

Кобалава Ж. Д.¹, Квасников Б. Б.², Бурцев Ю. П.² от лица исследователей PRIDE¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия² Медицинский отдел Сервье Россия, Москва, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ БИСОПРОЛОЛА/ПЕРИНДОПРИЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И ИНФАРКТМ МИОКАРДА В АНАМНЕЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ PRIDE

Цель	Оценка эффективности, безопасности и приверженности к терапии с применением фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе в условиях клинической практики.
Материал и методы	Больным АГ с сопутствующей стабильной стенокардией и ИМ в анамнезе рекомендуется назначение бета-адреноблокаторов и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в качестве составной части терапии для снижения риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений. В исследование были включены 504 пациента. Исходно средние систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) составили $148,9 \pm 16,7$ мм рт. ст. и $87,7 \pm 11,0$ мм рт. ст. и $77,4 \pm 10,5$ уд/мин соответственно. PRIDE – многоцентровое наблюдательное амбиспективное исследование, в которое были включены пациенты с АГ, стабильной стенокардией и ИМ в анамнезе, принимавшие фиксированную комбинацию бисопролол/периндоприл. Период проспективного наблюдения составил 12 нед с момента включения в исследование. Первичной конечной точкой было изменение САД и ДАД к концу наблюдения. В качестве вторичных переменных оценивали дополнительные параметры антигипертензивной и антиангинальной эффективности, приверженность к терапии. В поисковых целях выполнен анализ по оценке предикторов достижения целевого уровня АД, ЧСС, а также приверженности к терапии, включающей фиксированную комбинацию бисопролол/периндоприл.
Результаты	Антигипертензивная эффективность, отмечаемая к 12-й неделе наблюдения, выражалась в снижении средних САД и ДАД на $24,9/12,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Доли пациентов с низкой, средней или высокой приверженностью к лечению при оценке через 12 нед составили 21,7% ($n=94$), 25,3% ($n=110$) и 53,0% ($n=230$) соответственно. Наличие АГ 3-й степени явилось отрицательным предиктором достижения целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. (отношение шансов – ОШ 0,11; 95% доверительный интервал 0,01–0,64). Стенокардия III функционального класса в общей популяции, у пациентов в возрасте до 65 лет, а также у пациентов женского пола, АГ 2-й и 3-й степени у пациентов мужского пола явились факторами, ассоциировавшимися со снижением вероятности высокой приверженности. У женщин наличие сахарного диабета 2-го типа являлось положительным предиктором приверженности к терапии. Несмотря на то что у 3,7% ($n=18$) пациентов, включенных в исследование, к 12-й неделе наблюдалось снижение САД менее 120 мм рт. ст., не отмечено развития нежелательных явлений, связанных с таким снижением, а терапия хорошо переносилась пациентами.
Заключение	Лечение пациентов с АГ в сочетании со стабильной ИБС и ИМ в анамнезе с применением фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл сопровождалось статистически значимой антигипертензивной эффективностью и улучшением приверженности пациентов к назначенному лечению. Наличие АГ 3-й степени ассоциировалось со статистически значимым снижением вероятности достижения целевого уровня АД, тогда как АГ 2-й и 3-й степени и стенокардия III функционального класса отрицательно влияли на вероятность высокой приверженности к терапии.
Ключевые слова	Артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда; бисопролол/периндоприл; фиксированная комбинация; артериальное давление; частота сердечных сокращений; приверженность
Для цитирования	Kobalava Zh. D., Kvasnikov B. B., Burtsev Yu. P. on behalf of the PRIDE study investigators. Effectiveness and Tolerability of Bisoprolol/Perindopril Single-Pill Combination in Patients With Arterial Hypertension, Stable Angina Pectoris and a History of Myocardial Infarction: the PRIDE Observational Study Results. Kardiologiia. 2024;64(6):22–33. [Russian: Кобалава Ж.Д., Квасников Б.Б., Бурцев Ю.П. от лица исследователей PRIDE. Эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопро-

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) превышает 80% [1]. Снижение и длительный контроль артериального давления (АД) при лечении АГ ассоциируются с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них [2, 3]. Помимо этого, важной представляется задача по снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с АГ и ИБС, так как продемонстрирована взаимосвязь между ЧСС более 80–85 уд/мин и увеличением риска развития ССО и смертности [4]. В то же время минимальный риск развития ССО ассоциировался с ЧСС менее 60 уд/мин [4]. Полученные данные обусловили необходимость достижения целевых уровней (ЦУ) ЧСС у пациентов с АГ и ИБС в диапазоне ниже 80 уд/мин до 70 уд/мин [5, 6]; более того, в ряде случаев клинические рекомендации постулируют необходимость достижения более «жесткого» ЦУ в диапазоне 55–60 уд/мин [7, 8].

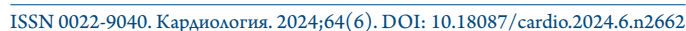
При назначении антигипертензивных препаратов выбор во многом зависит от наличия факторов риска развития ССО, сопутствующих заболеваний и связанных с ними состояний [5]. У пациентов с ИБС, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) и имеющих АГ, прием бета-адреноблокаторов и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), предпочтительно ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, рекомендован как отечественными, так и международными клиническими рекомендациями, включая обновленные рекомендации Европейского общества по АГ 2023 г. [5–8]. Преимущества антигипертензивной терапии в снижении риска развития ССО у пациентов с АГ и сопутствующей ИБС продемонстрированы в ряде мета-анализов. Одной из последних явилась работа, выполненная М. Brunström и соавт. [9], в которой проанализированы данные более 306 тыс. пациентов из 70 исследований, и продемонстрировано, что в когорте пациентов с АГ и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), включая ИБС, антигипертензивная терапия сопровождалась статистически значимым снижением риска развития тяжелых ССО на 10%, инсульта на 17% и хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 17% [9].

Рациональность одновременного использования комбинации бета-адреноблокатора и ингибитора РААС заключается в комплементарности механизмов действия обоих классов, приводящих к снижению потребности миокарда в кислороде в условиях сниженной способности коронарного русла в доставке крови к миокарду.

За последние десятилетия удалось добиться значительных успехов в улучшении прогноза у пациентов с ИМ,

в частности, благодаря значительному увеличению частоты выполнения чрескожных вмешательств на коронарных сосудах, а также стандартизации терапии у пациентов с обязательным приемом ацетилсалициловой кислоты и других антиагрегантов, липидснижающей терапии, бета-адреноблокаторов и ингибиторов РААС [7, 10, 11]. В настоящее время преимущества долгосрочной политерапии, включающей препараты упомянутых классов, не вызывают сомнений: такой подход сопровождается статистически значимым снижением общей летальности, а также позволяет снизить риск повторных госпитализаций и реваскуляризации [12–17]. Однако основной проблемой для практического здравоохранения является низкая приверженность пациентов к назначенной терапии, которая неминуемо отражается на ее эффективности и, в конечном счете, на заболеваемости и смертности от ССО [18]. Анализ данных по приверженности к политерапии, включающей препараты четырех классов, которые необходимы для оптимальной терапии, среди пациентов, перенесших ИМ, демонстрирует, что наиболее низкая приверженность наблюдается в первую очередь в отношении приема бета-адреноблокаторов и затем ингибиторов РААС [19]. По данным этого же анализа, только 50% пациентов после ИМ остаются приверженными к назначенной политерапии в первые 2 года после индексного события.

Терапия АГ в большинстве клинических случаев должна начинаться с комбинации антигипертензивных препаратов двух классов, что поддерживается как отечественными, так и европейскими клиническими рекомендациями [5, 6]. Комбинированная терапия, включающая 2 препарата разных классов антигипертензивных средств и более, является значительно более эффективной, чем монотерапия, даже в случае назначения максимальных доз монокомпонентной терапии [20, 21]. Кроме более высокой эффективности, комбинированная терапия обеспечивает лучшую переносимость. Это достигается благодаря возможности использования более низких доз лекарственных средств, и как следствие, снижения частоты развития побочных эффектов. Мета-анализ S. Bangalore и соавт. [22], включавший данные из 68 клинических исследований с оценкой фиксированных и свободных комбинаций антигипертензивных препаратов различных групп, показал, что фиксированные комбинации повышают приверженность к лечению на 24% по сравнению со свободными комбинациями препаратов в эквивалентных дозах, и таким образом обеспечивают лучший контроль АГ. Эти данные находят подтверждение в другом недавнем мета-анализе G. Parati и соавт. [20], в котором у пациентов, получавших фиксированные комбинации, приверженность к терапии была значительно выше либо они значительно ре-



же прекращали терапию, чем пациенты, получавшие свободные комбинации в тех же дозировках. На фоне терапии с применением фиксированной комбинации уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) были статистически значимо ниже в среднем на 4,0 мм рт. ст. (95% доверительный интервал – ДИ от –7,9 до –0,1; $p=0,05$) и 1,5 мм рт. ст. (95% ДИ от –2,7 до –0,4; $p=0,0076$) соответственно по сравнению с таковыми на фоне терапии свободными комбинациями к 12-й неделе наблюдения [20].

Эффективность комбинации бисопролола и периндоприла в отношении снижения риска развития ССО продемонстрирована в подгрупповом анализе данных крупного международного рандомизированного клинического исследования EUROPA, включавшего пациентов с ИБС (67% имели ИМ в анамнезе, 30% – сопутствующую АГ). Показано, что добавление периндоприла в схему терапии, включавшей прием бета-адреноблокатора, сопровождалось статистически значимым снижением относительного риска развития событий комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или остановка сердца с последующей реанимацией) на 24% ($p=0,002$) по сравнению с монотерапией бета-адреноблокатором. Прием комбинации периндоприла и бета-адреноблокатора дополнительно сопровождался снижением риска развития фатального и нефатального ИМ на 28% ($p=0,001$) и госпитализации по поводу ХСН на 45% ($p=0,025$) [23].

Результаты, продемонстрированные в исследовании EUROPA, получили дальнейшее подтверждение в проспективных наблюдательных исследованиях CONFIDENCE II, PROTECT I и PROTECT III. В объединенном анализе данных этих исследований терапия периндоприлом в дополнение к бисопрололу у пациентов с неконтролируемой АГ сопровождалась значительным снижением среднего САД/ДАД на 20,4/9,8 мм рт. ст. соответственно. При этом высокая антигипертензивная эффективность указанной комбинации позволила 78% пациентов достичь ЦУ АД к концу 16-й недели наблюдения [24]. Высокая антигипертензивная и антиангинальная эффективность фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла продемонстрирована в российском исследовании в условиях клинической практики СТИЛЬ, в котором, помимо быстрого антигипертензивного и антиангинального эффектов, продемонстрировано повышение приверженности к терапии, в состав которой входила указанная фиксированная комбинация, у пациентов с АГ и сопутствующей стабильной ИБС [25].

То, что пациенты со стабильной стенокардией, перенесшие ИМ и имеющие сопутствующую АГ, представляют собой популяцию низкой приверженности к политерапии, с одной стороны, и то, что терапия с применением фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл в значительной степени может повысить как приверженность, так и эффективность лечения, с другой, послужило поводом

для проведения исследования, позволяющего оценить эффективность, безопасность и приверженность к терапии с применением указанной фиксированной комбинации у пациентов с АГ, стабильной ИБС и ИМ в анамнезе, проходящих лечение в условиях клинической практики в Российской Федерации (РФ).

Материал и методы

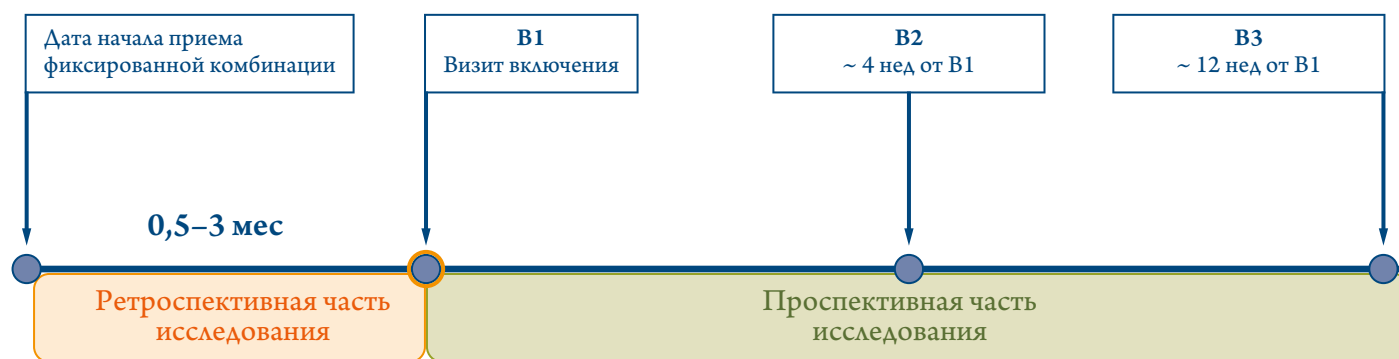
Всероссийское многоцентровое открытое амбиспективное наблюдательное исследование PRIDE (NCT04656847) проводилось в период с марта 2021 г. по октябрь 2021 г. В исследовании приняли участие 95 кардиологов и врачей общей практики амбулаторного звена. В исследование включали пациентов при условии соответствия следующим критериям включения: возраст от 18 до 79 лет; диагноз АГ (в том числе резистентной) и сопутствующей стабильной стенокардии I–III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, указание в анамнезе на ИМ, перенесенный не ранее чем за 3 мес до включения в исследование; терапия с применением фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл должна быть начата в интервале 3 мес до даты визита включения.

Критерии отказа от включения пациента в исследование учитывали ситуации и состояния, при которых прием фиксированной комбинации был бы противопоказан, согласно одобренной и действующей на территории РФ общей характеристики лекарственного препарата, или при участии пациента в любом другом клиническом исследовании на момент оценки либо за 30 дней до подписания информированного согласия.

Только участники, предоставившие информированное согласие на участие в исследовании, могли быть включены в него. Решение врача о целесообразности назначения фиксированной комбинации принималось до включения пациента в исследование. Показания к назначению фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл соответствовали таковым, указанным в одобренной и действующей на территории РФ общей характеристике лекарственного препарата. Исследование PRIDE одобрено межвузовским комитетом по этике г. Москва 28 января 2021 г.

С целью оценки и сбора интересующих данных в период исследования пациенты посещали врачей трижды: визит включения (визит 1), контрольное посещение через 4 нед (визит 2) и контрольное посещение через 12 нед (визит 3), после которого участие пациента в исследовании заканчивалось (рис. 1). В качестве первичной переменной в настоящем исследовании оценивали изменение САД/ДАД к концу 12-й недели наблюдения за пациентами по сравнению с исходными значениями. Для этого на визите включения, после получения от пациента подписанного информированного согласия на участие в исследовании, врач ретроспективно из медицинских карт и историй болезни

Рисунок 1. Схема наблюдательного исследования PRIDE



пациента собирал информацию об АД и ЧСС, датированную максимально близко к дате начала приема фиксированной комбинации. Такой подход к сбору первичных данных по АД и ЧСС был необходим для оценки исходных значений этих показателей. В дальнейшем значения АД и ЧСС, а также исходные значения других параметров, составлявших вторичные переменные, собирали проспективно, начиная с визита включения в исследование до момента окончания участия в нем (визит через 12 нед наблюдения).

Основными вторичными переменными в исследовании явились динамика частоты приступов стенокардии и приема нитратов короткого действия (НКД) за неделю; число пациентов, достигающих ЦУ офисного САД/ДАД к 12-й неделе наблюдения; число пациентов, достигших ЦУ ЧСС 55–60 уд/мин к 12-й неделе наблюдения, и изменение средней ЧСС в покое. Другой вторичной переменной, оцениваемой в исследовании, явилась динамика приверженности к терапии, включающей фиксированную комбинацию бисопролол/периндоприл, оцененная с использованием 8-компонентного опросника Мориски–Грина. Переносимость терапии, включающей фиксированную комбинацию, оценивали на основании анализа частоты возникновения нежелательных явлений/реакций за весь период наблюдения.

Офисное АД измеряли по методу Короткова на правой руке через 5 мин после отдыха пациента в положении сидя. В ходе исследования пациентам было предложено вести дневник, в котором они отражали информацию о количестве приступов стенокардии и употреблении НКД в неделю. Указанная информация анализировалась врачами-исследователями во время плановых визитов пациентов на 4-й и 12-й неделях проспективного наблюдения с дальнейшим внесением данных в индивидуальную карту пациента.

Статистический анализ

Данные проанализированы с использованием программного обеспечения R statistics. Для описания исходных характеристик пациентов, включенных в исследование, использовали описательные статистические методы. Для количественных параметров представляли их средние

значения, стандартные отклонения и соответствующие 95% ДИ. Для категориальных и качественных переменных представляли абсолютные значения и соответствующие им доли с указанием 95% ДИ. Анализ эффективности был выполнен в когорте пациентов, составивших группу полной выборки для анализа (ПВА), с использованием методов сравнительной статистики. Все пациенты, у которых полноценно была выполнена оценка эффективности и безопасности терапии на всех визитах, были включены в ПВА. Статистически значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$. Частоту развития нежелательных явлений оценивали в группе ПВА. Корреляционный анализ по выявлению связей между ЧСС в покое и достижением ЦУ АД, а также между различными дозировками фиксированной комбинации, принимаемыми пациентами в период наблюдения, и достижением ЦУ как АД, так и ЧСС в покое, проводили с расчетом рангового коэффициента Спирмена. Оценку влияния различных клиничко-демографических параметров на вероятность достижения ЦУ АД, ЧСС, а также продемонстрированной высокой и низкой степени приверженности к терапии с применением фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл, выполняли при помощи логистического регрессионного анализа.

Результаты

Основные исходные характеристики пациентов

Исходно в исследование были включены 504 пациента. Однако данные по 23 (4,56%) пациентам были в дальнейшем исключены из анализа по следующим причинам: отсутствие формы информированного согласия, несоответствие критериям включения, отсутствие исходных ретроспективных или проспективных данных по АД и ЧСС. В результате данные 481 пациента составили ПВА и были проанализированы. В среднем время с момента начала терапии с применением фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл до даты включения пациента в исследование составило 2 нед. В общей популяции доля пациентов мужского пола составила 68,0% ($n=327$), средний возраст – $61,4 \pm 8,9$ года (от 33 до 79 лет), средний индекс массы те-

ла (ИМТ) – $28,8 \pm 4,0$ кг/м². Среди 481 пациента, включенного в исследование, на момент начала терапии с применением фиксированной комбинации АГ 1-й степени имели 266 (55,3%), у 115 (23,9%) пациентов из 481 АД было ниже 140/90 мм рт. ст., тогда как у 24 (5%) терапия начата при АД, соответствующем АГ 3-й степени, и у такого же числа пациентов (5%; 24/481) наблюдалась изолированная систолическая АГ. Средняя продолжительность АГ составляла $12,8 \pm 8,4$ года. Стенокардия напряжения I ФК отмечена к моменту включения у 28% (135/481) пациентов, II ФК – у 62,8% (302/481), III ФК – у 9,2% (44/481). Средняя продолжительность ИБС достигала $6,1 \pm 6,3$ года. Среднее время с момента перенесенного ИМ составило $3,8 \pm 5,3$ года. Только у 3,12% (15/481) пациентов исходная ЧСС в покое была ≤ 60 уд/мин. Среди факторов риска развития ССО наиболее часто встречались дислипидемия – 90,8% (437/481), сахарный диабет (СД) 2-го типа – 24,1% (116/481), курение – 33% (159/481), семейный анамнез раннего развития ССЗ – 37,2% (179/481; табл. 1).

У 62,1% (299/481) включенных пациентов ранее была выполнена реваскуляризация коронарных артерий. Наиболее часто назначаемыми дозировками фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл были 5/10 мг (34,3%) и 5/5 мг (33,5%) соответственно. Первоначально назначенная дозировка фиксированной комбинации была изменена к 4-й и 12-й неделям наблюдения в 11,0% (52/472) и 1,5% (7/472) случаев соответственно.

Наиболее частыми классами сопутствующей сердечно-сосудистой терапии на этапе включения были блокаторы кальциевых каналов (40,2%; 189/470), НКД (48,7%; 232/476), гиполипидемические препараты (96,9%; 464/479), а также антиангинальные препараты (40,1%; 193/481), такие как триметазидин, никорандил, ранолозин, ивабрадин. Примечательно, что к 12-й неделе наблюдения число пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов, статистически значимо уменьшилось до 34,9% (152/435; $p=0,004$), НКД – до 7,6% (33/434; $p<0,001$), других антиангинальных препаратов – до 31,1% (135/434; $p<0,001$). В качестве антиагрегантной терапии чаще всего пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту – 58,4% (271/464) или клопидогрел – 13,9% (64/481) в виде монотерапии, двухкомпонентную антиагрегантную терапию получали 24,1% (112/465) пациентов.

Антигипертензивная эффективность

Исходные средние значения САД и ДАД составили $148,9 \pm 16,8$ и $87,7 \pm 11,0$ мм рт. ст. соответственно. К 4-й неделе проспективного наблюдения средние значения САД и ДАД уменьшились до $131,8 \pm 11,0$ и $79,5 \pm 7,6$ мм рт. ст., а к 12-й неделе – до $124,6 \pm 8,2$ и $75,9 \pm 5,9$ мм рт. ст. соответственно. Отмечено статистически значимое снижение средних значений САД/ДАД к 4-й и 12-й неделям пе-

Таблица 1. Основные клинико-демографические данные пациентов, факторы риска и сопутствующие заболевания (n=481)

Показатель	Значение
Демографические и антропометрические данные	
Пол, n (%)	
женский	154 (32,0)
мужской	327 (68,0)
Возраст, годы (M $\pm$ CO)	61,4 $\pm$ 8,97
ИМТ, кг/м ² (M $\pm$ CO)	28,8 $\pm$ 4,0
Факторы сердечно-сосудистого риска, n (%)	
Курит в настоящее время, n (%)	159 (33,1)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	116 (24,1)
Дислипидемия, n (%)	437 (90,9)
Раннее развитие сердечно-сосудистого заболевания в семейном анамнезе, n (%)	179 (37,2)
Реваскуляризация, n (%)	299 (62,2)
Заболевание периферических артерий, n (%)	161 (33,5)
Ишемический инсульт, n (%)	28 (5,8)
Инсульт неуточненный, n (%)	2 (0,4)
Степень АГ, n (%)	
1-я	132 (27,4)
2-я	209 (43,5)
3-я	140 (29,1)
Продолжительность АГ от момента диагностики, годы (M $\pm$ CO)	12,8 $\pm$ 8,4
ФК стабильной стенокардии, n (%)	
I	135 (28,1)
II	302 (62,8)
III	44 (9,2)
Продолжительность ИБС с момента постановки диагноза, годы (M $\pm$ CO)	6,1 $\pm$ 6,3
Давность ИМ, мес (M $\pm$ CO)	45,8 $\pm$ 63,3
M (CO) – среднее (стандартное отклонение); ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда.	

риода наблюдения на $17,3 \pm 14,0/8,4 \pm 8,8$ и $24,9 \pm 16,4/12,2 \pm 11,0$ мм рт. ст. соответственно по сравнению с исходными уровнями ($p<0,001$).

Доля пациентов, достигших ЦУ АД $<140/90$ мм рт. ст., на 4-й и 12-й неделях наблюдения составила 69,8% (330/481) и 95,9% (417/435) соответственно. Доля пациентов, достигших ЦУ АД $\leq 130/<80$ мм рт. ст., на 12-й неделе проспективного наблюдения составила 51,0% (222/435), а доля пациентов, у которых наблюдалось снижение САД ≤ 120 мм рт. ст., составила 3,7% ($n=18$; $p<0,001$ для всех изменений).

Доля пациентов моложе 65 лет, достигших ЦУ АД $<140/90$ мм рт. ст. и $\leq 130/<80$ мм рт. ст., на 4-й неделе наблюдения составила 75,4% (221/293) и 29,4% (86/293) соответственно. На 12-й неделе проспективного наблюдения пропорция пациентов моложе 65 лет, достигших ЦУ АД $<140/90$ мм рт. ст., составила 95,9% (255/266), при этом 53,8% (143/266) достигли ЦУ АД $\leq 130/<80$ мм рт. ст. ($p<0,001$ для всех изменений).

Среди пациентов в возрасте 65 лет и старше доля лиц, у которых был достигнут ЦУ АД <140/90 мм рт. ст., составила к визиту на 4-й неделе 60,6% (109/180), а к визиту на 12-й неделе – 95,9% (162/169; $p<0,001$ для всех изменений).

Антиангинальная эффективность

Исходно средняя ЧСС составила $77,4\pm 10,5$ уд/мин и уменьшилась к 4-й неделе наблюдения до $67,0\pm 7,4$ уд/мин, а к 12-й неделе – до $63,3\pm 5,0$ уд/мин. Изменения средней ЧСС составили $10,9\pm 10,4$ и $14,4\pm 11,7$ уд/мин к визитам на 4-й и 12-й неделях соответственно ($p<0,001$ для обеих временных точек) по сравнению с исходным значением. Доля пациентов с ЧСС в покое 55–60 уд/мин к визитам на 4-й и 12-й неделях составила 17,3% (82/473) и 34,4% (150/435) соответственно ($p<0,001$).

На визите включения симптомы стенокардии были зарегистрированы у 63,2% (304/481) пациентов, а на визитах на 4-й и 12-й неделях доля пациентов, у которых отмечались симптомы стенокардии, уменьшилась до 33,0% (156/473) и 10,6% (46/435) соответственно ($p<0,001$ для обеих временных точек).

Число приступов стенокардии в неделю статистически значимо уменьшилось с $4,2\pm 3,2$ на визите включения до $2,8\pm 2,3$ и $2,0\pm 1,5$ на визитах на 4-й и 12-й неделях соответственно ($p<0,001$ по сравнению с визитом включения для обеих временных точек).

Помимо наблюдаемого снижения частоты приступов стенокардии в неделю также отмечалось уменьшение средней частоты употребления нитроглицерина с $3,5\pm 3,5$ раза в неделю на визите включения до $1,8\pm 2,1$ и $0,9\pm 0,9$ раза на 4-й и 12-й неделях соответственно ($p<0,001$ по сравнению с визитом включения для обеих временных точек).

Атипичные симптомы стенокардии были зарегистрированы у 32,2% (155/481) пациентов на визите включения. В данной группе пациентов наблюдалось статистически значимое уменьшение числа приступов стенокардии в неделю с $3,4\pm 4,4$ на визите включения до $2,0\pm 1,5$ и $1,3\pm 0,6$ на 4-й и 12-й неделях наблюдения соответственно ($p<0,001$ по сравнению с визитом включения для обеих временных точек).

Приверженность к терапии

Общая оценка приверженности к лечению по опроснику Мориски–Грина на визите включения пациентов, а также на 4-й и 12-й неделях наблюдательного периода составила $6,0\pm 1,9$; $6,9\pm 1,5$ и $7,2\pm 1,3$ балла соответственно. При этом

исходно доли пациентов с низкой, средней и высокой приверженностью составили 51,1, 20,4 и 28,5% соответственно. В дальнейшем к 4-й и 12-й неделям исследования наблюдалось уменьшение числа пациентов с низкой приверженностью (до 32,4 и 21,7%; $p<0,0001$) и увеличение числа пациентов с умеренной (до 20,6 и 25,3%; $p<0,0001$) и высокой (до 47,0 и 53,0%; $p<0,0001$) приверженностью к терапии (табл. 2; рис. 2).

Предикторы эффективности и приверженности к терапии

С целью поискового анализа имеющихся взаимосвязей между ЧСС и достижением ЦУ АД (менее 140/90 и $\leq 130/80$ мм рт. ст.) был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Указанный поисковый анализ проведен как в общей популяции пациентов исследования, так и в двух возрастных стратах: в группе пациентов моложе 65 лет и в группе пациентов 65 лет и старше (табл. 3). Выполненный анализ продемонстрировал, что ЧСС имела статистически значимую отрицательную взаимосвязь с достижением ЦУ АД у пациентов на фоне применения фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл. Иными словами, снижение ЧСС сопровождалось в настоящем исследовании небольшим по размеру, но статистически значимым увеличением такого показателя, как достижение ЦУ АД. Только у пациентов в возрасте 65 лет и старше корреляция между ЧСС и достижением ЦУ АД менее 140/90 мм рт. ст. к 12-й неделе наблюдения была статистически незначимой.

Рисунок 2. Доли пациентов с высокой приверженностью (7–8 баллов по шкале Мориски–Грина) к терапии, включавшей фиксированную комбинацию бисопролол/периндоприл, на протяжении исследования

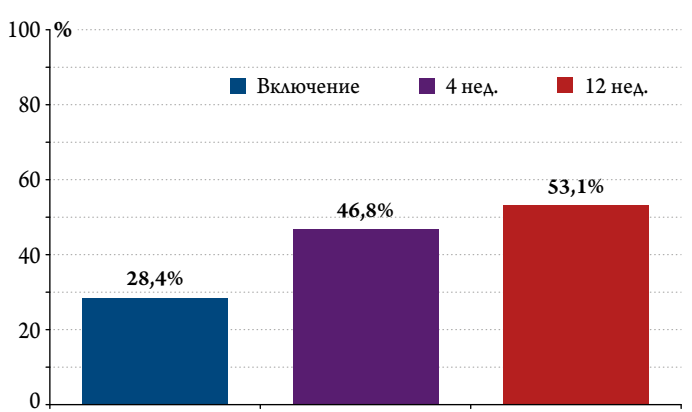


Таблица 2. Число пациентов с низкой, средней и высокой приверженностью к лечению во время визитов на 4-й и 12-й неделях (n=472)

Степень приверженности, n (%)	Визит включения	Визит на 4-й неделе	Визит на 12-й неделе
Низкая	246 (51,2)	153 (32,4)	94 (21,7)
Средняя	98 (20,4)	97 (20,6)	110 (25,4)
Высокая	137 (28,5)	222 (47,0)	230 (53,0)

Кроме того, были проанализированы взаимосвязи между различными дозами фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл и достижением ЦУ АД. Указанные взаимосвязи также оценивались при помощи ранговой корреляции Спирмена. Как видно из таблицы 4, полученные корреляции между применявшимися дозами фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл и достижением ЦУ АД, а также ЧСС менее 80 уд/мин были отрицательными и статистически значимыми, хотя малыми по величине. Корреляции между используемыми дозами фиксированной комбинации и достижением ЦУ ЧСС в диапазоне 55–60 уд/мин, а также приверженностью к терапии были статистически незначимыми.

В качестве анализа чувствительности, позволяющего оценить влияние различных клинико-демографических характеристик на продемонстрированный клинический эффект в отношении достижения ЦУ АД и ЧСС, а также на приверженность к терапии, были выполнены логистические регрессионные анализы как в общей популяции исследования, так и отдельно в двух возрастных стратах (пациенты моложе 65 лет и пациенты 65 лет и старше). В общей популяции пациентов исходная АГ 3-й степени (отношение шансов – ОШ 0,11; 95% ДИ 0,01–0,64) явилась статистически значимым предиктором снижения вероятности достижения ЦУ АД менее 140/90 мм рт. ст.

Для более жесткого ЦУ АД ($\leq 130/80$ мм рт. ст.) пожилой возраст – 65 лет и старше (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,32–0,99), АГ 3-й степени при включении (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,19–0,99) и стенокардия напряжения II ФК (ОШ 0,41; 95% ДИ 0,18–0,84) являлись значимыми предикторами, указывающими на снижение вероятности достижения указанного ЦУ АД в общей популяции.

При выполнении регрессионного анализа в подгруппах пациентов моложе 65 лет и 65 лет и старше только указание на реваскуляризацию коронарных сосудов в прошлом (ОШ 5,06; 95% ДИ 1,22–26,82) явилось значимым пре-

диктором, указывающим на повышение вероятности достижения ЦУ АД менее 140/90 мм рт. ст. в когорте пациентов моложе 65 лет. Для этой же возрастной группы исходная АГ 3-й степени ассоциировалась со статистически значимым снижением вероятности достижения ЦУ АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,05–0,69). Для пациентов более пожилого возраста (65 лет и старше) исходное наличие стенокардии напряжения II ФК (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,05–0,66) или III ФК (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,03–0,76) ассоциировалось со снижением вероятности достижения ЦУ АД $\leq 130/80$ мм рт. ст.

При оценке связей между различными параметрами и достижением целевого уровня ЧСС (55–60 уд/мин) в общей популяции только две клинические характеристики продемонстрировали статистически значимую связь и ассоциировались со снижением вероятности достижения указанного ЦУ ЧСС: наличие СД 2-го типа (ОШ 0,58; 95% ДИ 0,33–0,99) и АГ 3-й степени (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,28–0,92).

При оценке прогностически значимых клинико-демографических характеристик, влиявших на приверженность к терапии, только наличие у пациентов женского пола СД 2-го типа в 2 раза повышало вероятность высокой приверженности (ОШ 2,20; 95% ДИ 1,01–4,96). Стенокардия напряжения III ФК в общей популяции (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,14–0,76), в популяции пациентов моложе 65 лет (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,08–0,87) и у пациентов женского пола (ОШ 0,17; 95% ДИ 0,03–0,75) ассоциировалась со статистически значимым снижением вероятности высокой приверженности к терапии. Среди пациентов мужского пола такие факторы, как АГ 2-й и 3-й степени, явились статистически значимыми предикторами, наличие которых ассоциировалось со снижением вероятности высокой приверженности (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,23–0,80 и ОШ 0,49; 95% ДИ 0,24–0,96 соответственно).

Таблица 3. Корреляция между ЧСС в покое и достижением целевых уровней АД к 12-й неделе проспективного наблюдения (ранговый коэффициент Спирмена)

Целевой уровень АД	Ранговый коэффициент (ρ)	p
Общая популяция пациентов		
менее 140/90 мм рт. ст.	–0,172	<0,001
$\leq 130/80$ мм рт. ст.	–0,169	<0,001
Популяция пациентов моложе 65 лет		
менее 140/90 мм рт. ст.	–0,21	<0,001
$\leq 130/80$ мм рт. ст.	–0,173	<0,005
Популяция пациентов 65 лет и старше		
менее 140/90 мм рт. ст.	–0,11	0,156
$\leq 130/80$ мм рт. ст.	–0,168	0,029

ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление;

Таблица 4. Корреляция между использованием различных доз фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл и достижением целевых уровней АД, ЧСС и высокой приверженности к терапии к 12-й неделе проспективного наблюдения (ранговый коэффициент Спирмена)

Параметр	Ранговый коэффициент (ρ)	p
ЦУ АД в общей популяции пациентов		
менее 140/90 мм рт. ст.	–0,172	<0,001
$\leq 130/80$ мм рт. ст.	–0,151	<0,001
ЦУ ЧСС в общей популяции пациентов		
менее 80 уд/мин	–0,1	<0,001
55–60 уд/мин	–0,033	0,22
Приверженность к терапии в общей популяции		
Высокая	–0,023	0,392

ЧСС – частота сердечных сокращений;
АД – артериальное давление; ЦУ – целевой уровень.

Статус курильщика как в общей популяции (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,03–2,89), так и среди пациентов мужского пола (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,24–4,18) статистически значимо повышал вероятность низкой приверженности к терапии. В то же время анамнез раннего развития ССЗ явился единственным статистически значимым негативным предиктором низкой приверженности к терапии среди пациентов общей популяции (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,30–0,89), у пациентов моложе 65 лет (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,19–0,74) и у пациентов женского пола (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,17–0,68).

Переносимость терапии

В течение периода наблюдения ни у одного из пациентов, принимавших участие в исследовании, не зарегистрировано нежелательных явлений или нежелательных лекарственных реакций.

Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрировано, что терапия с применением фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл в условиях повседневной клинической практики сопровождалась статистически значимым снижением САД и ДАД, ЧСС, частоты приступов стенокардии и приема НКД. Наблюдаемая положительная динамика указанных параметров сопровождалась одновременным статистически значимым снижением частоты приема пациентами других антигипертензивных и антиангинальных препаратов. Это также указывает на то, что улучшение таких показателей, как АД и ЧСС, связанное с началом терапии с применением фиксированной комбинации, лежит в основе наблюдаемого уменьшения выраженности клинических симптомов ИБС.

В настоящем исследовании антигипертензивная эффективность, наблюдаемая к 12-й неделе проспективного наблюдения, выражалась в снижении средних значений САД и ДАД на 24,9/12,2 мм рт. ст., при том что статистически значимым снижение АД было уже на 4-й неделе с момента включения пациентов в исследование (17,3/8,4 мм рт. ст.; $p < 0,001$). Динамика в снижении АД дает основания утверждать, что антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации проявила себя уже на ранних сроках с момента начала терапии. Продemonстрированная антигипертензивная эффективность в этом исследовании была номинально меньше, чем в наблюдательном исследовании СТИЛЬ, изучавшем ту же фиксированную комбинацию у пациентов с АГ и сопутствующей ИБС (31,5/15,9 мм рт. ст. через 3 мес и 22,3/11,0 мм рт. ст. через 4 нед соответственно) [25]. В то же время достигнутый антигипертензивный эффект был более выраженным по сравнению с тем, что продемонстрировано в упомянутом ранее вторичном (post-hoc) анализе трех наблюдательных исследований (CONFIDENCE II, PROTECT I и PROTECT III)

[24], в которых пациенты принимали свободную комбинацию бисопролола и периндоприла (14,7/6,7 мм рт. ст. на 4-й неделе терапии). Первое может быть связано с более высокими уровнями исходного АД в исследовании СТИЛЬ по сравнению с PRIDE (158,3/93,1 мм рт. ст. по сравнению с 148,9/87,7 мм рт. ст.) и, соответственно, меньшей долей пациентов с АГ 1-й степени. Второе – с использованием свободных комбинаций во вторичном анализе 3 исследований. Примечательно, что при этом доля пациентов, достигших ЦУ АД менее 140/90 мм рт. ст., была больше в данном наблюдательном исследовании (95,9%) по сравнению с тем, что показано в упомянутых исследовании СТИЛЬ (86,7%) [25] и объединенных данных 3 наблюдательных исследований (78%) [24].

Согласно имеющимся данным, более выраженное снижение АД до 130/80 мм рт. ст. и ниже, но не ниже 120/70 мм рт. ст., может нести дополнительные преимущества в снижении риска развития ССО, поэтому большинство клинических рекомендаций поддерживают достижение ЦУ АД $\leq 130 / < 80$ мм рт. ст. у большинства пациентов с АГ и ИБС. Терапия с применением фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл у пациентов с ИМ в анамнезе, участвовавших в этом исследовании, сопровождалась достижением указанного ЦУ АД в 51,0% случаев по сравнению с 31,9% в общей популяции пациентов в исследовании СТИЛЬ [25] и 36% в группе пациентов с ИМ в анамнезе того же исследования [26]. Тем не менее у 49% включенных пациентов не был достигнут ЦУ АД $\leq 130 / < 80$ мм рт. ст. к 12-й неделе проспективного наблюдения, при том, что первоначально назначенная доза фиксированной комбинации была изменена к 4-й неделе всего у 11,0% (52/472), а к 12-й неделе – только у 1,6% (7/435) пациентов. Столь малое число пациентов, у которых была интенсифицирована терапия, при значительном числе пациентов, не достигающих более жестких ЦУ АД, обозначенных клиническими рекомендациями, безусловно, свидетельствует о сохраняющейся клинической инерции специалистов здравоохранения в вопросе интенсификации медикаментозной терапии.

Известно, что высокая приверженность к терапии является одним из ключевых факторов, влияющих на достижение ЦУ АД. На повышение приверженности влияет множество факторов, один из которых – замена свободных комбинаций препаратов на фиксированные комбинации. Начало терапии с применением фиксированной комбинации позволяет улучшить контроль за АД и ЧСС, снизить полипрагмазию и повысить приверженность пациентов к лечению. Применение фиксированной комбинации позволяет снизить количество принимаемых лекарственных препаратов, тем самым уменьшить вероятность пропуска терапии и улучшить контроль за ней. В настоящем исследовании продемонстрировано положительное влияние применения фиксированной комбинации на приверженность

к терапии, в частности, доля пациентов с высокой приверженностью к лечению при оценке на 4-й и 12-й неделях наблюдения составила 47,0% (222/472) и 53,0% (230/434) соответственно.

Проведенные в настоящем исследовании поисковые анализы чувствительности были направлены на определение возможных клинико-демографических характеристик, статистически значимо влиявших на вероятность достижения ЦУ АД. Был выявлен единственный положительный предиктор достижения ЦУ АД и только в популяции пациентов 65 лет и старше – указание в анамнезе на реваскуляризацию коронарных артерий. Реваскуляризация в анамнезе ассоциировалась с 5-кратным увеличением вероятности достижения более пожилыми пациентами ЦУ АД. Эта находка согласуется с выводами другого крупного ретроспективного анализа, изучавшего приверженность к терапии среди пациентов, перенесших ИМ. В этом анализе указание на чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе повышало шансы высоко приверженного поведения почти в 3 раза (ОШ 2,96; 95% ДИ 2,69–3,26) [27].

Не менее интересными явились результаты, указывающие на выявленные негативные предикторы, наличие которых ассоциировалось со снижением шансов для пациентов достичь ЦУ АД. В общей популяции одним из статистически значимых негативных предикторов явился возраст 65 лет и старше. Эта находка подтверждается многочисленными данными, указывающими на то, что более пожилые люди представляют собой популяцию менее приверженных пациентов, у которых часто такое поведение лежит в основе недостаточной клинической эффективности проводимой терапии [22, 27, 28]. Об этом может свидетельствовать и то, что в группе пациентов более пожилого возраста наличие стенокардии напряжения как II, так и III ФК также являлось предиктором недостижения ЦУ АД.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что применение пациентами фиксированной комбинации сопровождалось снижением частоты приступов стенокардии с 4,2 до 2,0 в неделю, при этом наблюдаемая динамика снижения частоты приступов была менее выражена, чем динамика аналогичных показателей в исследовании СТИЛЬ, как в общей популяции (снижение с 3,7 до 0,5 приступа в неделю) [25], так и в популяции пациентов с ИМ в анамнезе (снижение с 5,2 до 0,8 приступа в неделю) [26]. Объяснением различий по антиангинальной эффективности фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл в двух упомянутых исследованиях могут быть исходные различия в популяциях, в частности более тяжелое течение стенокардии у пациентов в исследовании СТИЛЬ. В нем только у 12,5% пациентов с ИМ в анамнезе исходно имелась стенокардия I ФК, тогда как в настоящем исследовании стенокардия I ФК имела у 28% включенных в него пациентов. Аналогичная динамика наблюдалась с приемом НКД, характе-

ризующаяся уменьшением кратности приема НКД с 3,5 до 1,0 раза/нед. Это согласуется с данными исследования СТИЛЬ, в котором в общей популяции прием НКД снижался с 3,7 до 0,5 раза/нед [25], а в подгруппе пациентов с ИМ в анамнезе – с 5,0 до 1,3 раза/нед [26]. Полученные в PRIDE результаты также согласуются с результатами исследования ПРЕСТОЛ, в котором кратность приема нитратов снижалась с 4,4 до 2,6 раза в неделю [29].

Эффективность в отношении ЧСС в популяциях упомянутых исследований PRIDE и СТИЛЬ (общая популяция и подгруппа пациентов с ИМ в анамнезе) по величине эффекта была сопоставимой: наблюдалось снижение ЧСС на 14,1, 17,7 и 16,1 уд/мин соответственно. При этом доля пациентов, достигших целевой ЧСС, была наибольшей в исследовании PRIDE (34,4% по сравнению с 24,7% в общей популяции исследования СТИЛЬ и 27,3% в подгруппе с ИМ в анамнезе) [25, 26, 30].

При выполнении анализа по выявлению предикторов, влиявших на вероятность достижения пациентами ЦУ ЧСС 55–60 уд/мин, наличие СД 2-го типа и АГ 3-й степени явились двумя независимыми предикторами, ассоциированными со снижением вероятности достижения указанного ЦУ ЧСС. В качестве объяснения данной находки уместно напомнить, что СД характеризуется выраженным увеличением симпатического тонуса [31, 32].

Единственным фактором, статистически значимо увеличивающим вероятность приверженности пациентов к терапии, в данном исследовании стало наличие СД 2-го типа, что согласуется с другими данными, свидетельствующими, что СД 2-го типа у пациентов, перенесших ИМ, является фактором, ассоциированным с повышением приверженности к сердечно-сосудистой терапии [27]. Полученные в настоящем исследовании результаты, свидетельствующие о снижении вероятности высокой приверженности пациента к терапии при наличии у него АГ 2-й и 3-й степени или более тяжелого течения стенокардии напряжения (III ФК), с одной стороны, противоречат выводам, сделанным в некоторых ретроспективных анализах медицинских баз данных, согласно которым наличие АГ и стенокардия являются факторами, повышающими шансы высокой приверженности пациента к назначенному лечению [15]. С другой стороны, эти находки согласуются с результатами когортного исследования по оценке предикторов низкой приверженности к антигипертензивной терапии, проведенного в Канаде в 2008 г. В нем показано, что с увеличением САД и ДАД на 1 мм рт.ст. вероятность отсутствия приверженности к терапии возрастает в 2,6 раза [28]. Эти результаты также могут быть следствием обратной связи, характеризующей приверженность к терапии и тяжесть клинического состояния пациента, а именно: чем ниже приверженность пациента к терапии, тем у него будут выше АД и более выраженными симптомы стенокардии.

Ограничения

Основными ограничениями исследования являются его наблюдательный характер, отсутствие рандомизации и группы контроля. Кроме того, частота приступов стенокардии и частота использования НКД за неделю сообщались пациентами в рамках запланированных визитов, что могло привести к систематической ошибке воспроизведения событий прошлого (recall bias). Другим ограничением является то, что ряд параметров оценивался на основании данных, исходные значения которых регистрировались на визите включения пациентов в исследование, т.е. получающих фиксированную комбинацию бисопролол/периндоприл. Эта вынужденная мера объясняется невозможностью нахождения в медицинских картах пациента, к примеру, данных по приверженности к рекомендованной терапии.

Одной из сильных сторон исследования является использование амбиспективного дизайна, при котором параметры основного интереса (величина САД/ДАД, ЧСС) были получены ретроспективно из медицинских карт пациентов, включенных в исследование, с тем, чтобы их исходные величины предшествовали началу терапии с применением фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл, и, таким образом, позволяли проводить корректное сравнение с данными, полученными к концу 12-недельного проспективного наблюдения за пациентами. Преимуществом данного исследования является выполненный анализ чувствительности, представляющий ценные сведения о предикторах приверженности и ее отсутствия к терапии в популяции пациентов с АГ и сопутствующей стенокардией, перенесших ИМ.

Заключение

Полученные в наблюдательном исследовании PRIDE результаты демонстрируют клинически значимую антигипертензивную и антиангинальную эффективность, хорошую переносимость и значительно улучшенную приверженность к терапии, включающей фиксированную комбинацию бисопролол/периндоприл, у пациентов с артериальной гипертензией, сопутствующей стенокардией и инфарктом миокарда в анамнезе. Возраст старше 65 лет, наличие артериальной гипертензии 3-й степени и стенокардии II и III функционального класса ассоциировались с увеличением вероятности недостижения целевого уровня артериального давления, тогда как артериальная гипертензия 2-й и 3-й степени и стенокардия напряжения III функционального класса явились факторами, снижавшими вероятность высокой приверженности пациентов к терапии. Выявленные клинически значимые предикторы отсутствия приверженности пациентов к терапии могут помочь специалистам здравоохранения, ведущим прием пациентов с артериальной гипертензией с сопутствующей стабильной ишемической болезнью сердца, более внимательно и осознанно относиться к выявлению указанных факторов риска с тем, чтобы совместно с пациентом формировать ответственное поведение в отношении приема рекомендованной терапии и, таким образом, достигать большей ее эффективности.

Финансирование и конфликт интересов

Спонсором исследования являлась компания АО Сервье.

Статья поступила 25.02.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL et al. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. JAMA. 2006;295(2):180–9. DOI: 10.1001/jama.295.2.180
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal. 2021;42(34):3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
3. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10017):435–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3
4. Diaz A. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. European Heart Journal. 2005;26(10):967–74. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi190
5. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
6. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). Journal of Hypertension. 2023;41(12):1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480
7. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Каштап В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
8. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
9. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Internal Medicine. 2018;178(1):28–36. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.6015

10. Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251–310. [Russian: Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):251–310]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
11. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):149–202. [Russian: Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):149–202]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4449
12. Briffa T, Hickling S, Knuiman M, Hobbs M, Hung J, Sanfilippo FM et al. Long term survival after evidence based treatment of acute myocardial infarction and revascularisation: follow-up of population based Perth MONICA cohort, 1984–2005. *BMJ*. 2009;338(2):b36. DOI: 10.1136/bmj.b36
13. Gouya G, Reichardt B, Ohrenberger G, Wolzt M. Survival of patients discharged after acute myocardial infarction and evidence-based drug therapy. *European Journal of Epidemiology*. 2007;22(3):145–9. DOI: 10.1007/s10654-006-9087-9
14. Bayat S, Hashemi Nazari SS, Mehrabi Y, Sistanizad M. Long-term Survival Rate Following Myocardial Infarction and the Effect of Discharge Medications on the Survival Rate. *Journal of Research in Health Sciences*. 2022;22(4):e00567. DOI: 10.34172/jrhs.2022.102
15. Lee K, Han S, Lee M, Kim D, Kwon J, Park G et al. Evidence-Based Optimal Medical Therapy and Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(10):e024370. DOI: 10.1161/JAHA.121.024370
16. Droz-Perroteau C, Blin P, Dureau-Pournin C, Thomas D, Danchin N, Tricoire J et al. Six-year survival study after myocardial infarction: The EOLE prospective cohort study. Long-term survival after MI. *Therapies*. 2019;74(4):459–68. DOI: 10.1016/j.therap.2019.02.001
17. Kirchmayer U, Di Martino M, Agabiti N, Bauleo L, Fusco D, Belleudi V et al. Effect of evidence-based drug therapy on long-term outcomes in patients discharged after myocardial infarction: a nested case-control study in Italy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2013;22(6):649–57. DOI: 10.1002/pds.3430
18. Sedykh D.Yu., Barbarash O.L. Factors affecting treatment adherence in working-age patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2023;19(2):93–106. [Russian: Седых Д.Ю., Барбараш О.Л. Факторы, влияющие на приверженность к лечению пациентов трудоспособного возраста с инфарктом миокарда. Атеросклероз. 2023;19(2):93–106]. DOI: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-93-106
19. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *European Heart Journal*. 2020;41(3):347–56. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz660
20. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692–705. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.120.15781
21. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial Monotherapy and Combination Therapy and Hypertension Control the First Year. *Hypertension*. 2012;59(6):1124–31. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.112.194167
22. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*. 2007;120(8):713–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.08.033
23. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML, Fox KM. 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. *American Heart Journal*. 2015;170(6):1092–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.018
24. Abeel M, Gupta A, Constance C. Concomitant Treatment of Hypertensive Patients with Bisoprolol and Perindopril in Routine Clinical Practice: A Post Hoc Analysis of the CONFIDENCE II, PROTECT I, and PROTECT III Observational Studies. *Advances in Therapy*. 2022;39(1):391–404. DOI: 10.1007/s12325-021-01958-6
25. Boytsov SA, Burtsev YP, Khomitskaya YV, Karpov YA, Kagramyan IK, Morukova DF et al. Effectiveness and Tolerability of the Single-Pill Combination of Bisoprolol and Perindopril in Patients with Arterial Hypertension and Stable Coronary Artery Disease in Daily Clinical Practice: The STYLE Study. *Advances in Therapy*. 2021;38(6):3299–313. DOI: 10.1007/s12325-021-01754-2
26. Karpov Yu.A., Chernyshev A.V. The effectiveness of single pill combination of bisoprolol and perindopril in patients with arterial hypertension and myocardial infarction (additional analysis of the study STYLE). *Atmosphere. Cardiology News*. 2022;2:26–32. [Russian: Карпов Ю.А., Чернышев А.В. Эффективность фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и перенесенным инфарктом миокарда (дополнительный анализ исследования СТИЛЬ). Атмосфера. Новости кардиологии. 2022;2:26–32]. DOI: 10.24412/2076-4189-2022-12706
27. Di Martino M, Alagna M, Lallo A, Gilmore KJ, Francesconi P, Profili F et al. Chronic polytherapy after myocardial infarction: the trade-off between hospital and community-based providers in determining adherence to medication. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):180. DOI: 10.1186/s12872-021-01969-9
28. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE et al. Predictors of Decline in Medication Adherence: Results From the Cohort Study of Medication Adherence Among Older Adults. *Hypertension*. 2011;58(5):804–10. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.111.176859
29. Lutai M.I., Golikova I.P. Effectiveness of treatment of patients with stable coronary heart disease and concomitant hypertension. Results of the multicenter study “PRESTOL”. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2019;26(1):19–30. [Russian: Лутай М.И., Голикова И.П. Эффективность лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией. Результаты многоцентрового исследования «ПРЕСТОЛ». Украинский кардиологический журнал. 2019;26(1):19–30]. DOI: 10.31928/1608-635X-2019.1.1930
30. Kobalava Zh, Kvasnikov B, Burtsev Yu, on behalf of the PRIDE study investigators. Effectiveness and Tolerability of Bisoprolol/Perindopril Single-Pill Combination in Patients with Arterial Hypertension and a History of Myocardial Infarction: The PRIDE Observational Study. *Advances in Therapy*. 2023;40(6):2725–40. DOI: 10.1007/s12325-023-02462-9
31. Balcioglu AS, Muderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(1):80–91. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.80
32. Dalal J, Dasbiswas A, Sathyamurthy I, Maddury SR, Kerkar P, Bansal S et al. Heart Rate in Hypertension: Review and Expert Opinion. *International Journal of Hypertension*. 2019;2019:2087064. DOI: 10.1155/2019/2087064