

Гиляревский С. Р.¹, Голшмид М. В.¹, Кузьмина И. М.²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ НЕДОСТАТКИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ПОМОЩЬЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ: РОЛЬ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОСТОЯННЫМИ ДОЗАМИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, профилактика, приверженность к терапии, комбинированные препараты.

Ссылка для цитирования: Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Ключевые недостатки вторичной профилактики ишемической болезни сердца с помощью лекарственной терапии: роль комбинированных препаратов с постоянными дозами в решении проблемы. Кардиология. 2018;58(11):17–23.

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается проблема низкой приверженности больных ишемической болезнью сердца (ИБС) к применению медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, в том числе у больных, которым были выполнены инвазивные вмешательства, направленные на реваскуляризацию миокарда. На основании анализа литературы предпринята попытка ответить на вопрос, какие из компонентов такой терапии реже всего продолжают принимать больные ИБС. Обсуждаются подходы к поиску оптимального состава комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы β -адреноблокатора и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Приводятся данные о роли в лечении больных ИБС бисопролола и периндоприла, которые включены в новый комбинированный препарат престилол.

Gilyarevsky S. R.¹, Golshmid M. V.¹, Kuzmina I. M.²

¹ Medical Academy of Continuing Education, Moscow, Russia

² N. V. Sklifosovsky Research Institute for Critical Care, Moscow, Russia

KEY DRAWBACKS OF SECONDARY ISCHEMIC HEART DISEASE PREVENTION WITH DRUG THERAPY: THE ROLE OF COMBINATION FIXED DOSE PREPARATIONS IN SOLUTION OF THIS PROBLEM

Keywords: ischemic heart disease; prevention; therapy adherence; combination drugs.

For citation: Gilyarevsky S. R., Golshmid M. V., Kuzmina I. M. Key Drawbacks of Secondary Ischemic Heart Disease Prevention With Drug Therapy: the Role of Combination Fixed Dose Preparations in Solution of This Problem. Kardiologiya. 2018;58(11):17–23.

SUMMARY

In this article we deal with the problem of low adherence of patients with ischemic heart disease (IHD) to drug therapy congruent to current recommendations including patients who underwent invasive interventions aimed at myocardial revascularization. Based on analysis of literature, we undertake an attempt to answer the question: which of components of this therapy patients with IHD are the least likely to continue taking? We also discuss approaches to the search for optimal composition of a combination preparation with fixed doses of an adreno-blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor. Based on analysis of literature we undertook an attempt to answer a question: which of components of this therapy patients with IHD are least likely to continue taking. We also included in this article discussion of approaches to the search of optimal composition of a combination preparation containing fixed doses of a β -adrenoblocker and angiotensin converting enzyme inhibitor, as well as data on the role in the treatment of patients with IHD of bisoprolol and perindopril. Fixed doses of these agents have been included into a novel combination preparation.

Роль лекарственной терапии в профилактике осложнений ишемической болезни сердца

Основу лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и вторичной профилактики ее осложнений во всех странах мира составляет медикаментозная терапия, соответствующая действующим рекомендациям [1].

Несмотря на увеличение доступности инвазивных методов лечения больных ИБС, применение такой терапии относится к тактике первого ряда для лечения большинства больных со стабильным течением ИБС.

Имеются данные о том, что использование медикаментозной терапии, соответствующей действующим реко-

мендациям, с целью вторичной профилактики у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда с помощью как чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), так и коронарного шунтирования (КШ) [2, 3], сопровождается статистически значимым снижением смертности и частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) [4]. Более того, результаты вторичного анализа данных об участниках исследования SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery), включавшего больных с впервые выявленными (ранее не леченными) поражениями 3 коронарных артерий или ствола левой коронарной артерии (сужение просвета в оцениваемом участке сосуда более 50%) при наличии стабильной/нестабильной стенокардии или атипичных болей в грудной клетке, свидетельствовали, что оптимальная медикаментозная терапия, соответствующая действующим рекомендациям, по сравнению с неоптимальной медикаментозной терапией, соответствующей действующим рекомендациям, в большей степени влияла на прогноз (смертность), чем выбор КШ по сравнению с ЧКВ для реваскуляризации миокарда [5].

О важной роли лекарственной терапии в лечении больного со стабильным течением стенокардии напоминают и результаты недавно выполненного исследования ORBITA (Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina) [6]. В ходе выполнения этого рандомизированного клинического исследования (РКИ) было установлено, что у больных с выраженным стенозом коронарной артерии и стенокардией, по поводу которой применялась лекарственная терапия, выполнение ЧКВ не приводит к увеличению продолжительности переносимости нагрузки по сравнению с эффектом имитации ЧКВ.

Современная медикаментозная терапия, соответствующая действующим рекомендациям, или оптимальная лекарственная терапия, у больных ИБС включает прием ацетилсалициловой кислоты, ингибитора рецепторов P2Y₁₂ (при соответствующих показаниях, например, после выполнения ЧКВ или перенесенного острого коронарного синдрома), гиполипидемического препарата (обычно статина), β-адреноблокатора и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [7].

Несмотря на доказательства эффективности вторичной профилактики с помощью лекарственных средств, в клинических исследованиях по оценке эффективности методов реваскуляризации миокарда роль такой терапии часто недооценивается. Для оценки приверженности к медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, в ходе выполнения таких исследований, а также ее возможного влияния на результаты сравнительной оценки эффективности ЧКВ и КШ был выполнен систематический обзор и мета-анализ РКИ

[1]. В анализ было включено 5 РКИ. В целом частота медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, которая включала антиагрегант, β-адреноблокатор и статин, была низкой и снижалась со временем с 67% в течение 1-го года после вмешательства до 53% в течение 5 лет. Частота медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, которая включала кроме перечисленных препаратов также ингибитор АПФ (или блокатор рецепторов ангиотензина II – БРА), была еще меньше и снижалась с 40% в течение 1-го года до 38% через 5 лет после вмешательства. В целом частота применения медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, в группе ЧКВ была более высокой, чем в группе КШ. Однако результаты мета-регрессионного анализа позволяли предположить наличие связи между низкой частотой применения медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, и увеличением риска развития неблагоприятных клинических исходов в группе ЧКВ, но не в группе КШ. Таким образом, при более высокой частоте применения медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, в группе ЧКВ преимущества КШ по влиянию на прогноз становились менее очевидными.

Проблема приверженности к терапии при ИБС

Низкая степень соблюдения предписанного режима терапии остается одним из главных препятствий для реализации возможностей современной лекарственной терапии [8].

В ходе ретроспективного популяционного исследования [9], включавшего всех больных (n=7 462), выписанных из стационаров провинции Валенсия (Испания), куда они были госпитализированы по поводу ИБС в течение 2008 г., установили типы приверженности больных к назначенной медикаментозной терапии, соответствующей действующим рекомендациям, антиагрегантом, β-адреноблокатором, ингибитором АПФ (или БРА) и статином в течение 3 мес после выписки из стационара. Было выделено 5 групп больных с определенным типом приверженности к терапии:

1. Почти всегда приверженные к терапии;
2. Первоначально с низкой приверженностью в ранние сроки после выписки с последующим повышением приверженности;
3. С короткими перерывами в приеме препаратов или нерегулярным приемом препаратов;
4. С медленным снижением приверженности;
5. С быстрым снижением приверженности.

Вся когорта была разделена на 4 дополнительных когорты, в которых был назначен препарат, относящийся к одному из указанных 4 классов. Когорта назначения

антиагрегантов включала 6513 больных (87,3% больных, включенных в общую когорту), когорта назначения β -адреноблокаторов – 5020 больных (67,3%), когорта назначения ингибиторов АПФ/БРА – 5243 больных (70,3%) и когорта назначения статинов – 6029 (80,8%) больных. В целом в течение первых 3 мес после госпитализации по поводу ИБС 76,6% больных принимали 3 препарата или более, относящихся к указанным классам. Тенденция к снижению частоты предписанного режима терапии в наибольшей степени отмечалась для β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ/БРА (снижение на 16 и 17% соответственно) по сравнению с приемом антиагрегантов и статинов (снижение на 10 и 8% соответственно). В когорте приема статинов чаще, чем в других когортах, отмечалась почти полная приверженность к терапии (у 74,9% больных) по сравнению с другими когортами, в которых доля больных с почти полной приверженностью составляла от 61 до 66,5%.

Прогностическими факторами неоптимальной приверженности к терапии были основной диагноз нестабильной стенокардии или других форм ИБС по сравнению с диагнозом острого ИМ при первой госпитализации, а также рождение за пределами Испании (что требовало частичного возмещения затрат на лечение) и более пожилой возраст [9]. Таким образом, в ходе выполнения данного исследования было установлено, что основная проблема низкой приверженности к терапии у больных после выписки из стационара с диагнозом ИБС состояла в недостаточно частом применении β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ/БРА: неоптимальная приверженность к приему препаратов, относящихся к таким классам, отмечалась у 39 и 34% больных соответственно.

Данные о прекращении применения назначенной терапии многими больными ИБС в течение первого года после установления диагноза заболевания сердца были получены в крупном обсервационном исследовании PURE (Prospective Urban Rural Epidemiological) [10], в которое в целом были включены 153 996 жителей разных стран (в том числе 3, 7, 3 и 4 стран с высоким, средневысоким, средненизким и низким уровнем доходов на душу населения соответственно). О наличии у них диагностированного ранее осложнения ИБС сообщали 5650 участников (медиана продолжительности периода между развитием такого осложнения и включением в исследование достигала 5 лет при межквартильном диапазоне от 2 до 10 лет), а на перенесенный ранее инсульт указали 2 292 участника (медиана продолжительности периода между развитием инсульта и включением в исследование достигала 4 лет при межквартильном диапазоне от 2 до 8 лет). В этой подгруппе больных с ИБС или инсультом в анамнезе 58,5% не принимали препараты, относящиеся к 4 классам медикаментозной терапии,

соответствующей действующим рекомендациям, и только 3,1% больных принимали все препараты, относящиеся к таким классам. В странах с высоким доходом на душу населения было наименьшее число больных с ИБС или инсультом в анамнезе, которые не принимали ни один из препаратов, относящихся к указанным классам (доля таких больных в странах с высоким доходом составляла 11,2%), в то время как в странах со средневысоким, средненизким и низким уровнем доходов доля таких больных достигала 45,1; 69,3 и 80,2% соответственно. В целом небольшое число больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) принимали β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/БРА, антиагреганты и статины: частота приема препаратов, относящихся к этим классам, составляла 17,4; 19,5; 25,3 и 14,6% соответственно. Таким образом, несмотря на то что исследование, выполненное в Испании, отличалось от исследования PURE по частоте применения статинов, оба эти исследования совпадали по низкой частоте приема β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ (или БРА).

Роль комбинированных препаратов с постоянными дозами при лечении больных ССЗ

Применение комбинированных препаратов с постоянными дозами (КППД) считается одним из перспективных подходов к повышению приверженности к терапии. В 2009 г. члены европейской комиссии [11] призвали к проверке эффективности тактики лечения, в которой бы «сочетались безопасность и эффективность при лечении хронических заболеваний при использовании 1 таблетки в день», оговаривая при этом, что цена КППД должна быть низкой, а сами КППД приемлемыми для применения в странах с ограниченными финансовыми ресурсами. Такие условия были необходимыми для решения 2 задач достижения эффективной вторичной профилактики и лечения хронических заболеваний: повышение степени соблюдения предписанного режима терапии и обеспечение доступности терапии в развивающихся странах.

В целях проверки гипотезы о преимуществах применения КППД для вторичной профилактики было выполнено открытое рандомизированное исследование UMPIRE (Use of a Multi-drug Pill in Reducing Cardiovascular Events), в котором применяли слепой метод при оценке клинических исходов [11]. В это исследование были включены 2004 участника с установленным диагнозом ССЗ или высоким риском его развития. Участников распределяли в соотношении 1:1 в группу применения КППД, содержащих ацетилсалициловую кислоту, статин, ингибитор АПФ и β -адреноблокатор (n=1002), или группу стандартной терапии. Результаты

исследования свидетельствовали о более высокой приверженности к терапии в группе КППД по сравнению с группой стандартного лечения в течение 15 мес наблюдения: приверженность составляла 86 и 65% соответственно; относительный риск 1,33 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,26 до 1,41; $p < 0,001$. Причем не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте развития тяжелых нежелательных явлений или частоте развития осложнений ССЗ.

В настоящее время продолжается исследование HOPE-4 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) для оценки эффективности применения «полипилаули» с целью вторичной профилактики осложнений ССЗ [12]. Таким образом, сочетание в 1 таблетке нескольких препаратов, необходимых для вторичной профилактики ССЗ (в том числе ингибитора АПФ и β -адреноблокатора), существенно повышает приверженность к терапии.

Научно обоснованный выбор компонентов комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы β -адреноблокатора и ингибитора АПФ

Как указывалось ранее, одним из наиболее распространенных недостатков вторичной профилактики ИБС становится низкая приверженность к приему ингибитора АПФ и β -адреноблокатора. В связи с этим представляется обоснованным создание комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы β -адреноблокатора и ингибитора АПФ.

Какие можно предложить критерии для выбора компонентов для такого препарата? Во-первых, целесообразно использовать препараты длительного действия, т.е. эффективные при приеме 1 раз в сутки. Во-вторых, лекарственная форма препарата должна допускать его сочетание в одной таблетке или капсуле с другим препаратом. В-третьих, должна быть достаточная доказательная база, свидетельствующая об эффективности влияния каждого из компонентов комбинированного препарата на прогноз, которая основывается на результатах крупных РКИ. И, в-четвертых, дополнительным основанием для выбора определенного компонента комбинированного препарата может быть его изученность в группах больных с определенными характеристиками, например, больных пожилого возраста. Очевидно, что в наибольшей степени таким критериям соответствуют бисопролол и периндоприл.

Как бисопролол, так и периндоприл не только имеют достаточную доказательную базу, которая может быть основанием для широкого их использования с целью вторичной профилактики осложнений ССЗ, но каждый из таких препаратов занимает особое место среди препаратов, относящихся к соответствующему классу.

Так, известно, что прием бисопролола по сравнению с плацебо приводит к снижению смертности больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ); об этом свидетельствовали результаты исследования CIBIS II [13]. Более того, в ходе выполнения исследования CIBIS III были получены данные о том, что начальная терапия бисопрололом по сравнению с начальной терапией эналаприлом у таких больных сопровождалась отчетливой тенденцией к снижению риска внезапной смерти в течение года наблюдения на 46% (отношение риска 0,54 при 95% ДИ от 0,29 до 1,00; $p = 0,049$) [14]. Такой защитный эффект может быть важным у широкого круга больных с ИБС. Более того, переносимость бисопролола изучалась в ходе выполнения РКИ CIBIS-ELD [15], в которое были включены больные в возрасте 65 лет и старше (средний возраст 73 года; 38% женщины) с ХСН и сниженной ($n=626$) или сохраненной ($n=250$) ФВ ЛЖ. В ходе выполнения этого исследования переносимость бисопролола сравнивали с переносимостью карведилола, так как в ходе ранее выполненного крупного обсервационного исследования COLA II [16], включавшего 1030 больных с ХСН старше 70 лет, были получены данные о хорошей переносимости карведилола в течение 12 нед терапии при средней достигнутой дозе β -адреноблокатора 31,2 мг/сут. Результаты исследования CIBIS-ELD свидетельствовали о сходной переносимости бисопролола и карведилола и отсутствии статистически значимых различий между группами как по частоте достижения целевой дозы (ее достигли в группе бисопролола и карведилола 24 и 25% больных соответственно), так и по переносимости ($p = 0,636$). Следует отметить, что в подгруппе больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ также отмечалась хорошая переносимость бисопролола, которая не отличалась от таковой карведилола [17]. Последнее особенно важно для больных ИБС без систолической дисфункции ЛЖ.

Кроме того, важной характеристикой бисопролола для выбора его при лечении многих больных может быть подтвержденная метаболическая нейтральность, т.е. отсутствие отрицательного влияния на метаболизм глюкозы [18]. Более того, у больных сахарным диабетом, при котором имеется зависимость от инсулинотерапии, бисопролол может быть β -адреноблокатором первого ряда в связи с его высокой селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов, что позволяет избежать маскирования симптомов гипогликемии в случае ее развития [19].

Очевидно, что одним из критериев эффективности лечения больных ИБС, и особенно больных со стабильным течением стенокардии, остается достаточное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Бисопролол / Периндоприл

Новый препарат

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ

ЗАЩИТА СЕРДЦА
МОЖЕТ БЫТЬ
ПРОСТОЙ И ДОСТУПНОЙ*



1 таблетка
в день

Стабильная хроническая сердечная недостаточность

[illegible]

Материал предназначен для специалистов



Причем, ввиду того что большая часть побочных эффектов β -адреноблокаторов обусловлена блокадой β -адренорецепторов, риск развития побочных эффектов зависит от дозы [19]. В связи с этим важным свойством β -адреноблокатора можно считать способность при использовании меньших доз приводить к желаемому снижению ЧСС.

Результаты прямого сравнения эффективности бисопролола и метопролола с длительным высвобождением действующего вещества (форма ЗОК), в ходе выполнения РКИ, включавшего 186 участников [20], свидетельствовали о более выраженном снижении ЧСС в течение последних 4 ч до приема очередной дозы препарата: различие между группами по ЧСС достигало $-3,79$ уд/мин при 97,5% ДИ от $-7,45$ до $-0,14$ уд/мин; $p=0,0202$). Кроме того, по данным суточного мониторингирования ЭКГ, прием бисопролола по сравнению с метопрололом с длительным высвобождением действующего вещества (форма ЗОК) приводил к статистически значимому более выраженному среднему снижению ЧСС в течение 24 ч, а также в дневное и ночное время.

Эффективность применения периндоприла с целью вторичной профилактики ИБС была подтверждена в исследовании EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [21]. Кроме того, применение периндоприла в ходе выполнения нескольких РКИ как в качестве дополнительного средства, так и основного исследуемого препарата, сопровождалось статистически значимым улучшением прогноза. Такие данные были получены в ходе выполнения исследований HYVET [22], ASCOT-BPLA [23] и ADVANCE [24].

Следует также отметить результаты нескольких обсервационных исследований, включавших больных

ИБС, которые были рандомизированы в исследование EUROPA. Такие результаты свидетельствовали об улучшении функции эндотелия при использовании периндоприла по сравнению с плацебо у больных ИБС. Так, по данным исследования PERTINENT [25], прием периндоприла приводил к повышению регуляции экспрессии гена NO-синтазы и активности этого фермента на 19 и 27% соответственно, а также к замедлению развития апоптоза на 31% ($p<0,05$ для всех показателей). Кроме того, у больных, принимавших периндоприл, отмечалось статистически значимое снижение концентрации ангиотензина II и α -фактора некроза опухоли, а также повышение уровня брадикинина. Такие эффекты играют существенную роль в профилактическом действии периндоприла у больных ИБС и другими ССЗ, обусловленными атеросклерозом.

Заключение

Таким образом, недостаточно частое применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокатора в ходе выполнения нескольких исследований было наиболее частым недостатком терапии, направленной на вторичную профилактику осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим представляется важным создание и внедрение в клиническую практику препарата, содержащего постоянные дозы ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла и β -адреноблокатора бисопролола, т.е. препарата престилол. Применение такого препарата позволит сократить число принимаемых таблеток у широкого круга больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и, соответственно, повысит приверженность к терапии и ее эффективность.

Information about the author:

Medical Academy of Continuing Education, Moscow, Russia

Giliarevskii Sergey R. – PhD, professor.

E-mail: sgiliarevsky@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pinho-Gomes A. C., Azevedo L., Ahn J. M. et al. Compliance With Guideline-Directed Medical Therapy in Contemporary Coronary Revascularization Trials. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:591–602.
2. Okrainec K., Platt R., Pilote L., Eisenberg M. J. Cardiac medical therapy in patients after undergoing coronary artery bypass graft surgery: a review of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:177–184.
3. Bradshaw P. J., Jamrozik K., Gilfillan I., Thompson P. L. Preventing recurrent events long term after coronary artery bypass graft: suboptimal use of medications in a population study. *Am Heart J* 2004;147:1047–1053.
4. Goyal A., Alexander J. H., Hafley G. E. et al. Outcomes associated with the use of secondary prevention medications after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;83:993–1001.
5. Iqbal J., Zhang Y. J., Holmes D. R. et al. Optimal medical therapy improves clinical outcomes in patients undergoing revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting: insights from the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial at the 5-year follow-up. *Circulation* 2015;131:1269–1277.
6. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H. M. et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31–40.

7. Iqbal J., Serruys P.W. Optimal medical therapy is vital for patients with coronary artery disease and acute coronary syndromes regardless of revascularization strategy. *Ann Transl Med* 2017;5:140.
8. Bansilal S., Castellano J.M., Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2015;201 Suppl 1: S1–7. DOI: 10.1016/S0167-5273 (15) 31026-3.
9. Librero J., Sanf lix-Gimeno G., Peir  S. Medication Adherence Patterns after Hospitalization for Coronary Heart Disease. A Population-Based Study Using Electronic Records and Group-Based Trajectory Models. *PLoS One*. 201623;11 (8):e0161381. DOI: 10.1371/journal.pone.0161381.
10. Yusuf S., Islam S., Chow C.K. et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378:1231–1243.
11. Thom S., Poulter N., Field J. et al. Effects of a Fixed-Dose Combination Strategy on Adherence and Risk Factors in Patients With or at High Risk of CVD: The UMPIRE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013;310 (9):918–929. DOI:10.1001/jama.2013.277064
12. Castellano J.M., Sanz G., Fernandez Ortiz A. et al. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:613–621. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.009.
13. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
14. Vanoli E., Dei Cas L., Willenheimer R. Sudden death prevention in heart failure: The case of CIBIS III. *Heart Int* 2006;2:73. DOI: 10.4081/hi.2006.73.
15. D ngen H. D., Apostolovic S., Inkrot S. et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13:670–680.
16. Krum H., Hill J., Fruhwald F. et al. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: the COLA II study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:302–307.
17. Edelmann F., Musial-Bright L., Gelbrich G. et al. Tolerability and Feasibility of Beta-Blocker Titration in HFpEF Versus HFrEF: Insights From the CIBIS-ELD Trial. *JACC Heart Fail* 2016;4:140–149. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.008.
18. Fonarow G.C. Managing the patient with diabetes mellitus and heart failure: issues and considerations. *Am J Med* 2004;116 (Suppl. 5A): 76S–88S.
19. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices and reality. *Eur Heart J Suppl* 2009;11 Suppl A: A21–25.
20. Yang T., Jiang Y., Hao Y. Comparison of bisoprolol to a metoprolol CR/ZOK tablet for control of heart rate and blood pressure in mild-to-moderate hypertensive patients: the CREATIVE study. *Hypertens Res* 2017;40:79–86. DOI: 10.1038/hr.2016.101. Epub 2016 Aug 18.
21. The 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;362:782–788.
22. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
23. Dahl f B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
24. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
25. Ceconi C., Fox K.M., Remme W.J. et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a sub-study of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 200;73:237–246.

Поступила 17.05.18 (Received 17.05.18)