изучении фиксированных комбинаций действующих средств из разных клинико-фармакологических подгрупп [8–12].

В Национальных рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов по количественной оценке приверженности к лечению (2017 г.) подчеркивается необходимость назначения фиксированных комбинаций у пациентов с низкой комплаентностью [5].

В настоящее время наиболее часто назначается фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретиков, сартанов и диуретиков [13, 14]. В Государственном реестре лекарственных средств Минздрава России зарегистрировано несколько торговых наименований разных производителей фиксированных комбинаций антагониста кальция и ИАПФ или сартана, диуретика с  $\beta$ -адреноблокатором ( $\beta$ -АБ), диуретика с антагонистом кальция, антагониста кальция (дигидропиридинового ряда) и  $\beta$ -АБ. В 2017 г. в России впервые принята в обращение лекарственных средств фиксированная комбинация  $\beta$ -АБ и ИАПФ – Престилол [15].

При создании Престилола задействованы хорошо изученные и успешно применяющиеся на практике предста-

вители двух клинико-фармакологических групп – бисопролол и периндоприл. Бисопролол относится к группе селективных  $\beta$ -АБ, действуя на основные механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний за счет снижения влияния медиаторов симпатической нервной системы. Препарат успешно применяют в терапии нескольких нозологий: артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и стабильного течения ишемической болезни сердца (ИБС). В ряде работ доказан высокий антигипертензивный потенциал бисопролола, в том числе и его преимущества, выявленные при сравнении с другими  $\beta$ -АБ. Так, в исследовании A.De la Sierra и соавт. бисопролол был одним из наиболее эффективных  $\beta$ -АБ и обеспечивал снижение систолического АД (САД) в течение 24 ч до 125,3 мм рт. ст. [16]. Антигипертензивный эффект бисопролола связан с урежением частоты спонтанного возбуждения синусного узла с последующим уменьшением минутного объема крови, а также со снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При ИБС антиангинальное действие бисопролола обусловлено уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате отрицательного хронотропного эффекта и незначительного снижения сократимости, а удлинение диастолы улучшает перфузию миокарда.

Фармакодинамика бисопролола предполагает влияние на один из самых значимых компонентов патогенеза сердечной недостаточности – стойкое повышение активности симпатoadреналовой системы, детерминирующее дисфункцию и ремоделирование левого желудочка, прогрессирование разрушения кардиомиоцитов из-за некроза и апоптоза, снижение миокардиального резерва. Каскад исследований Cardiac Insuficiency Bisoprolol (CIBIS, CIBIS II, CIBIS III) продемонстрировал при ХСН разной степени тяжести способность бисопролола снижать смертность и

число госпитализаций независимо от этиологии заболевания, пола и возраста пациентов. Метаанализ исследований CIBIS и CIBIS II показал, что при добавлении бисопролола к стандартной схеме лечения смертность по любым причинам у пациентов с ХСН снижалась на 29%, причем эффективность лечения была в равной степени высокой вне зависимости от тяжести заболевания [17]. При лечении пациента с впервые выявленной ХСН со сниженной фракцией выброса часто возникает вопрос, следует ли назначать первым  $\beta$ -АБ или ИАПФ. Данные рандомизированного исследования CIBIS III показывают, что каждый из них безопасен [18]. В стартовой монотерапии бисопролол в качестве инициации лечения ХСН II–III функционального класса в течение 6 мес применения с последующим подключением ИАПФ также улучшал прогноз ХСН. Результаты этого исследования стали основой для рекомендации бисопролола наравне с ИАПФ в качестве начальной терапии сердечной недостаточности [18].  $\beta$ -АБ, подавляя симпатическую активность и избыточный выброс кальция через каналы рецептора риадинодина, обеспечивают противоритмическое действие. Особенно значим вклад  $\beta$ -АБ в профилактику возникновения фатальных желудочковых аритмий в группах пациентов с высоким риском внезапной смерти [19, 20].

Высокоселективное воздействие бисопролола на  $\beta_1$ -адренорецепторы значительно снижает риск развития побочных эффектов, связанных с блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов гладкомышечных клеток бронхов и сосудов. В отличие от неселективных  $\beta$ -АБ, бисопролол оказывает менее выраженное бронхоконстрикторное и вазоконстрикторное действие. В терапевтических дозах у больных с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом или бронхиальной астмой не вызывал клинически значимых изменений функции внешнего дыхания бисопролол, что отличало его от менее селективного  $\beta$ -АБ атенолола [21]. Длительное применение бисопролола у больных АГ улучшает функцию эндотелия сосудов, способствует обратному развитию гипертрофии левого желудочка [22].

Несомненную ценность бисопролол имеет у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью, поскольку лечение нескольких заболеваний одним препаратом закономерно снижает риски полипрагмазии и повышает комплаентность ввиду меньшего количества ежедневно принимаемых таблеток. Широкое использование препарата у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью обусловлено уверенной доказательной базой исследований, по результатам которых сделан вывод о том, что бисопролол снижает частоту и длительность приступов стенокардии [23–25], предотвращает развитие и уменьшает смертность при инфаркте миокарда [24, 26–29] и риск внезапной смерти, улучшает контроль симптомов и прогноз ХСН [30, 31]. Высокая востребованность  $\beta$ -АБ показана в ряде фармакоэпидемиологических исследований. Так, в работе К.Кotseva и соавт. с включенными 24 европейскими странами почти 90% пациентов рекомендован  $\beta$ -АБ при стабильном течении ИБС.  $\beta$ -АБ в долгосрочном реестровом исследовании тактики ведения стабильного течения сердечной недостаточности, в котором участвовала 21 страна, был назначен в 93% случаев амбулаторным пациентам с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка [32]. По данным фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV (2013–2014 гг.), бисопролол потребовался в каждом 3-м случае из тех, при которых врач решил выбрать  $\beta$ -АБ [33]. Всемирная организация здравоохранения в 2015 г. рекомендовала  $\beta$ -АБ для лечения АГ, ИБС и сердечной недостаточности в качестве особо востребованных средств, как с точки зрения эффективности, так и с учетом фармакоэкономического обоснования [34].

В то же время, несмотря на значимую клиническую эффективность современных антигипертензивных лекарст-

венных средств, в том числе бисопролола, большинство пациентов нуждаются в приеме 2 и более препаратов для достижения целевого уровня АД. В исследовании EUROPA оценена результативность добавления периндоприла к стандартной терапии, включающей  $\beta$ -АБ, пациентам с ИБС (67% из них ранее перенесли инфаркт миокарда), 1/3 из которых имели сопутствующую АГ. В сравнении с монотерапией  $\beta$ -АБ сочетанное применение с периндоприлом приводило к статистически значимому снижению комбинированной точки (смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, частота развития нефатального инфаркта миокарда, неуспешная реанимация по поводу остановки сердца) на 24% по сравнению с сочетанным приемом плацебо и  $\beta$ -АБ (95% доверительный интервал – ДИ 0,64–0,91,  $p=0,002$ ). Подключение периндоприла снижало частоту развития инфаркта миокарда на 28% (95% ДИ 0,59–0,88) и частоту госпитализаций по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности на 45% (95% ДИ 0,33–0,93,  $p=0,025$ ) [35, 36]. В исследовании CONFIDENCE добавление периндоприла не только к  $\beta$ -АБ, но и к другим антигипертензивным препаратам, таким как диуретики или антагонисты кальция, эффективно снижало САД и позволяло достигать целевых уровней АД у 50% пациентов. Показано, что добавление периндоприла к  $\beta$ -АБ привело к снижению САД на 17,7 мм рт ст. [37].

В ретроспективном объединенном анализе 3 крупных клинических трайлов периндоприла (ADVANCE, EUROPA, PROGRESS) клинические исходы были оценены у 29 463 пациентов с сосудистыми заболеваниями. Регрессионные анализы Кокса проводились у пациентов, рандомизированных на режим периндоприла или плацебо (лечебный эффект), данные были стратифицированы в соответствии с фоновым лечением  $\beta$ -АБ. Первичная конечная точка определялась сердечно-сосудистой смертностью, нефатальным инфарктом миокарда и инсультом. В результате кумулятивная частота первичной конечной точки за 4 года (Sd 1.0) оказалась значительно ниже в группе  $\beta$ -АБ/периндоприла (9,6%, 545/5700 пациентов) по сравнению с  $\beta$ -АБ/плацебо (11,8%; 676/5718 пациентов);  $p<0,01$ . Добавление периндоприла к существующей терапии  $\beta$ -АБ уменьшило относительный риск первичной конечной точки на 20% (отношение рисков – ОР 0,80, ДИ 95% 0,71–0,90), нефатальный инфаркт миокарда – на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,65–0,91) и смертность от всех причин – на 22% (ОР 0,78, 95% ДИ 0,68–0,88) по сравнению с плацебо [38].

Высокая эффективность и безопасность периндоприла и бисопролола как в монотерапии, так и в свободной комбинации стали основой для создания Престилола – фиксированной комбинации этих действующих веществ. С учетом высокой доказательной базы результатов исследований, позволяющих считать бисопролол и периндоприл жизненно важными препаратами, снижающими смертность при ряде нозологий, Престилол зарегистрирован по трем показаниям: лечение АГ, и/или стабильной ИБС, и/или ХСН со сниженной функцией левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия периндоприлом и бисопрололом в соответствующих дозах. Практическому врачу крайне важно знать, что многие фиксированные комбинации антигипертензивных лекарственных средств в инструкциях Государственного реестра лекарственных средств имеют только одно показание – АГ. Это касается в том числе и ряда препаратов, содержащих бисопролол или периндоприл в сочетании с какими-либо другими представителями антигипертензивных клинико-фармакологических классов. Престилол имеет особую ценность для клинициста – полимодальность фармакодинамических свойств и наличие трех показаний к применению в разрешительных документах.

Важно отметить, что скорость и степень всасывания бисопролола и периндоприла в составе препарата Престилол

не имеют существенных отличий от фармакокинетики действующих веществ при их приеме по отдельности в виде монотерапии. Престилол допускает гибкий режим дозирования благодаря линейке доз (соотношение бисопролола и периндоприла 5/5, 5/10, 10/10 мг в 1 таблетке), что позволяет индивидуализировать проводимую терапию и повысить комплаентность, а делимость таблеток в дозировках 5/5 и 5/10 мг предоставляет дополнительные возможности для титрования.

## Заключение

1. Приверженность проводимой фармакотерапии играет ключевую роль в достижении целей первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.
2. Комплаентность повышается при переходе на режим терапии фиксированной комбинацией лекарственных средств.
3. Сочетание  $\beta$ -АБ бисопролола и ИАПФ периндоприла позволяет нивелировать основные патологические составляющие сердечно-сосудистого континуума: активацию симпатоадреналовых механизмов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Бисопролол и периндоприл включены в Перечень жизненно важных лекарственных средств (2018 г.).
4. Престилол является новой и единственной комбинацией ИАПФ и  $\beta$ -АБ. Наличие линейки доз (соотношение бисопролола и периндоприла 5/5, 5/10, 10/5, 10/10 мг в 1 таблетке) позволяет врачу обеспечить гибкий режим дозирования.
5. Большинство фиксированных комбинаций лекарственных средств, в том числе на основе бисопролола или периндоприла, имеют в инструкции Государственного реестра лекарственных средств единственное показание – АГ.
6. Престилол показан при трех нозологиях: лечение АГ, и/или стабильной ИБС, и/или ХСН со сниженной функцией левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия периндоприлом и бисопрололом в соответствующих дозах.
7. Применение Престилола как фиксированной комбинации двух действующих средств с тремя показаниями позволяет практически врачу обеспечить повышение комплаентности, что особенно важно для пациентов с низкой приверженностью лечению и/или имеющих коморбидную сердечно-сосудистую патологию.

## Литература/References

1. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Исикова Х.В. Повышение приверженности и мотивации к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с помощью образовательных программ и рационального применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Результаты исследования ПРИЗМА. Кардиология. 2010; 50 (11): 17–26. / Kobalava Zh.D., Villeval'de S.V., Isikova Kh. V. Povyshenie priverzhennosti i motivatsii k antigipertenzivnoi terapii u bol'nykh arterial'noi gipertoniei s pomoshch'iu obrazovatel'nykh programm i ratsional'nogo primeneniia inhibitora angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta perindopriila. Rezul'taty issledovaniia PRIZMA. Kardiologiya. 2010; 50 (11): 17–26. [in Russian]
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г., Виллевалде С.В. от имени исследователей АРГУС-2. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2. Кардиология. 2007; 47 (3): 38–47. / Kobalava Zh.D., Kotovskaia Ju. V., Starostina E.G., Villeval'de S.V. ot imeni issledovatelei ARGUS-2. Problemy vzaimodeistviia vracha i patsienta i kontrol' arterial'noi gipertonii v Rossii. Osnovnye rezul'taty Rossiiskoi nauchno-prak-ticheskoi programmy ARGUS-2. Kardiologiya. 2007; 47 (3): 38–47. [in Russian]
3. Лихачев С.А., Лушчик А.В. Артериальная гипертензия и приверженность антигипертензивной терапии по данным популяционного исследования. Бюл. медицинских интернет-конференций. 2014; 4 (2): 103. / Likhachev S.A., Lushchik A.V. Arterial'naia gipertenzia i priverzhennost' antigipertenzivnoi terapii po dannym populatsionnogo issledovaniia. Biul. meditsinskikh internet-konferentsii. 2014; 4 (2): 103. [in Russian]
4. Chowdhury R, Khan H, Heydon E et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J 2013; 34: 2940–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd295
5. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по количественной оценке приверженности к лечению. М., 2017. / Natsional'nye rekomendatsii Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po kolichestvennoi otsenke priverzhennosti k lecheniiu. M., 2017. [in Russian]
6. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. Cochrane Database System Rev. The Cochrane Collaboration: John Wiley and Sons, Ltd. 2006. Issue 4.
7. Sewitch MJ, Lefondre K, Dobkin PL. Clustering patients according to health perceptions: relationships to psychosocial characteristics and medication nonadherence. J Psychosom Res 2004; 56: 323–32.
8. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Антигипертензивная и вазопротективная эффективность фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 31–9. / Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Antihypertensive and target-organ protective effects of fixed-dose combinations of amlodipine/lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 31–9. [in Russian]
9. Hostalek U, Czarnačka D, Koch EMW. Treatment of Hypertensive Patients with a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine: Results of a Cohort study with More Than 10,000 Patients. Cardiol Ther 2015; 4 (Issue 2): 179–90.
10. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2014; 9: 30–6. / Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Kolomatskaia O.E. Otsenka effektivnosti fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola i amlodipina v ambulatornom lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei i ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Kardiologiya. 2014; 9: 30–6. [in Russian]
11. Линчак Р.М., Шумилова К.М., Мартынюк А.Д. и др. Применение комбинированного препарата лозартана и гидрохлортиазида в антигипертензивной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2006; 2 (1): 18–26. / Linchak R.M., Shumilova K.M., Martyniuk A.D. i dr. Primenenie kombinirovannogo preparata lozartana i gidrokhlortiazida v antigipertenzivnoi terapii. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2006; 2 (1): 18–26. [in Russian]
12. Линчак Р.М. Сравнительная эффективность фиксированной комбинации периндоприл/индапамид у больных артериальной гипертензией различного пола и возраста. Кардиология. 2010; 50 (6): 35–40. / Linchak R.M. Sravnitel'naia effektivnost' fiksirovannoi kombinatsii perindopril/indapamid u bol'nykh arterial'noi gipertenziei razlichnogo pola i vozrasta. Kardiologiya. 2010; 50 (6): 35–40. [in Russian]
13. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III. Качественная клиническая практика. 2010; 1: 54–60. / Leonova M.V., Belousov D.Iu., Shteinberg L.L. i dr. Pervye rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii PIFAGOR III. Kachestvennaia klinicheskaia praktika. 2010; 1: 54–60. [in Russian]
14. Пономарева А.И., Кетова Г.Г., Компаниец О.Г. Клинико-фармакологические приоритеты в выборе блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и диуретиков у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью. Системные гипертензии. 2017; 14 (2): 75–79. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.2.75-79. / Ponomareva A.I., Ketova G.G., Kompaniets O.G. Clinical-pharmacological priorities in the election of blockers of the renin-angiotensin system and diuretics in patients with uncomplicated hypertension. Systemic Hypertension. 2017; 14 (2): 75–79. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.2.75-79 [in Russian]
15. Государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ // <http://www.grls.rosminzdrav.ru> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv MZ RF // <http://www.grls.rosminzdrav.ru> [in Russian]
16. De la Sierra A et al. Ambulatory Blood Pressures in Hypertensive Patients Treated With One Antihypertensive Agent: Differences Among Drug Classes and Among Drugs Belonging to the Same Class. J Clin Hypertens 2015; 17 (11): 857–65.
17. McGavin JK, Keating GM. Bisoprolol: a review of its use in chronic heart failure. Drugs 2002; 62 (18): 2677–96.
18. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation 2005; 112: 2426–35.
19. Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти 2015. Рос. кардиол. журн. 2016; 7 (135): 5–86. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-7-5-86> / Rekomendatsii ESC po lecheniiu patsientov s zheludochkovymi narusheniami ritma i profilaktike vnezapnoi serdtshechnoi smerti 2015. Ros. kardiolog. zhurn. 2016; 7 (135): 5–86. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-7-5-86> / Rekomendatsii ESC po lecheniiu patsientov s zheludochkovymi narusheniami ritma i profilaktike vnezapnoi

- serdechnoi smerti 2015. Ros. kardiolog. zhurn. 2016; 7 (135): 5–86. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-7-5-86> [in Russian]
20. Аверьянов А.В., Адрианов А.В., Ардашев А.В. и др. Внезапная сердечная смерть. Под ред. Е.В.Шляхто, Г.П.Арутюнова, Ю.Н.Беленкова, А.В.Ардашева. М.: Медпрактика-М, 2015. / Aver'yanov A.V., Adrianov A.V., Ardashov A.V. i dr. Vnezapnaia serdechnaia smert'. Pod red. E.V.Shlakhoto, G.P.Arutiunova, Ju.N.Belenkova, A.V.Ardasheva. M.: Medpraktika-M, 2015. [in Russian]
  21. Dorow P, Bethge H, Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 143–7.
  22. Lin ZP, Dong M, Liu J. Bisoprolol improved endothelial function and myocardium survival of hypertension with stable angina: a randomized double-blinded trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (6): 794–801.
  23. Ferguson JD, Ormerod O, Lenox-Smith AJ. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina. *Int J Clin Pract* 2000; 54 (6): 360–3.
  24. Кириченко А.А. Бисопролол в практике терапевта. *PMЖ*. 2015; 27: 1594–7. / Kirichenko A.A. Bisoprolol v praktike terapevta. *RMZh*. 2015; 27: 1594–7. [in Russian]
  25. Лупанов В.П. Влияние кардиоселективного бета-блокатора бисопролол на предупреждение эффектов бета-адренергической стимуляции и препятствие реализации кардиотоксического влияния катехоламинов при лечении больных с ССЗ. *Мед. совет*. 2016; 13. / Lupanov V.P. Vliianie kardioselektivnogo beta-blokatora bisoprolol na preduprezhdenie effektov beta-adrenergicheskoi stimulatsii i prepiatstvie realizatsii kardiotoksicheskogo vliianiia katekholaminov pri lechenii bol'nykh s SSZ. *Med. sovet*. 2016; 13. [in Russian]
  26. Zhang H et al. Efficacy of Long-Term  $\beta$ -Blocker Therapy for Secondary Prevention of Long-Term Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Circulation* 2015; 131: 2194–201.
  27. Raposeiras-Roubin S et al. Beta-blocker Use After an Acute Coronary Syndrome. Which one, in Whom, and for How Long. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68 (7): 585–91.
  28. Law MR et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2009; 338: b1665.
  29. Мазур Н.А. Оптимальная медикаментозная терапия больных стенокардией и ее влияние на смертность. *PMЖ*. 2017; 25 (14): 1067–72. / Mazur N.A. Optimal'naia medikamentoznaia terapiia bol'nykh stenokardiei i ee vliianie na smertnost'. *RMZh*. 2017; 25 (14): 1067–72. [in Russian]
  30. CIBIS II. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
  31. Затеишикова А.А. Бисопролол в лечении сердечной недостаточности. *PMЖ*. 2015; 15: 874–6. / Zateishchikova A.A. Bisoprolol v lechenii serdechnoi nedostatochnosti. *RMZh*. 2015; 15: 874–6. [in Russian]
  32. Kotseva K et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23 (6): 636–48.
  33. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии. 2015; 12 (1):19–25. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. Farmakoepidemiologia arteriial'noi hipertonii v Rossii: analiz privерженности vrachei (po rezul'tatam issledovaniia PIFAGOR IV). *Systemnye hipertenzii*. 2015; 12 (1):19–25. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV). *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (1): 19–25. [in Russian]
  34. WHO Model List of Essential Medicines. April 2015. 19th edition, in the core list of essential medicines selecting the most efficacious, safe and cost-effective medicines.
  35. Bertrand ME et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril in patients with prior myocardial infarction and/or revascularization: a subgroup analysis of the EUROPA trial. *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102: 89–96.
  36. Bertrand ME et al. Perindopril and  $\beta$ -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J* 2015; 170: 1092–8.
  37. Tsoukas G et al. CONFIDENCE Investigators. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11 (1): 45–55.
  38. Brugs JJ, Bertrand M, Remme W et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31: 391–400. DOI: 10/1007/s10557-017-6747-9

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Космачева Елена Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ, зам. глав. врача по мед. части ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского», гл. кардиолог Краснодарского края

**Компаниец Ольга Геннадьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ, член Профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по специальности «Клиническая фармакология», гл. клинический фармаколог Управления здравоохранения г. Краснодара. E-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru

**Зубарева Наталья Александровна** – врач-клинический фармаколог, ассистент каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ, ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского», гл. клинический фармаколог Краснодарского края