

Место фиксированной комбинации периндоприла и бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Г.А.Барышникова[✉], С.А.Чорбинская, И.И.Степанова, О.Е.Блохина

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21
✉bargalan@mail.ru

В обзоре предоставлена информация о фиксированной комбинации β-адреноблокатора бисопролола и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Подробно рассмотрены достоинства каждого из препаратов, вошедших в препарат Престилол, механизм действия, органопротективные эффекты и влияние на прогноз. Рассмотрены также клинические ситуации, в которых использование подобной фиксированной комбинации окажется наиболее оптимальным и эффективным.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированная комбинация, бисопролол, периндоприл, Престилол.

Для цитирования: Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Блохина О.Е. Место фиксированной комбинации периндоприла и бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 65–71. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.65-71

Review

Fixed combination of perindopril and bisoprolol in cardiovascular disease treatment

G.A.Baryshnikova[✉], S.A.Chorbinskaya, I.I.Stepanova, O.E.Blochina

Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. 121359, Russian Federation, Moscow, ul. Timoshenko, d. 21
✉bargalan@mail.ru

Abstract

The review presents information on fixed combination of β-adrenoblocker bisoprolol and angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril. Advantages of each drug included in Prestilol, its mechanism of action, organo-protective effect and prognosis influence are reviewed in detail. Also we discuss clinical cases where use of such fixed combination is more optimal and effective.

Key words: arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, fixed combination, bisoprolol, perindopril, Prestilol.

For citation: Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I., Blochina O.E. Fixed combination of perindopril and bisoprolol in cardiovascular disease treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 65–71. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.65-71

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность являются одной из наиболее важных проблем современного здравоохранения. Следует отметить, что за период с 1990 по 2013 г. в мире выросла распространенность артериальной гипертензии (АГ) на 113%, ишемической болезни сердца (ИБС) – на 65% и хронической сердечной недостаточности (ХСН) – на 96% [1]. При этом АГ остается основным фактором риска развития таких тяжелых осложнений, как ишемический и геморрагический инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), застойная сердечная недостаточность (СН), почечная недостаточность, поражение периферических артерий. Неудивительно, что ИБС и ХСН очень часто сопутствуют АГ, что требует особых подходов к лечению указанных заболеваний.

Снижение риска сердечно-сосудистой смертности и частоты осложнений при лечении АГ связаны прежде всего со снижением артериального давления (АД), однако немаловажное значение имеют и дополнительные индивидуальные свойства антигипертензивных препаратов (АГП), выбор которых во многом зависит от сопутствующих заболеваний и состояний.

Как известно, монотерапия часто оказывается неэффективной в отношении достижения целевых уровней АД. Около 75% больных АГ для достижения целевого уровня АД нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии. По данным метаанализа 354 исследований [2], монотерапия стандартными дозами АГП любого класса приводит только к умеренному снижению АД (около 8,5–10,3/4,4–5,9 мм рт. ст.). Более поздний метаанализ более 40 исследований также показал, что комбинация 2 пре-

паратов из любых 2 классов АГП значительно эффективнее монотерапии даже при максимальной дозе выбранного для монотерапии препарата [3]. Помимо более высокой эффективности комбинированной терапии при ее применении отмечаются более мощное органопротективное действие и лучшая переносимость (за счет нивелирования возможных побочных эффектов и возможности использовать меньшие дозы) [4]. В частности, при комбинации β-адреноблокаторов (β-АБ) с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) риск развития сахарного диабета (СД) снижался на 13%, в то время как при их комбинации с диуретиками – увеличивался на 25% [5].

Рекомендации по лечению АГ предлагают широкий спектр комбинаций АГП, выбор которых зависит от клинических характеристик пациента [6], включая коморбидные состояния.

Важной проблемой при использовании нескольких препаратов является низкая приверженность пациента лечению. Было показано, что приверженность лечению обратно пропорциональна количеству назначенных АГП: приверженность при назначении 1, 2, 3 или 4 препаратов составляла соответственно 77,2, 69,7, 62,9 и 55,0% [7]. Напротив, применение фиксированных комбинаций повышает приверженность лечению на 24% по сравнению со свободными комбинациями в эквивалентных дозах [8] и, соответственно, обеспечивает лучший контроль АГ.

Современные рекомендации по диагностике и лечению АГ настоятельно призывают, главным образом, назначать фиксированные комбинации АГП, обеспечивающие лучшую приверженность терапии [6, 9]. Показано, что начало

Совокупность эффектов компонентов препарата Престилол (периндоприл в комбинации с бисопрололом)		
Действующее вещество	Бисопролол	Периндоприл
	Высокоселективный β_1 -АБ	Высоколипофильный ИАПФ
Механизм действия	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение гиперсимпатикотонии • Снижение ЧСС и ударного объема сердца • Снижение выработки ренина 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение уровня ангиотензина II • Увеличение содержания брадикинина с последующим увеличением образования оксида азота и сосудорасширяющих простагландинов
Специфичность	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая кардиоселективность без внутренней симпатомиметической активности • Отсутствие влияния на уровни холестерина и глюкозы в плазме крови 	<ul style="list-style-type: none"> • Тканевая селективность благодаря высокой липофильности • Высокий коэффициент соотношения брадикинин/ангиотензин I • Противовоспалительное действие в отношении сосудистой стенки

лечения больных АГ сразу с фиксированных комбинаций позволяет улучшить контроль за АД и добиться нормализации АД в течение 1 года у 68% больных, что значимо больше, чем при использовании монотерапии или свободных комбинаций (59% больных) [10]. Стартовое назначение фиксированных комбинаций у пациентов с АГ позволяет сократить период титрации, повысить приверженность лечению, обеспечить длительный контроль АД и снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Существует много фиксированных комбинаций ИАПФ и сартанов с диуретиками и антагонистами кальция (АК). К числу хорошо известных и часто назначаемых ИАПФ относится периндоприл. Известны фиксированные комбинации периндоприла с диуретиком индапамидом (Нолипрел) и дигидропиридиновым АК амлодипином (Престанс). Совсем недавно появилась комбинация периндоприла с β -АБ бисопрололом под названием Престилол. Это первая и единственная на нашем фармацевтическом рынке комбинация ИАПФ с β -АБ, обладающая совокупностью взаимодополняющих благоприятных эффектов в отношении сердечно-сосудистых осложнений (см. таблицу). Будет ли востребована эта фиксированная комбинация, и если да, то у каких категорий больных?

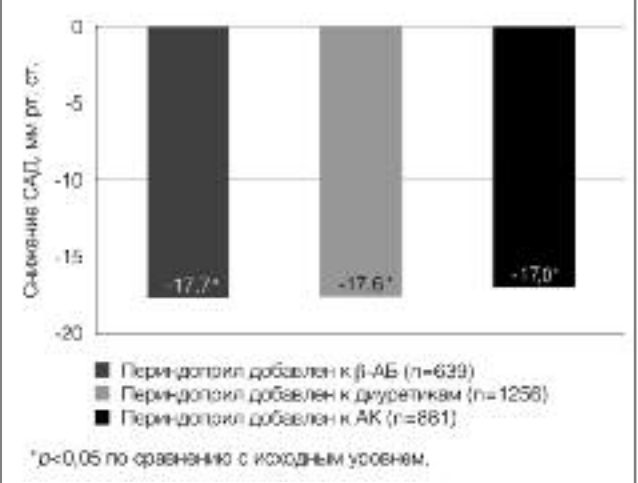
Активация симпатической нервной системы является одним из ведущих патогенетических механизмов повышения АД. Тахикардия и симпатическая активация ассоциированы с поражением органов-мишеней, а также более высоким риском неблагоприятных исходов у больных АГ. Существует мнение, что увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) способствует развитию эндотелиальной дисфункции за счет более выраженной механической нагрузки на эндотелий [11].

Ответ очевиден: существует большое число больных, нуждающихся именно в этой фиксированной комбинации. Давайте рассмотрим каждый из компонентов Престилола по отдельности.

Периндоприл – высоколипофильный ИАПФ, обладающий доказанным органопротективным действием и способностью улучшать прогноз при АГ, ИБС, цереброваскулярных заболеваниях, СД. Как и другие ИАПФ, периндоприл снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), уменьшает образование ангиотензина II, что сопровождается снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), уменьшением образования альдостерона с уменьшением задержки натрия и воды со снижением объема циркулирующей крови. Благодаря высокой липофильности периндоприл подавляет активность не только циркулирующей, но и тканевой РААС (в миокарде, стенке сосуда, почках), что при длительном применении означает уменьшение поражения органов-мишеней и улучшение прогноза, это и было подтверждено в многочисленных исследованиях.

В продолжительном исследовании, включавшем 856 пациентов с диастолическим АД (ДАД) в пределах 125–95 мм рт. ст., больным назначали плацебо на протяжении 1 мес, а затем периндоприл в качестве монотерапии или в комбинации. Длительность лечения – 12–36 мес.

Рис. 1. Эффективность добавления периндоприла к другим АГП у пациентов с нелеченой АГ либо с неадекватно подобранной антигипертензивной терапией в исследовании CONFIDENCE [15].



Нормализация АД (ДАД в положении сидя ниже 90 мм рт. ст.) была достигнута у 76% пациентов на протяжении 3 мес лечения, у 78% – через 12, у 83% – через 24 и у 92% – через 36 мес лечения [12]. Во Франции было проведено крупномасштабное (более 47 тыс. пациентов) открытое исследование эффективности периндоприла. Через 1 год целевой уровень АД был достигнут у 80% больных, среднее снижение систолического АД (САД) составляло 28, ДАД – 18 мм рт. ст. [13]. Причем известно, что периндоприл обеспечивает стабильный антигипертензивный контроль в течение 24 ч после приема препарата [14].

В Канаде в обсервационном многоцентровом исследовании CONFIDENCE, выполненном в условиях клинической практики, оценивали антигипертензивную эффективность и безопасность периндоприла у 8298 пациентов с АГ, у 56% из которых имелись СД, болезнь почек или протеинурия [15]. Добавление периндоприла к другим АГП, таким как β -АБ, диуретики или АК, эффективно снижало САД (рис. 1) с достижением через 12 нед целевых уровней АД у 50% пациентов. Добавление периндоприла к β -АБ приводило к более эффективному контролю АД по сравнению с добавлением к АК.

Периндоприл уменьшает массу левого желудочка и улучшает диастолическую функцию сердца [16, 17], увеличивает эластичность сосудов [18] и восстанавливает функцию эндотелия [19]. Доказано нормализующее влияние периндоприла на агрегацию тромбоцитов, фибринолитическую систему, уровень фибриногена [20, 21].

Существуют многочисленные доказательства эффективности периндоприла при ИБС. Многоцентровое (400 центров в 24 странах, 12 407 больных с верифицированной ИБС, не имеющих СН) двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование EUROPA (The European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators) пока-

Рис. 2. Снижение сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ и остановка сердца в зависимости от добавления к терапии периндоприла или плацебо в исследовании EUROPA [22].

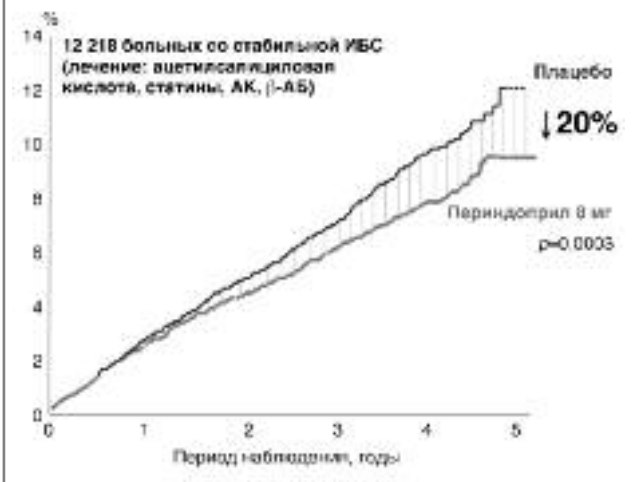
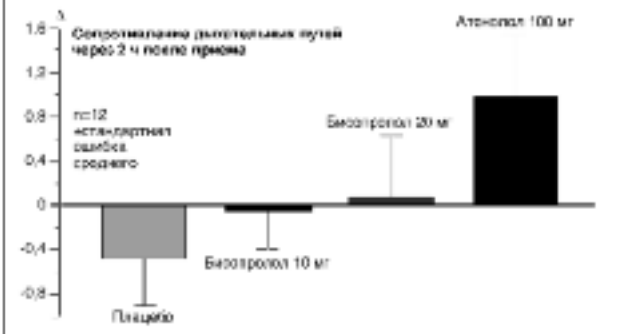


Рис. 3. Влияние на бронхиальную проходимость бисопролола (10 и 20 мг) и атенолола (100 мг) в сравнении с плацебо [39].



зало, что добавление периндоприла к традиционной терапии (антиагреганты, статины, β-АБ, АК) достоверно снижает сердечно-сосудистые риски у пациентов со стабильной ИБС, что проявилось снижением частоты комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией) на 20% (рис. 2), при этом риск развития фатального и нефатального ИМ снизился на 24% [22]. Основанием для выбора периндоприла для проведения данного исследования послужили имеющиеся доказательства его действия на течение атеросклероза, фибринолитические процессы, функцию эндотелия, сосудистое воспаление и сердечно-сосудистое ремоделирование [23].

Значительный интерес вызвали результаты исследования, в котором у пациентов с ХСН, длительно получавших лечение эналаприлом, считающимся «золотым стандартом» в лечении этого тяжелого заболевания, после перевода на периндоприл было отмечено значительное улучшение клинического и функционального статуса (более чем у 1/2 пациентов констатирован переход в более легкий функциональный класс СН по классификации New York Heart Association – NYHA) [24]. Следует отметить, что периндоприл в сравнении с эналаприлом значительно реже вызывает эффект первой дозы [25].

Целью исследования PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) являлась оценка эффективности периндоприла по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте 70 лет и старше с клинически выраженной застойной СН и сохранной систолической функцией левого желудочка, госпитализацией за последние 3 мес до включения в исследование. В течение 1 года наблюдения в группе периндоприла реже приходилось незапланированно госпитализировать больных (компонент первич-

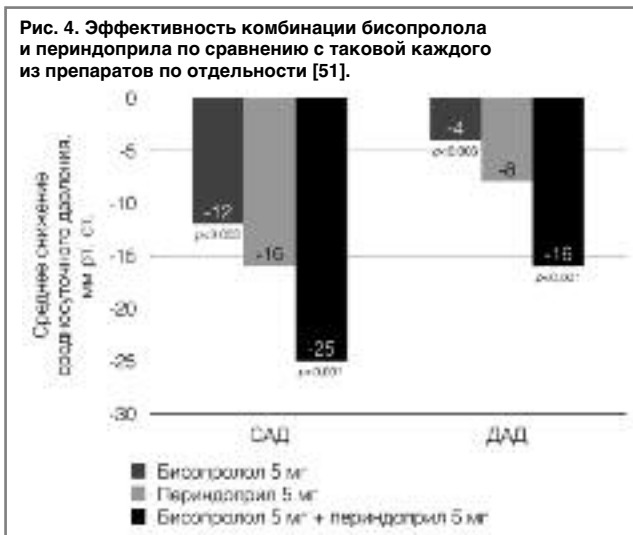
ной комбинированной конечной точки) по сравнению с группой плацебо (8,0% против 12,4%, $p=0,033$). Сочетание сердечно-сосудистой смерти или незапланированной госпитализации в течение 1 года, по данным post hoc-анализа, происходило достоверно реже в группе периндоприла (9,4% против 14,8%, $p=0,018$). Класс NYHA также чаще улучшался в группе периндоприла, чем в группе плацебо ($p<0,03$) [26, 27].

У больных АГ и СД 1 и 2-го типа периндоприл не только снижал АД, но и уменьшал экскрецию альбумина с мочой [28, 29].

Было показано, что у пациентов с АГ периндоприл снижает смертность от всех причин [30]. Это было подтверждено в метаанализе [31], по результатам которого лечение периндоприлом снижает риск основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с разной сердечно-сосудистой патологией.

Бисопролол – один из самых высокоселективных β-АБ длительного действия (степень кардиоселективности по индексу ci/b_2 к ci/b_1 составляет 1:75) [32, 33]. Как и другие β-АБ, он снижает адренергическую стимуляцию сердечной мышцы и водителей ритма, что приводит к уменьшению объема выброса крови и ЧСС, а также подавлению секреции ренина почками. Считается, что селективные β-АБ обладают более выраженным гипотензивным эффектом, чем неселективные [34]. Высокая селективность бисопролола сопровождается уменьшением количества нежелательных эффектов, которые обычно возникают вследствие блокады β₂-адренорецепторов (бронхоспазм, вазоконстрикция, повышение ОПСС с развитием неблагоприятных метаболических эффектов: нарушением углеводного и липидного видов обмена). Клиническое использование бисопролола для лечения АГ хорошо изучено. Открытое многоцентровое исследование IV фазы показало, что у большинства больных (96,4%) через 12 нед монотерапии бисопрололом наблюдается достоверное уменьшение САД, ДАД и ЧСС. Авторы отметили высокую эффективность и хорошую переносимость бисопролола: умеренные побочные эффекты отмечались лишь у 1,9% пациентов, серьезных побочных эффектов и потребности в отмене препарата зафиксировано не было [35]. По данным Испанского регистра суточного мониторирования АД, включавшего 22 617 больных АГ, получавших монотерапию разными АГП, 3514 (15,5%) принимали разные β-АБ. Бисопролол оказался одним из наиболее эффективных β-АБ, не уступив таким препаратам, как карведилол и небиволол [36]. В сравнении с атенололом бисопролол не только снижает АД на плечевой артерии, но и достоверно в большей степени (14 мм рт. ст. против 6 мм рт. ст., $p=0,007$) снижает центральное аортальное давление, оказывая также (в отличие от атенолола) благоприятное влияние на периферическое сосудистое сопротивление [37]. Было показано, что антигипертензивная эффективность бисопролола не зависит от возраста и составляет 95% в группе пациентов моложе 60 лет и 91% – у больных старше 60 лет [38]. Будучи высокоселективным β-АБ, бисопролол не оказывал влияния на бронхиальную проходимость (рис. 3) [39], при длительной терапии проявлял метаболическую нейтральность, не ухудшал состояние липидного и углеводного обмена и достоверно улучшал качество жизни [40–43]. В целом отличная эффективность и переносимость бисопролола продемонстрированы в большом числе исследований [44–46].

Необходимо отметить, что бисопролол является одним из 4 β-АБ, применяемых при ХСН. Его эффективность доказана в исследованиях CIBIS (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) [47, 48]. В исследовании CIBIS II в группе бисопролола отмечено снижение частоты госпитализаций из-за прогрессирования ХСН на 36% ($p<0,0001$), частоты внезапной смерти – на 44% ($p<0,0006$), общей смертности – на 34% ($p<0,0001$) [48].



Важную роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний отражает тот факт, что в 2015 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала β-АБ для лечения АГ, ИБС и СН [49].

Фиксированная комбинация периндоприла с бисопрололом у пациентов с АГ

Добавление бисопролола в фиксированную комбинацию с периндоприлом позволяет существенно расширить спектр действия препарата Престилол при АГ. Известно, что нередко при АГ выявляется гиперсимпатикотония с сопутствующей тахикардией и увеличением сердечного выброса [50]. β-АБ бисопролол позволяет у таких пациентов устранить тахикардию и усилить присущее периндоприлу кардиопротективное действие. Комбинация ИАПФ периндоприла с бисопрололом у таких пациентов рациональна, поскольку позволяет предупредить развитие фиброза миокарда и разорвать порочный круг кардиоренального континуума.

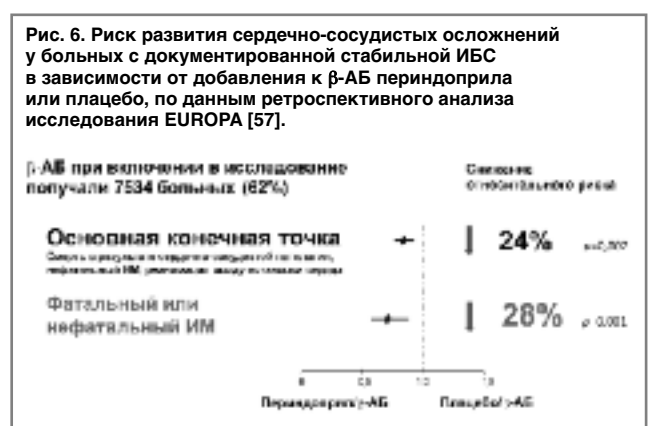
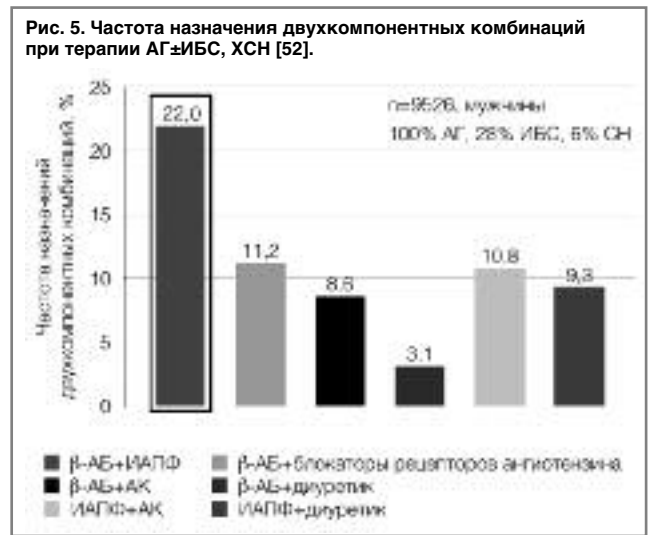
Эффективность комбинации периндоприла с бисопрололом в снижении АД была подтверждена в небольшом исследовании с участием 67 пациентов с мягкой и умеренной АГ, в котором через 1 мес наблюдения комбинация периндоприла с бисопрололом привела к достоверно большему снижению АД (на 25/16 мм рт. ст.) по данным суточного мониторинга, чем каждый из ее компонентов по отдельности (рис. 4) [51]. В этом же исследовании было обнаружено при назначении комбинации периндоприла и бисопролола снижение способности моноцитов продуцировать провоспалительные цитокины.

По данным международного исследования (26 стран) I-SEARCH, включившего 9526 мужчин, страдающих АГ (у 28% имела место ИБС, у 6% – ХСН), монотерапия проводилась у 30% больных, 2 препарата получали 40% больных, 3 и более препаратов – 30% больных. Чаще всего комбинация 2 препаратов была представлена сочетанием ИАПФ и β-АБ (22%); рис. 5 [52], т.е. эта комбинация является весьма часто назначаемой.

Особую роль препарат Престилол способен сыграть при лечении пациентов с осложненной АГ, сочетающейся с ХСН, ИБС, перенесенным ИМ, фибрилляцией предсердий, при этом важна долгосрочная эффективность каждого из компонентов на протяжении 24 ч. Учитывая распространенность сочетанной патологии, востребованность данной фиксированной комбинации трудно переоценить.

Фиксированная комбинация периндоприла с бисопрололом у пациентов со стабильной ИБС и перенесенным ИМ

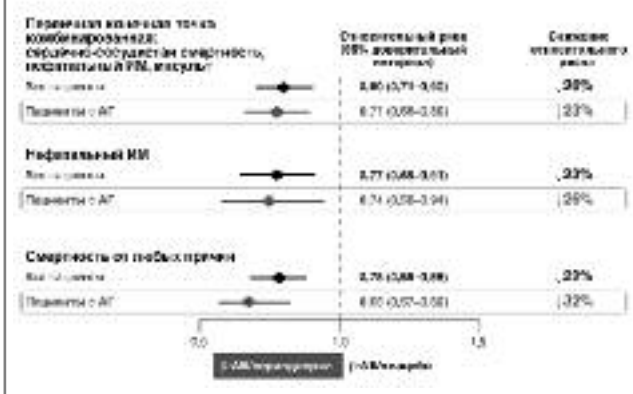
При лечении пациентов со стабильной ИБС необходимо уменьшить симптоматику заболевания (уменьшить частоту приступов стенокардии, улучшить переносимость физических нагрузок) и предупредить развитие основных сердечно-сосудистых событий. Как известно, β-АБ являются базовыми препаратами для лечения разных форм ИБС, включая стабильную стенокардию, безболевою ишемию миокарда, состояние после перенесенного ИМ. Опубликован метаанализ 37 рандомизированных клинических исследований, который показал, что при терапии β-АБ снижается риск сердечно-сосудистых событий у лиц с ИБС на 29% [53]. β-АБ снижают смертность пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома [54]. Имеются доказательства эффективности β-АБ во вторичной профилактике у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования [55].



В перечне препаратов, используемых для улучшения прогноза у пациентов со стабильной ИБС (особенно при сопутствующих АГ и ХСН), помимо антиагрегантов и статинов имеются ИАПФ. Следует отметить, что при АГ в сочетании с ИБС сложнее добиться контроля над уровнем АД по сравнению с пациентами с АГ без сопутствующих заболеваний (у 50% против 65%) [56].

Периндоприл имеет обширную доказательную базу для лечения пациентов со стабильной ИБС, о чем говорилось выше. В исследовании EUROPA была продемонстрирована способность периндоприла при его добавлении к стандартной терапии снизить риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией) на 20%, риск развития фатального и нефатального ИМ – на 24%. В 2015 г. был проведен ретроспективный субанализ исследования EUROPA, целью которого было сравнить у пациентов, которые при рандомизации принимали β-АБ (7534 из 12 407 больных), эффективность и безопасность комбинации β-АБ с периндоприлом и комбинации β-АБ с плацебо.

Рис. 7. Кумулятивная частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ, инсульт), нефатального ИМ, смертности от всех причин в зависимости от добавления к β -АБ ИАПФ периндоприла или плацебо [60].



Оказалось, что комбинация периндоприла и β -АБ снизила риск развития первичной конечной точки на 24% ($p=0,002$), фатального и нефатального ИМ – на 28% ($p=0,001$), госпитализации по поводу СН – на 45% ($p=0,0025$) по сравнению с терапией β -АБ и плацебо (рис. 6) [57], т.е. комбинация периндоприла с β -АБ оказалась эффективнее, чем комбинация периндоприла с другими антиишемическими препаратами.

Длительное рутинное применение периндоприла у пациентов после перенесенного ИМ обосновано данными исследования PREAMI. В нем было доказано, что терапия периндоприлом пациентов пожилого возраста с перенесенным ИМ снизила риск первичной конечной точки (смерть, госпитализация по поводу СН, ремоделирование левого желудочка) на 22% ($p<0,001$) [58].

Фиксированная комбинация периндоприла с бисопрололом у пациентов с ХСН

К важным целям лечения больных с ХСН относятся улучшение прогноза и уменьшение частоты госпитализаций из-за ухудшения течения основного заболевания. В современных рекомендациях по ведению пациентов с ХСН назначение ИАПФ и β -АБ является обязательным компонентом терапии, поскольку позволяет предупредить развитие фиброза и прогрессирование течения ХСН.

Исследование SIBIS II [59] показало, что бисопролол, назначенный в виде комбинации с ИАПФ, снижает уровень смерти от всех причин и уровень заболеваемости у пациентов с ХСН. В исследовании EUROPA назначение периндоприла приводило к достоверному снижению частоты госпитализаций вследствие ХСН на 16% [22]. Комбинированная терапия периндоприлом и бисопрололом у пациентов с ХСН способна привести к улучшению качества жизни и увеличению выживаемости, что позволяет достичь основных целей терапии данной патологии. Наличие широкого выбора дозировок препарата Престидол и выпуск в виде делимых таблеток позволяют проводить титрацию обоих компонентов препарата, что практически всегда необходимо у данной категории пациентов. Поэтому фиксированную комбинацию периндоприла с бисопрололом целесообразно использовать в терапии пациентов с ХСН, что улучшит прогноз и качество жизни таких больных, а также позволит оптимизировать терапию и улучшить приверженность лечению, поскольку в лечении СН выбор доступных фиксированных комбинаций является довольно ограниченным.

Несомненный интерес вызывают результаты ретроспективного объединенного анализа данных 3 крупнейших клинических исследований, целью которого было оценить эффективность добавления периндоприла к β -АБ у боль-

ных с высоким сердечно-сосудистым риском: с сопутствующими ИБС (исследование EUROPA – 12 218 пациентов со стабильной ИБС), СД 2-го типа (исследование ADVANCE – 11 440 пациентов с СД 2-го типа), цереbro-васкулярными заболеваниями в анамнезе (исследование PROGRESS – 6105 пациентов с перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой). Из 29 463 больных из этих 3 исследований 11 418 пациентов (из них у 51% – АГ) получали базовую терапию β-АБ, к которым были добавлены периндоприл или плацебо. За 4 года наблюдения кумулятивная частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ и инсульт) оказалась достоверно ниже (9,6% против 11,8%, $p < 0,01$) у больных, получавших комбинацию β-АБ с периндоприлом. Общая смертность на данной комбинации снизилась на 22%, особенно выраженным оказалось снижение у больных АГ – на 32% (рис. 7), что свидетельствует об аддитивности кардиопротективных эффектов периндоприла и β-АБ [60].

АГ и фибрилляция предсердий

По данным разных исследователей АГ рассматривается как определяющий, независимый, потенциально модифицируемый фактор риска развития ФП [61, 62].

Роль ее в развитии ФП подтверждена в таких исследованиях, как STOP-2, LIFE и пр. [63, 64]. Терапия АГ с помощью блокаторов РААС способна отсрочить появление фибрилляции предсердий, предупредить ее рецидивы. При этом большое значение имеют снижение АД до целевого уровня, регрессия гипертрофии левого желудочка с уменьшением размеров левого предсердия. У большинства пациентов с фибрилляцией предсердий определяется высокая частота сокращений желудочков. Таким пациентам в качестве антигипертензивных средств рекомендуются β-АБ либо недигидроперидиновые АК (верапамил, дилтиазем). При сочетании периндоприла с бисопрололом ожидается повышение эффективности терапии в отношении профилактики рецидива фибрилляции предсердий, при постоянной форме фибрилляции предсердий будет обеспечено урежение частоты желудочковых сокращений, улучшение качества жизни больных.

Таким образом, эффективный контроль АГ, важнейшего фактора риска сердечно-сосудистых осложнений, является чрезвычайно актуальным, поскольку популяция таких пациентов продолжает расти. Для гипотензивной терапии существует ряд АГП, но комбинация тщательно подобранных компонентов синергического действия обеспечивает дополнительные преимущества, и именно ей рекомендуется отдавать предпочтение у подавляющего большинства больных АГ. Ключевой момент в достижении терапевтических целей – обеспечение высокой приверженности лечению. Одним из способов повышения приверженности терапии является назначение выбранных медикаментов в виде одной таблетки. Такие фиксированные комбинации способны улучшить клинический прогноз и снизить связанную с АГ нагрузку на систему здравоохранения. Препарат Престинол – фиксированная комбинация бисопролола и периндоприла, обладает высоким потенциалом в связи с выраженным антигипертензивным действием и доказанной эффективностью при сопутствующих ИБС, ХСН, фибрилляции предсердий.

Литература/References

- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. *Lancet* 2015; 386 (9995): 743–800.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–35.
- Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
- Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. American Society of Hypertension Writing Group (2010) Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4: 42–50.
- Liou YS, Ma T, Tien L et al. The relationship between antihypertensive combination therapies comprising diuretics and/or beta-blockers and the risk of new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study. *Hypertens Res* 2009; 32 (6): 496–9.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
- Fung V, Huang J, Brand R. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. *Clin Ther* 2007; 29: 972–84.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messeri FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–9.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB et al. Clinical Practice Guidelines for Management of Hypertension in the Community. *O Clin Hypertension* 2014; 16 (1): 14–26.
- Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012; 59 (6): 1124–31.
- Thorin E, Thorin-Trescases N. Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat. *Cardiovasc Res* 2009; 84 (1): 24–32.
- Degaute JP, Leeman M, Desert P. Long-term acceptability of perindopril: European multicenter trial on 856 patients. *Am J Med* 1992; 92 (Suppl. 4B): 84–90.
- Speirs C, Wagniar F, Poggi L. Perindopril postmarketing surveillance: a 12 month study in 47 351 hypertensive patients. *Brit J Clin Pharmacol* 1998; 46: 63–70.
- Myers MG. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. *Can J Cardiol* 1996; 12: 1191–6.
- Tsoukas G, Anand S, Yang K. CONFIDENCE Investigators. Dose-dependent antihypertensive efficacy and tolerability of perindopril in a large, observational, 12-week, general practice-based study. *Am J Cardiovasc Drug* 2011; 11 (1): 45–55.
- London GM, Pannier B, Guerin AP et al. Cardiac hypertrophy aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–96.
- Yalcin F, Aksoy FG, Muderrisoglu H et al. Treatment of hypertension with perindopril reduces plasma atrial natriuretic peptide levels, left ventricular mass, and improves echocardiographic parameters of diastolic function. *Clin Cardiol* 2000; 23: 437–41.
- Asmar R, Topouchian J, Crisan O et al. Reversion of arterial abnormalities by long-term antihypertensive therapy in large population. The Compilor study. *Eur Heart J* 2000; 21 (Suppl.): 2366.
- Ghiadoni L, Huang Y, Magagna A et al. Effect of antihypertensive therapy on flow-mediated dilation in the brachial artery of essential hypertensive patients. *High Blood Pressure* 2000; 9 (Suppl.): 123.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A. Effect of losartan and perindopril on plasma PAI-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl. 3): 58.
- Okrucka A, Pechan J, Kratochvilova H. Effects of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril on endothelial and platelet function in essential hypertension. *Platelets* 1998; 9: 63–7.
- Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362 (9386): 782–8.
- Ceconi C, Francolini G, Olivares A et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007; 577 (1–3): 1–6.
- Cleland JGF, Cohen-Solal A, Cosin Aguilar J et al. and the Study Group on Diagnostic of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002; 23 (360): 1631–9.
- Vitovec J, Spinar J. First-dose hypotension after angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in chronic heart failure: a comparison of enalapril and perindopril. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 299–304.
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. The PEP investigators. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 211–7.
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338–45.
- Brichard SM, Santoni JP, Thomas JR et al. Long-term reduction of microalbuminuria after 1 year of angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in hypertensive insulin-treated diabetic patients. *Diabet Metab* 1989; 16: 30–6.
- Hermans MP, Brichard SM, Colin I et al. Long-term reduction of microalbuminuria after 3 years of angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in hypertensive insulin-treated diabetic patients. *Am J Med* 1992; 92 (Suppl. 4B): 102–7.
- Campbell DJ. A Review of Perindopril in the Reduction of Cardiovascular Events. *J Vasc Health Risk Manag* 2006; 2 (2): 117–24.

31. Di Nicolantonio JJ, O'Keefe Vasc JH. Perindopril for improving cardiovascular events. *Health Risk Manag* 2014; 10: 539–48.
32. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13 (2): 123–6.
33. Nuttall SL, Routledge HC, Kendall MJ. A comparison of the beta1-selectivity of three beta1-selective beta-blockers. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28 (3): 179–86.
34. Prichard B, Cruickshank J, Graham B. Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Blood Pressure* 2001; 10: 366–86.
35. Channaraya V, Marya RK, Somasundaram M et al. Efficacy and tolerability of a β -1 selective β blocker, bisoprolol, as a first-line antihypertensive in Indian patients diagnosed with with essential hypertension (BRIGHT): an open-label, multicentric observational study. *BMJ Open* 2012; 2: e000683. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000683.
36. De la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR et al. Ambulatory Blood Pressures in Hypertensive Patients Treated With One Antihypertensive Agent: Differences Among Drug. 2015; 17 (11): 857–65.
37. Zhou WJ, Wang RY, Li Y et al. A Randomized Controlled Study on the Effects of Bisoprolol and Atenolol on Sympathetic Nervous Activity and Central Aortic Pressure in Patients with Essential Hypertension. *PLoS ONE* 2013; 8 (9): e72102.
38. Neutel J, Smith D, Rum C et al. Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and non black) using ambulatory blood pressure monitoring. *Bisoprolol Investigators Group. Am J Cardiol* 1993; 72 (1): 41–6.
39. Chatterjee SS. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 11): 74–7.
40. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in nonsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl 11): S96–S99.
41. Fogari R, Zoppi A, Pasotti C et al. Effects of different beta-blockers on lipid metabolism in chronic therapy of hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26 (12): 597–604.
42. Haneda T, Ido A, Fujikane T et al. Effect of bisoprolol, a beta 1-selective beta-blocker, on lipid and glucose metabolism and quality of life in elderly patients with essential hypertension. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1998; 35 (1): 33–8.
43. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospective-veli-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
44. Boissel JP, Collet JP, Lion L et al. A randomized comparison of the effect of four antihypertensive monotherapies on the subjective quality of life in previously untreated asymptomatic patients: field trial in general practice. The OCAPI Study Group. *Optimiser le Choix d'un Anti-hypertenseur de Premiere Intention. J Hypertens* 1995; 13 (9): 1059–6.
45. Broncel M et al. 1998; Czuriga I, Rieckansky I, Bodnar J et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drug Ther* 2003; 17 (3): 257–63.
46. Czuriga I, Rieckansky I, Bodnar J et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drug Ther* 2003; 17 (3): 257–63.
47. CIBIS Investigators and Committees: Lechat Ph et al. A randomized trial of b-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765.
48. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9.
49. WHO Model List of Essential Medicines. April 2015. 19th edition.
50. De Champlain J, Karas M, Toal C et al. Effects of antihypertensive therapies on the sympathetic nervous system. *Can J Cardiol* 1999; 15: 8A–14A.
51. Madej A, Buldak L, Basiak M et al. The effects of 1 month antihypertensive treatment with perindopril, bisoprolol or both on the ex vivo ability of monocytes to secrete inflammatory cytokines. *J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47 (11): 686–94.
52. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens* 2010; 24 (5): 336–44.
53. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
54. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Redondo-Dieguez A et al. Prognostic benefit of beta-blockers after acute coronary syndrome with preserved systolic function. Still relevant today? *Esp Cardiol* 2015; 68 (7): 585–91.
55. Zhang H, Yuan X, Zhang H et al. Efficacy of Long-Term P-Blocker Therapy for Secondary Prevention of Long-Term Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Circulation* 2015; 131 (25): 2194–201.
56. Gradman AH et al. Combination therapy in hypertension. *J Clin Hypertens* 2011; 13: 146–54.
57. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ et al. Perindopril and b-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.
58. Magrini G, Nicolosi GL, Chiariello M et al. Rationale, characteristics and study design of PREAMI (Perindopril and Remodelling in the Elderly with Acute Myocardial Infraction. *Ital Heart J* 2005; 6 (Suppl. 7): 14S–23S.
59. Lechat P, Brunhuber KW, Hofmann R et al. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 35 (9146): 9–13.
60. Brugts JJ, Bertrand M, Remme W et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. *Cardiovasc Drug Ther* 2017; 31 (4): 391–400.
61. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82 (8A): 2N–9N.
62. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Prospective Studies Collaboration. Agespecific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
63. Antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354 (9192): 1751–6.
64. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311): 995–1003.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барышникова Галина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. E-mail: bargalan@mail.ru

Чорбинская Светлана Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Степанова Ирина Ираклиевна – канд. мед. наук, доц. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Блохина Ольга Евгеньевна – ассистент каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ