

# Досвід застосування препарату Бісостад у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця

Г.Д. Радченко<sup>1</sup>, Ю.М. Сіренко<sup>1</sup>, І.М. Марцovenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України, Київ  
<sup>2</sup>Сумський обласний кардіологічний диспансер

**Резюме.** Мета дослідження — оцінка клінічної ефективності й переносимості препарату БІСОСТАД (виробництва компанії «STADA», Німеччина) у лікуванні хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією (АГ) 1-го і 2-го ступеня в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС). У 2-місячне дослідження було включено 30 пацієнтів з м'якою та помірною АГ та ІХС, яким на початку та в кінці дослідження проведено офісне вимірювання артеріального тиску (АТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС), добове моніторування АТ, велоергометрія (ВЕМ), біохімічне та загальноклінічне дослідження крові. Монотерапію БІСОСТАДОМ призначали протягом 1 міс, якщо не досягався цільовий рівень АТ, до лікування додавали лізіноприл протягом 1 міс. На фоні одномісячної монотерапії БІСОСТАДОМ офісний АТ (систолический — САТ та діастолічний — ДАТ) достовірно знизився (в середньому на 31,4 та 11,2 мм рт. ст.), цільового АТ було досягнуто у 60% хворих. При комбінації БІСОСТАДУ із лізіноприлом на етапі 8 тиж лікування цільового АТ було досягнуто у 80,0% хворих, а рівень ДАТ знизився на >20% у 60% хворих. Під впливом терапії блокатором бета-адренорецепторів БІСОСТАДОМ спостерігалось достовірне зниження ЧСС. Через 8 тиж лікування під впливом терапії на основі БІСОСТАДУ відбувалося достовірне зниження рівня середньодобового, денного та нічного САТ і ДАТ відповідно на 25,2; 22,9; 28,9 та 14,9; 17,7; 12,9 мм рт. ст. та середньодобової, денної та нічної ЧСС. Цільовий рівень середньодобового АТ був досягнутий у 19 (63,3%) пацієнтів на 8-му тижні лікування. Позитивний антигіпертензивний вплив терапії на основі БІСОСТАДУ підтверджувався достовірним та значним зниженням індексу навантаження часом для САТ та ДАТ і достовірним зменшенням варіабельності денного та нічного САТ, величини і швидкості ранкового підйому САТ. На фоні призначеного лікування на основі препарату БІСОСТАД спостерігалось покращення показників ВЕМ: достовірно знизився рівень АТ та ЧСС на висоті навантаження, значно зросла величина порогового навантаження та загальна тривалість навантаження, відбувалося більш раннє відновлення АТ під час реституції. Окрім того, спостерігалось достовірне збільшення загального часу до виникнення депресії сегмента ST, що свідчило про антиішемічну дію призначеної терапії. Лікування на основі препарату БІСОСТАД пацієнтів з АГ та ІХС супроводжувалося покращенням самопочуття: зменшилася частка хворих із наявністю таких симптомів, як головний біль (з 93,3 до 60%;  $p < 0,005$ ) та задишка (з 83,3 до 50%;  $p < 0,05$ ), зменшилася вираженість головного болю, запаморочення, задишки, нудоти та достовірно зменшилася кількість приступів стенокардії, їх вираженість та потреба хворих у прийомі нітрогліцерину. Частота виникнення побічних реакцій була низькою — 23,3% при монотерапії та 26,7% — при комбінації з лізіноприлом. Однократне призначення БІСОСТАДУ забезпечувало високу прихильність хворих до лікування — у 83,3% хворих вона була високою, у 16,7% — помірною в кінці дослідження. Таким чином, отримані результати дослідження свідчать про те, що БІСОСТАД — ефективний антигіпертензивний препарат із вираженою антиішемічною дією, який добре переноситься і забезпечує високу прихильність до лікування в пацієнтів з АГ у поєднанні з ІХС.

**Ключові слова:** бізопролол, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця.

## Вступ

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) — одне з найактуальніших завдань сучасної кардіології. Це пов'язано як з високою поширеністю АГ, в тому числі в Україні (близько 30% дорослого населення), так і з великою кількістю ускладнень захворювання, які призводять до втрати працездатності, інвалідизації та смертності (Свищенко Е.П., Коваленко В.Н., 2003; Горбась І.М., 2007; Mancía G. et al., 2007). Відповідно до сучасних рекомендацій для лікування хворих препаратами першого ряду вважають п'ять класів антигіпертензивних агентів: діуретики, блокатори бета-адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи

кальцію, антагоністи ангіотензину II (Mancía G. et al., 2007; Свищенко Е.П. та співавт., 2008). Одними з найпоширеніших антигіпертензивних препаратів, що застосовують як у монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами, є блокатори бета-адренорецепторів. Останні особливо ефективні за наявності супутньої ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності, ниркової недостатності.

В останні роки з'явилися публікації, які свідчать про те, що довготривалий прийом блокаторів бета-адренорецепторів, особливо в поєднанні з тiazидними діуретиками, призводить до підвищення ризику виникнення цукрового діабету (Mancía G. et al., 2007). Окрім того, існують дані щодо

невисокої ефективності блокаторів бета-адренорецепторів щодо попередження ризику виникнення серцево-судинних подій (Panjraht G.S., Messerli F.H., 2006; Bangalore S. et al., 2008). Все це призвело до того, що деякі національні рекомендації вилучили з переліку препаратів першої лінії при лікуванні АГ блокатори бета-адренорецепторів (Mancía G., 2009). Проте ці препарати залишаються на першому місці при веденні пацієнтів з ІХС та серцевою недостатністю. Тому рекомендації Європейського товариства гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (2007) залишили блокатори бета-адренорецепторів препаратами першої лінії для лікування осіб із АГ, особливо в поєднанні з ІХС, серцевою

недостатності й аритміями (Mancia G. et al., 2007). За словами одного з найбільш відомих спеціалістів з питань АГ професора G. Mancia, нелогічно вилучати блокатори бета-адренорецепторів і залишати діуретики, адже негативний вплив на обмін вуглеводів був показаний для комбінації цих груп (Mancia G., 2009). Окрім того, є дані окремих досліджень і метааналізів, які не показують, що блокатори бета-адренорецепторів менш ефективні за інші групи антигіпертензивних лікарських засобів. Блокатори бета-адренорецепторів знижують артеріальний тиск (АТ), і це зниження *per se* сприяє зниженню частоти виникнення ускладнень (Everly M.J. et al., 2004; López-Sendón J. et al., 2004). Ці препарати також залишилися і в Європейських рекомендаціях з лікування цукрового діабету (Ryden L. et al., 2007). Адже у багатьох дослідженнях блокатори бета-адренорецепторів зумовлювали зниження АТ у пацієнтів із цукровим діабетом, що знижувало ризик виникнення несприятливих подій (Mancia G. et al., 2007; Ryden L. et al., 2007). При цьому перевагу надають препаратам із найбільшою бета<sub>1</sub>-селективністю чи з вазодилативними властивостями.

У довготривалій терапії АГ важливим є забезпечення максимальної прихильності хворого. Досягти цього можна при підборі найефективнішого при монотерапії препарату з найменшою кількістю побічних реакцій, зменшенні кратності його прийому або застосуванні фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів. Бізопролол — саме такий препарат. Він високоселективний блокатор бета<sub>1</sub>-адренорецепторів (поступається лише небівололу), що зменшує кількість побічних реакцій, та має період напіввиведення 10–12 год, що забезпечує тривалість дії понад 24 год і дозволяє його призначати 1 раз на добу. Це єдиний блокатор бета-адренорецепторів, зареєстрований Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (U.S. Food and Drug Administration/FDA) у вигляді фіксованої комбінації з гідрохлоротіазидом 6,25 мг для лікування АГ (Izzo J. et al., 2007). Окрім того, бізопролол входить до складу небагатьох представників цієї групи (метопрололу сукцинат, карведилол, небіволол), рекомендованих для лікування серцевої недостатності (Erdmann E. et al., 2001; Dickstein K. et al., 2008).

В Україні зареєстровано як оригінальний бізопролол, так і багато генеричних. У 2008 р. на вітчизняному ринку з'явився ще один генеричний бізопролол — БІСОСТАД виробництва німецької компанії «STADA», який є біоеквівалентним до оригінального. Мета дослідження — оцінка клінічної ефективності та переносимості препарату БІСОСТАД (виробництва компанії «STADA», Німеччина) у лікуванні пацієнтів з есенціальною АГ 1-го і 2-го ступеня в поєднанні з ІХС.

### Об'єкт і методи дослідження

У відділі симптоматичних АГ Національного наукового центру (ННЦ) «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»

АМН України нами спостерігалися 30 пацієнтів віком від 18 до 75 років з есенціальною АГ 1-го і 2-го ступеня відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я 1999 р. (Mancia G. et al., 2007; Свіщенко Є.П. та співавт., 2008). Рівень систолічного АТ (САТ) — 140–179 мм рт. ст., діастолічного АТ (ДАТ) — 90–109 мм рт. ст. Діагноз есенціальної АГ встановлювали при виключенні інших причин, які могли б бути причиною синдрому АГ (Сіренко Ю.М., 2002; Свищенко Е.П., Коваленко В.Н., 2003). Окрім АГ, пацієнти також страждали на ІХС і мали стабільну стенокардію напруження II–III функціонального класу. Діагноз ІХС встановлювали за наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда чи при позитивній пробі під час проведення парних велоергометричних проб або при виявленні стенозу коронарних артерій під час коронарографії.

У дослідження не включали осіб із супутніми захворюваннями та станами, які могли б зашкодити оцінці результатів лікування: декомпенсованою ІХС (тяжкі форми стенокардії, порушення атриовентрикулярної провідності II–III ступеня, синдром слабкості синусного вузла, синоуарікулярна блокада, частота серцевих скорочень (ЧСС) <50 уд./хв, шлуночкової порушення ритму, хронічна фібриляція передсердь, повна блокада ніжок пучка Гіса, 6 міс після інфаркту міокарда), серцевою недостатністю III–IV функціонального класу за NYHA, вадами серця, декомпенсованим цукровим діабетом, хронічними неспецифічними захворюваннями легень, дихальною недостатністю, хронічною нирковою недостатністю, підвищенням температури тіла, вагітністю, лактацією, анеміями, хронічними захворюваннями печінки, інфекційними та онкологічними захворюваннями, із станами, що супроводжуються ендогенною депресією (чи наявністю депресивних станів у сім'ї), із захворюваннями суглобів, які б могли зашкодити проведеному велоергометричному пробі, з виразковою хворобою шлунка чи дванадцятипалої кишки, з паркінсонізмом, зі значними (більше як у 2 рази) відхиленнями лабораторних показників від нормальних величин, а також тих, що потребували призначення інших антигіпертензивних препаратів або брали участь в іншому дослідженні.

Після оцінки критеріїв включення у дослідження призначенню лікування передувало 3-денний період відміни всіх інших антигіпертензивних ліків, які хворі приймали до включення у дослідження (за винятком блокаторів бета-адренорецепторів, для яких період відміни становив 7 днів). Лікування починали з 5 мг 1 раз на добу (вранці, запиваючи  $\frac{1}{2}$  склянки води), а при відсутності достатнього антигіпертензивного ефекту через 2 тиж дозу препаратів підвищували до 10 мг/добу. Якщо на етапі 1 міс лікування не досягався цільовий АТ (<130/80 мм рт. ст., як для пацієнтів дуже високого ризику) до лікування додавали лізиноприл (ВІТОПРИЛ виробництва компанії «STADA», Німеччина) у добовій дозі 10–40 мг (на розсуд лікаря) в 1 або

2 прийоми. Тривалість лікування становила 2 міс для кожного хворого. Якщо виникала необхідність додаткового призначення інших антигіпертензивних препаратів в строки до 2 міс або розвивалися побічні реакції, що потребували відміни БІСОСТАДУ, пацієнт виключався з подальшого спостереження. Окрім призначеного лікування усі пацієнти, навіть у період відміни антигіпертензивних препаратів, отримували також ацетилсаліцилову кислоту у дозі 100 мг/добу (при стабільному АТ <160/100 мм рт. ст.), статини і нітрогліцерин за необхідності.

При кожному візиті хворого препарат видавали на період 14 днів. При наступному візиті перевірялася прихильність хворого до терапії.

Оцінку ефективності лікування проводили на основі динаміки АТ (офісного і добового), показників велоергометрії (ВЕМ), а також суб'єктивних скарг хворого. Враховували та оцінювали у балах ступінь вираженості таких ознак: головний біль, запаморочення, порушення сну, галюцинації/депресія, слабкість м'язів, діарея/запор, тошнота, біль у животі, дерматологічні реакції (зуд, почервоніння шкіри, пітливість, висипання), задишка, ортостатична гіпотензія, порушення зору. Ступінь вираженості скарг визначали за такою шкалою: 0 — відсутність скарг; 1 — помірна вираженість; 2 — значна вираженість симптомів. Окрім того, окремо оцінювали динаміку кількості нападів стенокардії за добу, вираженість больового синдрому (0 — відсутність стенокардії; 1 — незначні больові відчуття при фізичному навантаженні, що зникали після припинення фізичного навантаження; 2 — виражені больові відчуття, що зникали після припинення навантаження; 3 — інтенсивні больові відчуття, що не зникали після припинення фізичного навантаження і потребували прийому нітрогліцерину), кількість таблеток нітрогліцерину, що їх приймав пацієнт за добу.

Усім обстеженим хворим після 3-денної відміни антигіпертензивних препаратів, крім загального клінічного обстеження, проводили вимірювання АТ у кабінеті лікаря (офісний АТ), виконували загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, реєстрували електрокардіограму (ЕКГ), проводили добове амбулаторне моніторування артеріального тиску (ДМАТ), ВЕМ для верифікації діагнозу та на етапах лікування. Дослідження повторювали на 56-й день прийому препаратів. Крім того, офісний АТ та ЧСС визначали кожні 2 тиж.

Вимірювання АТ до та на фоні лікування проводили ртутним сфігмоманометром вранці між 8.00 та 10.00 годинами перед прийомом наступної дози препарату (на етапі «корита») відповідно до рекомендацій Американської асоціації кардіологів (Izzo J. et al., 2007). Реєстрацію САТ та ДАТ в положенні сидячи проводили на одній і тій же руці 2 рази з інтервалом у 2 хв, якщо величини АТ не різнилися більш як на 5 мм рт. ст. При виявленні більшої різниці між отриманими величинами проводили 3-тє вимірювання та обчислювали

середнє значення з двох або трьох послідовних вимірювань, яке занесли до протоколу.

Реєстрацію ЕКГ проводили на шести-канальному самописці «Юнікард» (Україна). Визначали загальноприйнятні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, зміни інтервалів, сегментів та форми комплексів (Сіренко Ю.М., 2002).

ДМАТ проводили на апаратах АВРМ-04 («Медитек», Угорщина). Протокол включав вимірювання кожні 15 хв у денний період (з 6.00 до 23.00 години) та кожні 30 хв у нічний час (з 23.00 до 6.00 години). Успішним вважали дослідження з більш як 50 успішними вимірюваннями протягом доби (Сіренко Ю.М., 2002; Свіщенко Є.П. та співавт., 2008). За допомогою комп'ютерної програми, яка супроводжує наведені прилади, для кожного дослідження обчислювали середній добовий САТ, ДАТ, ЧСС, середню денну та середню нічну величини для цих показників, а також виділяли максимальні їх значення, визначали індекс навантаження часом (Ін.Час.) та індекс гіпотензії, добовий індекс (ДІ) — відсоток зниження АТ у нічний час порівняно з денним.

Величину ранкового підйому АТ (ВРП) розраховували як різницю між максимальним САТ або ДАТ в ранкові часи (від 06.00 до 12.00) та відповідно мінімальним САТ або ДАТ під час сну (Kario K., 2004; White W.B., 2007):

$$\text{ВРП (мм рт. ст.)} = \text{Мак.АТ} - \text{Мін.АТ.}$$

Швидкість ранкового підйому (ШРП) вираховували за формулою:

$$\text{ШРП (мм рт. ст./год)} = \frac{(\text{Мак.АТ} - \text{Мін.АТ.})}{(\text{Мак.т} - \text{Мін.т})},$$

де  $t$  (год) — час максимального (ранкового — з 6.00 до 12.00) чи мінімального (під час сну) АТ.

Дозоване фізичне навантаження — ВЕМ — виконували за допомогою велоергометра «Ergomed-940» («SIEMENS», Німеччина) з ЕКГ-контролем на кардіологічному комплексі «INNOMED» («INNOMED Medical Inc», Німеччина). ВЕМ проводили у безмедикаментозний період та на етапі лікування 56 днів за стандартною безперервно-ступінчатою методикою, починаючи з навантаження 25 Вт, збільшуючи по 25 Вт кожні 3 хв до субмаксимального навантаження або появи ознак ішемії на ЕКГ (горизонтальна депресія сегмента ST 2 мм у хворих без інфаркту міокарда в анамнезі та 1,0 мм за наявності інфаркту міокарда в анамнезі тривалістю 60–80 мс після закінчення комплексу QRS, елевация сегмента ST на 1 мм) або виникнення нападу стенокардії або до появи інших критеріїв припинення фізичного навантаження (Fox K. et al., 2006). Реєстрували САТ, ДАТ та ЕКГ у 12 стандартних відведеннях на ступенях навантаження та на 1; 3; 5; 7-й та 9-й хвилині реституції. АТ вимірювали аускультативним методом за Коротковим з використанням мембранного сфигмоманометра. Діагноз ІХС встановлювали при проведенні парних велоергометричних проб.

Загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові проводили у клінічній лабораторії ННЦ «Інститут кардіології імені

академіка М.Д. Стражеска» АМН України, що включав такі показники: кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів; концентрація гемоглобіну, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Загальний аналіз сечі включав такі показники: питома вага, колір, прозорість, кількісне визначення протеїну, цукру, жовчних пігментів, параметри мікроскопії осаду. Біохімічне дослідження крові включало визначення у сироватці крові загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів, білірубину, креатиніну, глюкози, калію, натрію, аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ).

Статистичну обробку даних проводили на комп'ютері типу IBM за допомогою баз даних і пакетів статистичних програм Microsoft Excel та SPSS 13.0. Достовірність різниці середніх показників на етапах лікування визначали за допомогою критерію Стьюдента методом парного двовибіркового t-тесту для середніх. Достовірність різниці непараметричних показників визначали за допомогою незалежного t-тесту за Mann—Whitney.

## Результати дослідження та їх обговорення

**Клініко-демографічна характеристика хворих.** Загалом етап скринінгу пройшли 34 пацієнти. Проте 4 були виключені із подальшого спостереження: у 2 пацієнтів виникла необхідність застосовувати нітрати подовженої дії, в 1 хворого значне підвищення рівня АТ у безмедикаментозний період потребувало призначення стартової комбінованої антигіпертензивної терапії, ще 1 пацієнт не прийшов на повторні обстеження. Клінічна характеристика хворих наведена в табл. 1.

Дані засвідчують, що більшість (76,7%) включених у дослідження пацієнтів становили чоловіки, середній вік хворих —

59,3±3,0 року, у більшості (70%) пацієнтів відзначено надмірну масу тіла, середній рівень АТ становив 165,4±2,2/101,3±3,0 мм рт. ст., у 40% хворих в анамнезі — перенесений інфаркт міокарда, у 56,7% — ознаки гіпертрофії лівого шлуночка на ЕКГ-спокою, у 26,7% — протеїнурія, у 23,3% — цукровий діабет. У більшості пацієнтів виявлено порушення ліпідного обміну і середній рівень загального холестерину був більшим за величину, що є цільовою для осіб із ІХС. При цьому 50% хворих, за їх же твердженням, приймали статини, 33,3% курили, незважаючи на наявність у них стенокардії. Упродовж дослідження з усіма пацієнтами проводили бесіди та всім надавали письмові рекомендації щодо модифікації способу життя.

Більшість (60%) пацієнтів на момент включення у дослідження приймали антигіпертензивну терапію, проте в усіх пацієнтів рівень АТ був вищим 140/90 мм рт. ст. (середній — 142,3±2,1/96,2±1,8 мм рт. ст. до відміни антигіпертензивних препаратів). Серед груп антигіпертензивних препаратів більшість пацієнтів отримували інгібітори АПФ та блокатори бета-адренорецепторів.

**Ефективність БІСОСТАДУ за даними офісного вимірювання АТ.** Призначене лікування приводило до поступового зниження АТ. Динаміка показників АТ та ЧСС, виміряних лікарем у ранкові часи (офісний АТ) на фоні терапії наведена на рис. 1.

Згідно з представленими даними на 2-му тижні прийому середній рівень САТ/ДАТ знизився з 165,4±2,2/101,3±3,0 до 140,1±2,2/98,2±2,0 мм рт. ст. ( $p < 0,001$  — для САТ, недостоєрно (НД) — для ДАТ). До кінця 4-го тижня прийому БІСОСТАДУ рівень АТ продовжував знижуватися до 134,1±2,8/90,1±3,0 мм рт. ст. ( $p < 0,001$  для САТ і ДАТ). Загалом цільового рівня АТ тільки на фоні монотерапії БІСОСТАДОМ досягнули 18 (60%) пацієнтів.

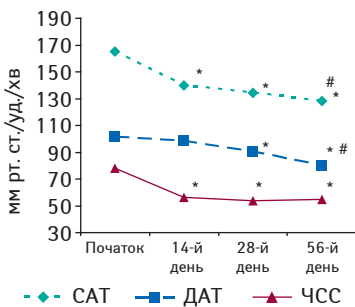
Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих обстежених груп

Показник	n=30
Чоловіки, n (%)	23 (76,7)
Жінки, n (%)	7 (23,3)
Вік, років (M±m)	59,3±3,0
Тривалість АГ, років (M±m)	5,4±3,3
Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)	12 (40)
Цукровий діабет, n (%)	7 (23,3)
Ангіопатія сітківки, n (%)	28 (93,3)
Гіпертрофія лівого шлуночка на ЕКГ, n (%)	17 (56,7)
Протеїнурія, n (%)	8 (26,7)
САТ, мм рт. ст. (M±m)	165,4±2,2
ДАТ, мм рт. ст. (M±m)	101,3±3,0
ЧСС за 1 хв (M±m)	78,3±3,4
Гіперхолестеринемія (≥5,0 ммоль/л), n (%)	20 (66,6)
Середній рівень загального холестерину, ммоль/л (M±m)	5,4±0,4
Гіпертригліцеридемія (>1,7 ммоль/л), n (%)	21 (70,0)
Середній рівень тригліцеридів, ммоль/л	2,0±0,9
Тютюнопаління, n (%)	10 (33,3)
Регулярне вживання алкоголю, n (%)	5 (16,7)
Надмірна маса (індекс маси тіла (ІМТ) >27 кг/м <sup>2</sup> ) n (%)	21 (70,0)
Середній ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±m)	30,1±1,8
Попередня терапія, n (%):	18 (60,0)
• блокатори бета-адренорецепторів, n (%)	14 (46,7)
• інгібітори АПФ, n (%)	18 (60,0)
• антагоністи кальцію, n (%)	10 (33,3)
• діуретики, n (%)	4 (13,3)
• статини, n (%)	15 (50,0)
• ацетилсаліцилова кислота, n (%)	28 (93,3)



Рис. 1



Динаміка офісного САТ, ДАТ та ЧСС у хворих, які обстежувалися:

\*,\*#доставірно зниження показника порівняно з початком та етапом 2 тиж лікування відповідно

У середньому на 4-му тижні прийому офісного САТ та ДАТ знизився на 31,4 та 11,2 мм рт. ст. відповідно. Щодо зниження ДАТ, то наші дані узгоджуються з даними інших досліджень — 13,8–6,8 мм рт. ст. (Czuriga I. et al., 2003; Wang B. et al., 2005). Щодо зниження САТ, то у нашому спостереженні ступінь зниження був значно більшим, ніж в інших дослідженнях, — 22,5 мм рт. ст. (Wang B. et al., 2005), 16,0 мм рт. ст. (Czuriga I. et al., 2003), 12,0 мм рт. ст. (Neal D.A. et al., 2004), що можна пояснити тим, що в цих дослідженнях бізопролол в основному застосовували в дозі 5 мг/добу, а в нашому 22 (73,3%) пацієнти отримували 10 мг/добу.

Додавання до терапії лізиноприлу (ВІТОПРИЛУ) призвело до додаткового достовірного зниження САТ/ДАТ до 128,1±2,2/80,1±3,1 мм рт. ст. ( $p<0,001/0,001$  порівняно з початком та  $p<0,04/0,01$  порівняно з етапом 2 тиж лікування). На етапі 8 тиж лікування цільового АТ досягли 24 (80,0%) хворих. Рівень ДАТ знизився на  $\geq 20\%$  у 18 (60%) хворих. Ці дані узгоджуються з даними дослідження I. Czuriga та співавторів (2003), в якому частка хворих, які відповіли на застосування бізопрололу, становила 89,9%.

Загалом 18 (60%) хворих приймали монотерапію БІСОСТАДОМ, 12 (40%) потребували комбінації з лізиноприлом у середній добовій дозі 23,3±5,0 мг. Шести пацієнтам після закінчення дослідження додатково призначили гідрохлоротиазид.

Величина ЧСС вже на 2-му тижні прийому БІСОСТАДУ достовірно зменшилася з 78,3±3,4 до 56,1±2,3 уд./хв ( $p<0,001$ ) і в подальшому залишалася майже на цьому рівні (53,8±2,8 та 54,8±2,0 уд./хв відповідно на етапах 4-го та 8-го тижня лікування).

Таким чином, лікування пацієнтів з АГ 1-го та 2-го ступеня та ІХС на основі селективного блокатора бета-адренорецепторів БІСОСТАДУ було ефективним щодо зниження рівня офісного АТ та сприяло досягненню цільового рівня у 80% хворих (у 60% — при монотерапії).

**Ефективність БІСОСТАДУ за даними ДМАТ.** За динамікою показників ДМАТ, наведених у табл. 2, відзначається, що через 8 тиж лікування відбувалося достовірне зниження рівня середньодобового, денного та нічного САТ і ДАТ відповідно

на 25,2; 22,9; 28,9 та 14,9; 17,7; 12,9 мм рт. ст. У дослідженні Т.Р. Hiltunen та співавторів (2007) зниження середньодобового САТ/ДАТ становило 11/8 мм рт. ст., що дещо менше, ніж у нашому дослідженні. Проте в цьому спостереженні бізопролол призначали в добовій дозі 5 мг, тривалість лікування становила лише 4 тиж. Окрім того, слід враховувати, що в проведеному нами дослідженні застосовували комбінацію бізопрололу та лізиноприлу.

Також достовірно, як і слід було очікувати від блокатора бета-адренорецепторів, знизилася середньодобова, денна та нічна ЧСС. Цільовий рівень середньодобового АТ було досягнуто у 19 (63,3%) пацієнтів на 8-му тижні лікування, що відрізняється від частоти досягнення цільового офісного АТ (80%), але є цілком закономірним. Адаже з джерел літератури відомо, що ефективність антигіпертензивної терапії за даними ДМАТ завжди нижча, ніж за даними «випадкового» офісного вимірювання (White W., 2000). Проте 63,3% — високий показник для контролю АТ за даними ДМАТ, що частково можна пояснити застосуванням комбінованої антигіпертензивної терапії, а частково відбором пацієнтів до дослідження — більшість із них раніше вже приймали антигіпертензивні препарати і їх ефективність була відома, не включалися хворі з тяжкою АГ.

Позитивний вплив терапії на основі БІСОСТАДУ підтверджувався достовірним та значним зниженням Ін.Час. для САТ та ДАТ і достовірним зменшенням варіабельності денного та нічного САТ, яка була підвищена у пацієнтів на початку дослідження. Вважається, що збільшена варіабельність АТ асоціюється з гіршим прогнозом, а Ін.Час.  $>50\%$  — із збільшенням частоти ураження органів-мішеней (White W., 2000). Тому зменшення цих показників може служити додатковим «сурогатним» маркером правильно підібраної терапії.

БІСОСТАД — препарат, що застосовують 1 раз на добу. Тому важливо, щоб його дія зберігалася і в ранкові часи перед прийомом наступної дози, адже саме в ранкові часи часто спостерігається підвищення АТ,

з яким пов'язують вищу частоту виникнення серцево-судинних подій саме у проміжку між 6.00 до 12.00 (Kario K., 2004; White W.B., 2007). Нами оцінено вплив призначеної терапії на ВРП та ШРП САТ і ДАТ. На початку дослідження ВРП становила 68,3±7,6 та 50,3±6,4 мм рт. ст. відповідно для САТ і ДАТ, а ШРП — відповідно 14,5±2,1 та 10,4±1,8 мм рт. ст./год. Під впливом лікування спостерігалася достовірне зменшення ВРП для САТ до 44,9±6,3 мм рт. ст. ( $p<0,04$ ) та ШРП для САТ до 7,9±1,9 ( $p<0,05$ ). ВРП та ШРП для ДАТ недостовірно, але значно зменшилися до 46,5±2,3 мм рт. ст. та 8,9±1,8 мм рт. ст./год відповідно. Наші дані підтверджуються відомостями W.B. White (2007), у дослідженні якого було показано, що бізопролол поряд із тельмізартаном та амлодипіном забезпечував контроль АТ в ранкові часи.

Таким чином, під впливом терапії, що базувалася на прийомі БІСОСТАДУ, спостерігалася достовірне зниження середньодобового, денного та нічного рівня САТ і ДАТ відповідно на 25,2; 22,9; 28,9 та 14,9; 17,7; 12,9 мм рт. ст. у пацієнтів з АГ та ІХС. Цільового середньодобового рівня АТ було досягнуто у 63,3% хворих. Ефективне зниження АТ супроводжувалося достовірним та значним зниженням Ін.Час. та початково підвищеної варіабельності денного і нічного САТ. Окрім того, БІСОСТАД сприяв достовірному зменшенню початково підвищених ВРП та ШРП САТ.

**Ефективність БІСОСТАДУ за даними ВЕМ.** ВЕМ на етапах скринінгу та 8 тиж лікування було проведено 28 пацієнтам (табл. 3).

За динамікою показників простежується, що на фоні призначеного лікування достовірно знизився рівень АТ на висоті навантаження, що супроводжувалося також зменшенням ЧСС. Значно зросла величина порогового навантаження та загальна тривалість навантаження. Окрім того, під час реституції нормалізація АТ у більшості пацієнтів відбувалася достовірно раніше — вже на 5-й хвилині відпочинку середній рівень АТ був  $<140/90$  мм рт. ст., водночас до лікування на даному етапі ВЕМ рівень АТ залишався підвищеним. Загаль-

Таблиця 2

Динаміка показників ДМАТ на фоні лікування

Показник	Початок	8 тиж
Середній добовий САТ, мм рт. ст.	149,8±2,0	124,7±2,0*
Середній добовий ДАТ, мм рт. ст.	96,1±2,0	81,2±1,9*
Середня добова ЧСС, уд./хв	78,2±2,0	53,2±1,0*
Мак.САТ, мм рт. ст.	174,3±4,2	147,4±2,5*
Мак.ДАТ, мм рт. ст.	106,9±1,1	94,1±3,3*
Середній денний САТ, мм рт. ст.	155,9±3,0	133,0±3,1*
Середній денний ДАТ, мм рт. ст.	102,8±2,1	85,1±2,2*
Середня денна ЧСС, уд./хв	84,1±2,0	63,1±2,0*
Денна варіабельність САТ, мм рт. ст.	17,2±0,3	12,8±0,4*
Денна варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	12,2±0,4	12,0±0,5
Середній нічний САТ, мм рт. ст.	142,0±2,0	113,1±2,2*
Середній нічний ДАТ, мм рт. ст.	85,9±2,1	73,0±2,3*
Середня нічна ЧСС, уд./хв	67,7±2,2	56,1±3,3*
Нічна варіабельність САТ, мм рт. ст.	15,3±0,2	11,7±0,3*
Нічна варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	13,2±0,3	13,0±0,4
ДІ для САТ,%	11,2±0,6	11,3±0,9
Ін.Час. для добового САТ,%	55,6±3,8	18,5±3,4*
Ін.Час. для добового ДАТ,%	47,9±2,7	19,1±4,0*
Індекс гіпотонії для добового САТ,%	0,9±0,6	14,5±2,3*
Індекс гіпотонії для добового ДАТ,%	0,7±1,9	9,4±1,2*

У табл. 2 і 4: \*доставірність показника порівняно з початком ( $p<0,05$ ).

Таблиця 3 Динаміка показників ВЕМ на фоні лікування (n=28)

Показник	До лікування	8 тиж лікування	Достовірність різниці
Мак.САТ, мм рт. ст.	222,9±2,4	186,1±2,9	<0,001
Мак.ДАТ, мм рт. ст.	113,2±2,9	106,3±2,7	<0,05
Мак.ЧСС, уд./хв	141,8±3,0	98,1±2,0	<0,001
Виконане навантаження, Вт	86,3±4,8	120,2±3,4	<0,001
Тривалість навантаження, хв	8,1±1,4	13,2±1,2	<0,001
Час до виникнення ішемії, с	480,7±12,8	723,2±13,8	<0,001
САТ на 1-й хвилині реституції, мм рт. ст.	167,2±2,1	144,2±1,8	<0,001
ДАТ на 1-й хвилині реституції, мм рт. ст.	100,4±2,2	88,9±2,3	<0,005
ЧСС на 1-й хвилині реституції, уд./хв	100,2±2,9	72,3±3,1	<0,001
САТ на 5-й хвилині реституції, мм рт. ст.	144,2±3,1	128,3±2,2	<0,001
ДАТ на 5-й хвилині реституції, мм рт. ст.	92,1±2,8	88,2±1,9	НД
ЧСС на 5-й хвилині реституції, уд./хв	92,3±2,5	68,2±2,2	<0,001

ний час до виникнення депресії сегмента ST збільшився з 480,7±12,8 с до 723,2±13,8 с, що свідчило про антиішемічну дію призначеної терапії.

Важливо зазначити, що терапія препаратом БІСОСТАД не супроводжувалася погіршенням самопочуття пацієнтів під час проведення ВЕМ. Нами не відмічено підвищення частоти виникнення слабкості та задишки, що може супроводжувати терапію блокаторами бета-адренорецепторів. У дослідженні R. Brion та співавторів (2000) показано, що застосування блокатора бета-адренорецепторів бізопрололу пацієнтам із АГ не призводило до погіршення переносимості фізичного навантаження порівняно з нітредипіном, який є нейтральним щодо впливу на фізичну активність.

Таким чином, лікування пацієнтів із застосуванням БІСОСТАДУ та лізиноприлу сприяло підвищенню толерантності до фізичного навантаження, що відбувалося як за рахунок зниження рівня АТ, так і за рахунок антиішемічного впливу блокатора бета-адренорецепторів.

**Динаміка скарг хворих і частота виникнення побічних реакцій.** Зниження АТ на фоні терапії супроводжувалося покращенням самопочуття пацієнтів, зменшенням суб'єктивних скарг і дискомфортних відчуттів. Динаміка суб'єктивних симптомів у хворих на фоні лікування наведена у табл. 4. Під впливом призначеної терапії спостерігалось достовірне зменшення вираженості головного болю, запаморочення, задишки, нудоти. При цьому достовірно зменшився відсоток пацієнтів із наявністю таких симптомів, як головний біль (з 93,3 до 60%;  $p < 0,005$ ) та задишка (з 83,3 до 50%;  $p < 0,05$ ). Відсоток пацієнтів з іншими скаргами зменшився, але недостовірно (рис. 2).

Рис. 2



Враховуючи те, що усі включені у дослідження пацієнти мали стенокардію напруження і для них важливим було покращення якості життя за рахунок саме припинення чи зменшення кількості приступів, нами окремо простежено динаміку скарг на за грудинний біль (див. табл. 4).

Як і слід було очікувати від блокатора бета-адренорецепторів, достовірно зменшилася кількість нападів стенокардії, їх вираженість і потреба у прийомі нітроглицерину.

Слід підкреслити, що значного погіршення суб'єктивних симптомів хвороби у нашому дослідженні не відмічалось. У 2 (6,7%) пацієнтів виникла ортостатична гіпотензія на фоні прийому першої дози БІСОСТАДУ і 1 (3,3%) почав скаржитися на слабкість у ногах, що супроводжувалося значним зниженням АТ. В 1 (3,3%) хворого

спостерігалось виникнення сонливості більше у вечірні години. Найчастішою побічною реакцією було виникнення брадикардії (ЧСС <50 уд./хв) — у 3 (10%) пацієнтів, що не супроводжувалося погіршенням самопочуття хворих, але потребувало зниження дози препарату з 10 до 5 мг. Загалом частота побічних реакцій становила 23,3%, що збігає з даними літератури — 8,9–39% (Venetos A. et al., 2000). В одному із досліджень частота виникнення побічних реакцій на фоні прийому бізопрололу була нижчою, ніж на фоні прийому атенололу та метопрололу (Верткин А.Л. і соавт., 2002). Більше того, на фоні прийому бізопрололу спостерігалось не погіршення, а навіть покращення деяких параметрів сексуальної функції у чоловіків, які приймали бізопролол.

Додавання лізиноприлу призвело до незначного (26,7%) підвищення частоти виникнення побічних реакцій. В 1 пацієнта виник кашель, що потребувало відміни інгібітора АПФ після 8 тиж лікування.

Таким чином, призначена терапія супроводжувалася достовірною позитивною динамікою суб'єктивних симптомів захворювання і низькою частотою виникнення побічних реакцій.

**Вплив БІСОСТАДУ на лабораторні показники.** Динаміка показників загального та біохімічного аналізів крові представлена в табл. 5.

Як видно з таблиці, середні величини показників, що вивчалися, до лікування у межах вікової норми. Прийом препаратів

Таблиця 4

Симптом	Динаміка клінічних симптомів на фоні лікування	
	Початок	56-й день
Головний біль, балів	2,0±0,3	1,3±0,1*
Запаморочення, балів	2,0±0,1	1,6±0,1*
Галюцинації, балів	—	—
Дерматологічні прояви, балів	—	—
Задишка, балів	2,0±0,2	1,2±0,1*
Ортостатична гіпотензія, балів	1,2±0,1	1,0±0,1
Порушення зору, балів	—	—
Нудота, біль у животі, балів	1,8±0,2	0,7±0,2*
Діарея/запор, балів	0,6±0,1	0,6±0,1
Міастенія, міальгія, балів	1,7±0,3	1,6±0,2
Порушення сну, балів	1,2±0,2	1,0±0,2
Кількість нападів стенокардії, п	2,0±0,3	0,8±0,1*
Виразність стенокардії, балів	2,2±0,1	1,2±0,1*
Кількість пацієнтів із симптомами:		
- вираженого больового нападу, п (%)	10 (33,3)	—*
- помірного больового нападу, п (%)	13 (43,3)	17 (56,7)
- незначного больового нападу, п (%)	7 (23,3)	10 (33,3)
Без болю, п (%)	—	3 (10)
Кількість таблеток нітроглицерину, які пацієнт приймав за добу	3,0±0,05	1,0±0,09

Таблиця 5

Показник	Динаміка показників загального та біохімічного аналізів крові на фоні лікування	
	До лікування	8 тиж
Гемоглобін, г/л	138,7±5,6	140,6±5,4
Еритроцити, ·10 <sup>12</sup> /л	4,2±0,3	4,3±0,3
Лейкоцити, ·10 <sup>9</sup> /л	5,5±0,7	5,9±0,8
Тромбоцити, ·10 <sup>9</sup> /л	215,7±16,3	209,2±15,4
ШОЕ, мм/год	12,2±3,2	9,1±2,9
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,8±0,2	4,6±0,2
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	143,5±3,2	140,2±3,1
Загальний білок, г/л	71,3±4,1	69,2±3,2
Креатинін, мкмоль/л	101,8±12,1	109,9±11,7
Білірубін, мкмоль/л	12,4±3,4	14,2±2,8
АсАТ, од./л/год	36,2±0,5	38,1±0,6
АлАТ, од./л/год	40,1±0,5	37,7±0,6
Глюкоза, ммоль/л	4,9±0,2	5,1±0,2
Загальний холестерин, ммоль/л	5,4±0,4	4,4±0,5
Тригліцериди, ммоль/л	2,0±0,9	1,7±0,6
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	0,9±0,06	1,1±0,08

протягом 1 міс не призвів до суттєвої динаміки жодного з показників загального та біохімічного аналізу крові. Терапія на основі БІСОСТАДУ практично не впливала на показники обміну вуглеводів (глюкоза) і ліпідів (загальний холестерин, холестерин ЛПВЩ і тригліцериди), функціональні показники стану печінки (АлАТ, АсАТ, білірубін, загальний білок) та нирок (креатинін). При цьому слід враховувати, що всі пацієнти приймали статини.

Отже, при 8-тижневому прийомі препарату БІСОСТАД виявився метаболічно нейтральним, як і у дослідженні В. Wang та співавторів (2005), в якому застосування бізопрололу у пацієнтів з АГ та цукровим діабетом не призводило до погіршення обміну глюкози — достовірно не змінився ні рівень HbA1c, ні постпрандіальний рівень глюкози.

Нами не виявлено жодних відхилень у показниках загального аналізу сечі в динаміці.

**Прихильність до лікування.** За даними останніх досліджень 50% пацієнтів з АГ не приймають призначені лікарські засоби правильно (Weir M.R. et al., 2000; Bloom B.S., 2001). Лікарі вимушені робити додаткові обстеження для виявлення причини неефективності терапії у хворих із низькою прихильністю. У пацієнтів із низькою прихильністю вища частота виникнення несприятливих подій, що зумовлює застосування більших ресурсів системи охорони здоров'я. Прихильність хворого до лікування тісно пов'язана з ефективністю призначеної терапії. Так, у дослідженні Р. Gerbino та співавторів (2004) вивчали контроль АТ залежно від прихильності хворого до лікування, яка визначалася за кількістю прийнятих пацієнтом таблеток і кількістю днів, впродовж яких пацієнт приймав призначені лікарські засоби. Виявилось, що серед пацієнтів із високою прихильністю досягнення цільового АТ спостерігалось у 43%, тоді як у пацієнтів з помірною та низькою прихильністю відповідно у 34 та 33%. Основними висновками цього дослідження були: контроль АТ залежить від прихильності хворого до лікування, при високій прихильності зменшується вплив віку, статі та супутніх станів на частоту досягнення цільового АТ: спрощення режиму прийому та зменшення кількості призначених ліків сприяло забезпеченню кращого контролю АТ (Gerbino P. et al., 2004). В іншому дослідженні G.J. Fodor та співавторів (2005) також встановлено тісний зв'язок між прихильністю хворого до терапії та контролем АТ. У дослідженні М. Акраффіонг та М. Лавсон (2004) низька прихильність хворого до лікування асоціювалася із вищим ризиком смерті від інсульту.

Прихильність хворих до лікування визначалася за допомогою обчислення індексу на основі розрахунку кількості виданих таблеток пацієнту (забезпечувався ліками на 2 тиж), кількості повернутих пацієнтом таблеток та кількості днів, що пацієнт мав приймати ліки:

$$\text{Прихильність (\%)} = \frac{\text{Кількість виданих таблеток} - \text{кількість повернутих таблеток}}{\text{Кількість днів, що пацієнт мав приймати ліки}} \cdot 100$$

Прихильність >80% вважалася високою, 60–80% — помірною та <60% — низькою. Визначення проводили тільки для монотерапії БІСОСТАДОМ на етапі 2-й та 4-й тижні лікування.

Виявилось, що більшість пацієнтів — 25 (83,3%) — мали високу прихильність, інші — 5 (16,7%) — помірно, що дещо відрізняється від даних літератури, за якими блокатори бета-адренорецепторів забезпечують прихильність лише 43% (Bloom B.S., 2001). Це можна пояснити, поперше, тим, що у наших пацієнтів не лише АГ, але й ІХС і прийом блокатора бета-адренорецепторів асоціювався із зменшенням вираженості симптомів стенокардії (покращення самопочуття — одна з основних складових високої прихильності). По-друге, режим призначення БІСОСТАДУ був зручним — 1 таблетка 1 раз на добу. По-третє, ліки видавалися пацієнтам безкоштовно, що певною мірою збільшувало вірогідність того, що пацієнти будуть правильно приймати препарат. По-четверте, пацієнти були учасниками дослідження і лікарі були зацікавлені в отриманні результату, а тому жорстко контролювали виконання своїх рекомендацій.

## Висновки

1. На фоні 1-місячної монотерапії препаратом БІСОСТАД офісний САТ та ДАТ достовірно знизився в середньому на 31,4 та 11,2 мм рт. ст. та цільового АТ було досягнуто у 60% хворих. Додавання до терапії лізиноприлу призвело до додаткового зниження САТ/ДАТ з 134,1±2,8/90,1±3,0 до 128,1±2,2/80,1±3,1 мм рт. ст. При комбінації БІСОСТАДУ із лізиноприлом на етапі 8 тиж лікування цільового АТ досягли 80,0% хворих, а рівень ДАТ знизився на >20% у 60% хворих. Під впливом терапії блокатором бета-адренорецепторів БІСОСТАДОМ спостерігалось достовірне зниження ЧСС.

2. Через 8 тиж лікування під впливом терапії на основі БІСОСТАДУ (моно- або в комбінації з лізиноприлом) відбувалось достовірне зниження рівня середньодобового, денного та нічного САТ і ДАТ відповідно на 25,2; 22,9; 28,9 та 14,9; 17,7; 12,9 мм рт. ст. та середньодобової, денної та нічної ЧСС. Цільового рівню середньодобового АТ досягнуто у 19 (63,3%) пацієнтів на 8-му тижні лікування.

3. Позитивний антигіпертензивний вплив терапії на основі БІСОСТАДУ підтверджувався достовірним та значним зниженням Ін.Час. для САТ та ДАТ та достовірним зменшенням варіабельності денного та нічного САТ, величини і швидкості ранкового підйому САТ.

4. На фоні призначеного лікування на основі препарату БІСОСТАД спостерігалось покращення показників ВЕМ: достовірно знизився рівень АТ та ЧСС на висоті навантаження, значно зросла величина порогового навантаження та загальна тривалість навантаження, відбувалось більш раннє відновлення АТ під час реституції. Крім того, спостерігалось достовірне збільшення загального часу до виникнення депресії сегмента ST, що свідчило про антиішемічну дію призначеної терапії.

5. Лікування на основі препарату БІСОСТАД у пацієнтів з АГ та ІХС супроводжувалось покращенням самопочуття: зменшилася частка хворих із наявністю таких симптомів, як головний біль (з 93,3 до 60%;  $p < 0,005$ ) та задишка (з 83,3 до 50%;  $p < 0,05$ ), зменшилася вираженість головного болю, запаморочення, задишки, нудоти та достовірно зменшилася кількість нападів стенокардії, їх вираженість і потреба хворих у прийомі нітрогліцерину.

6. Терапія на основі БІСОСТАДУ характеризувалась низькою частотою виникнення побічних реакцій (23,3% при монотерапії та 26,7% при комбінації із лізиноприлом) та була метаболічно нейтральною.

7. Однократне застосування БІСОСТАДУ забезпечувало високу прихильність хворих до лікування — у 83,3% з них висока, у 16,7% помірна в кінці дослідження.

Таким чином, отримані результати дослідження свідчать про те, що БІСОСТАД — ефективний антигіпертензивний препарат з вираженою антиішемічною дією, який добре переноситься та забезпечує високу прихильність до лікування у пацієнтів з АГ в поєднанні з ІХС.

## Література

**Вертин А.Л., Лоран О.Б., Тополянский А.В. и др.** (2002) Клиническая эффективность и влияние бета-адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных с артериальной гипертензией. Кардиология, 42(9): 39–42.

**Горбась І.М.** (2007) Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень. Укр. кардіол. журн., 2: 21–26.

**Свищенко Е.П., Коваленко В.Н.** (2003) Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии. Либідь, Киев, 504 с.

**Свищенко Е.П., Багрий А.Е., Єна Л.М. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів** (2008) Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-те вид., виправ. і доп. ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», Київ, 55 с. (<http://www.ukrcardio.org/UserFiles/File/Recommendations-UAKHypertenzija.pdf>).

**Сіренко Ю.М.** (2002) Артеріальна гіпертензія 2002 (посібник для лікарів). МОПІОН, Київ, 204 с.

**Akpaifong M., Lawson M.** (2004) Noncompliance to antihypertensive drug therapy: a risk factor in stroke-associated death in minority populations. J. Hypertens., 17: 68.

**Bangalore S., Wild D., Parkar S. et al.** (2008) Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol., 52(13): 1062–1072.

**Benetos A., Consoli S., Safavian A. et al.** (2000) Efficacy, safety, and effects on quality of life of bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine in elderly patients with systolic hypertension. Am. Heart J., 140(4): E11.

**Bloom B.S.** (2001) Daily regimen and compliance with treatment. BMJ, 323(7314): 647.

**Brian R., Carré F., Verdier J.C. et al.** (2000) Comparative effects of bisoprolol and nitrendipine on exercise capacity in hypertensive patients with regular physical activity. J. Cardiovasc. Pharmacol., 35(1): 78–83.

**Zuriga I., Riecanaky I., Bodnar J. et al. for The NEBIS Investigators; NEBIS Investigators Group** (2003) Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hyperten-



sion: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 17(3): 257–263.

**Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al.** (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. Heart J.*, 29(19): 2388–2442 (<http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/full/29/19/2388>).

**Erdmann E., Lechat P., Verkenne P., Wiemann H.** (2001) Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 3(4): 469–479.

**Everly M.J., Heaton P.C., Cluxton R.J. Jr.** (2004) Beta-blocker underuse in secondary prevention of myocardial infarction. *Ann. Pharmacother.*, 38(2): 286–293.

**Fodor G.J., Kotrec M., Bacskai K. et al.** (2005) Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international central-European study. *J. Hypertens.*, 23(6): 1261–1266.

**Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al.** (2006) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 27(11): 1341–1381 (<http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/full/27/11/1341>) [Прим. ред.: с полным текстом руководства можно ознакомиться на сайте Европейского кардиологического общества (<http://www.escardio.org>)].

**Gerbino P., Bramley T., Nightengale B. et al.** (2004) Effect of medication compliance with antihypertensive therapy on blood pressure control. *Am. J. Hypertens.*, 17: 222A.

**Hiltunen T.P., Suonsyrjä T., Hannila-Handelberg T. et al.** (2007) Predictors of antihypertensive drug responses: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs (The GENRES Study). *Am. J. Hypertens.*, 20(3): 311–318.

**Izzo J., Sica D., Black H.** (2007) Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure — Basic Science, Population Science, and Clinical Management. Fourth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 640 p.

**Kario K.** (2004) Clinician's Manual on Early Morning Risk Management in Hypertension. Science press, London, 80 p.

**López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. et al.** (2004) Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 25(15): 1341–1362 (<http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/full/25/15/1341>).

**Mancia G.** (2009) Prevention of risk factors: beta-blockade and hypertension. *Eur. Heart J. Suppl.*, 11: A3–A8.

**Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.** (2007) 2007 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.*, 25(6): 1105–1187 [Прим. ред.: с полным текстом руководства можно ознакомиться на сайте Европейского кардиологического общества (<http://www.escardio.org>)].

**Neal D.A., Brown M.J., Wilkinson I.B. et al.** (2004) Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. *Transplantation*, 77(5): 748–750.

**Panjrath G.S., Messerli F.H.** (2006) Beta-blockers for primary prevention in hypertension: era bygone? *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 49(2): 76–87.

**Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al.** (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the Euro-

pean Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.*, 28(1): 88–136 (<http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/full/28/1/88>) [Прим. ред.: с полным текстом руководства можно ознакомиться на сайте Европейского кардиологического общества (<http://www.escardio.org>)].

**Wang B., Song W.H., Liu G.Z.; Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol** (2005) The effect long-term administration of a selective beta 1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 44(7): 503–505.

**Weir M.R., Maibach E.W., Bakris G.L. et al.** (2000) Implications of a health lifestyle and medication analysis for improving hypertension control. *Arch. Intern. Med.*, 160(4): 481–490.

**White W.** (2000) Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. Humana Press, New Jersey, 308 p.

**White W.B.** (2007) Clinical assessment of early morning blood pressure in patients with hypertension. *Prev. Cardiol.*, 10(4): 210–214.

## Опыт применения препарата Бисостад у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

**А.Д. Радченко, Ю.Н. Сиренко, И.М. Марцовенко**

**Резюме.** Цель исследования — оценка клинической эффективности и переносимости препарата БИСОСТАД (производства компании «STADA», Германия) в лечении больных с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1-й и 2-й степени в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). В 2-месячное исследование включили 30 пациентов с мягкой и умеренной АГ и ИБС, которым в начале и конце исследования проведены: офисное измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), суточное мониторирование АД, велоэргометрия (ВЭМ), биохимическое и общеклиническое исследование крови. Монотерапию БИСОСТАДОМ назначали на протяжении 1 мес и, если не достигался целевой уровень АД, к лечению добавляли лизиноприл в течение 1 мес. На фоне однемесячной монотерапии БИСОСТАДОМ офисное АД (систолическое — САД и диастолическое — ДАД) достоверно снизилось (в среднем на 31,4 и 11,2 мм рт. ст.), целевой АД был достигнут у 60% больных. При комбинации БИСОСТАДА с лизиноприлом на этапе 8 нед лечения целевой АД достигли у 80,0% больных, а уровень ДАД снизился на >20% у 60% больных. Под влиянием терапии блокатором бета-адренорецепторов БИСОСТАДОМ наблюдалось достоверное снижение ЧСС. Через 8 нед лечения под влиянием терапии на основе БИСОСТАДА происходило достоверное снижение уровня среднесуточного, дневного и ночного САД и ДАД соответственно на 25,2; 22,9; 28,9 и 14,9; 17,7; 12,9 мм рт. ст. и среднесуточной, дневной и ночной ЧСС. Целевой уровень среднесуточного АД был достигнут у 19 (63,3%)

пациентов на 8-й неделе лечения. Положительное антигипертензивное влияние терапии на основе БИСОСТАДА подтверждалось достоверным и значительным снижением индекса нагрузки временем для САД и ДАД и достоверным уменьшением вариабельности дневного и ночного САД, величины и скорости утреннего подъема САД. На фоне назначенного лечения на основе препарата БИСОСТАД наблюдалось улучшение показателя ВЭМ: достоверно снизился уровень АД и ЧСС на высоте нагрузки, значительно возросла величина пороговой нагрузки и общая продолжительность нагрузки, происходило более раннее восстановление АД во время реституции. Кроме того, наблюдалось достоверное увеличение общего времени до возникновения депрессии сегмента ST, что свидетельствовало об антиишемическом действии назначенной терапии. Лечение на основе препарата БИСОСТАД пациентов с АГ и ИБС сопровождалось улучшением самочувствия: уменьшилась доля больных с наличием таких симптомов, как головная боль (с 93,3 до 60%;  $p < 0,005$ ) и одышка (с 83,3 до 50%;  $p < 0,05$ ), уменьшилась выраженность головной боли, головокружения, одышки, тошноты и достоверно уменьшилось количество приступов стенокардии, их выраженность и потребность больных в приеме нитроглицерина. Частота возникновения побочных реакций была низкой — 23,3% при монотерапии и 26,7% — при комбинации с лизиноприлом. Однократное назначение БИСОСТАДА обеспечивало высокую приверженность больных лечению — у 83,3% больных она была высокой, у 16,7% — умеренной в конце исследования. Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что БИСОСТАД — эффективный антигипертензивный препарат с выраженным антиишемическим действием, который хорошо переносится и обеспечивает высокую приверженность к лечению пациентов с АГ в сочетании с ИБС.

**Ключевые слова:** бисопролол, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

## Experience of Bisostad application in patients with arterial hypertension and coronary heart disease

**G.D. Radchenko, Yu.M. Sirenko, I.M. Martsovenko**

**Summary.** The aim of study was to evaluate the effectiveness and tolerance of BISOSTAD (bisoprolol) in patients with arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD). There were 30 patients with mild to moderate AH and CHD included in study. The office and ambulatory blood pressure and heart rate measurements, bicycle exercise test, biochemical blood analyses were done before and at the end of study. BISOSTAD was administered as monotherapy during 1 month. Then, if target blood pressure (BP) was not

been achieved, lisinopril was added for next month. Monotherapy by BISOSTAD led to decreasing of the office systolic (SBP) and diastolic (DBP) BP on 31.4 and 11.2 mmHg respectively. Target office BP was achieved in 60% of patients. Adding of the lisinopril helped to achieved the target BP in 80,0% of patients. Office and ambulatory heart rate decreased significantly at the end of study. 24-hour, daytime and night time SBP/DBP decreased significantly on 25.2, 22.9, 28.9/14.9, 17.7, 12.9 mmHg. Target 24-hour BP was achieved in 63.3% of patients. We

noted significant decreasing of the time load of BP and variability of the daytime and night SBP, SBP morning surge. Bicycle exercise patterns improved significantly: maximal BP diminished during exercise and at the rest, the maximal exercise load and time of load significantly increased, the time to ischemic changes decreased. BISOSTAD treatment improved the patient's well-being. Adverse effects were registered in 23.3% on monotherapy and in 26.7% on combination therapy (bisoprolol + lisinopril). Therapy on base of BISOSTAD was characterized by good

compliance: 83.3% of patient had high compliance and 16.7% — moderate.

**Key words:** bisoprolol, arterial hypertension, coronary heart disease.

□

#### Адреса для листування:

Сіренко Юрій Миколайович  
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5  
ННЦ «Інститут кардіології  
ім. М.Д. Стражеска» АМН України, відділ  
симптоматичних артеріальних гіпертензій

## Реферативна інформація

### FDA пропонує керівництво щодо подання інформації про ризики застосування лікарських засобів

По матеріалам [www.fda.gov](http://www.fda.gov); [www.forexpros.com](http://www.forexpros.com)

Відповідно на запитання про те, чи фармацевтичні виробники звертаються до різних медіа-каналів, щоб зменшити значущість інформації про ризики застосування лікарських засобів в рекламі, 27 травня Управлінням по контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) обнародовано проєкт відповідального керівництва. Керівництво повинне регламентувати подібні питання при проведенні в друкованих СМІ, на радіо та телебаченні рекламних кампаній, розрахованих на споживачів та лікарів.

Так, наприклад, в проєкті керівництва FDA пропонує регламентувати темп мовлення диктора. Управління попереджає, що якщо інформація про ризики, яку зачитує диктор, буде складною для сприйняття, тому що буде представлена в більш швидкому темпі, ніж інформація про вигоди застосування продукту, то ця частина (о ризиках) не буде адекватно сприйнята пацієнтами або лікарями. В керівних принципах FDA, які мають рекомендаційний характер, також зазначається, що часта зміна ракурсів сцен дійства може обманливо знизити сприйняття споживачем інформації про ризики застосування продукту, тому що частіше відволікає його. В FDA заявляють, що в цілому рецензенти управління, які оцінюють рекламу, будуть звертати більше уваги на загальне враження, яке складається при її прослуховуванні або перегляді, і передається всіма її елементами (голосом, темпом мовлення, візуальною картинкою).

Коментуючи проєкт керівництва FDA, старший віцепрезидент Асоціації дослідників та виробників фармацевтичної продукції США (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) Кен Джонсон (Ken Johnson) зазначив, що компанія — член асоціації підтримує таку ініціативу і пропонує, щоб інформація про ризики застосування була чіткою та зрозумілою, не відволікаючи увагу на другорядні деталі. Він підкреслює, що фармацевтичні компанії повинні дотримуватися принципу прозорості та збалансованих рекламних матеріалів.

### FDA підтверджує сприятливий профіль безпеки ривароксабану

По матеріалам [www.news.bayer.com](http://www.news.bayer.com) і прес-служби

«Еженедельника АПТЕКА» ([www.apteka.ua](http://www.apteka.ua))

19 березня консультативний комітет Управління по контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) провів засідання з огляду на заяву про ривароксабан, розроблений «Bayer HealthCare» спільно з «Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.» і відомий під торговельною назвою Xarelto®/Ксарелто®.

Ривароксабан — пероральний антикоагулянт, який застосовують для профілактики тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легочної артерії у пацієнтів, які перенесли операцію по за-

мене тазобедренного або колінного суглава. Члени консультативного комітету проголосували в сутоїсненні 15:2 за те, що представлені клінічні дані свідчать про сприятливий профіль безпеки препарату.

«...Научне обговорення було дуже продуктивним, і ми раді, що консультативний комітет визнав переконливими факти, які підтверджують сприятливий профіль безпеки ривароксабану», — зазначили в «Bayer HealthCare».

Дані, представлені на засіданні консультативного комітету, включали результати програми клінічних досліджень RECORD, в яких порівнювали ефективність перорального прийому ривароксабану з парентеральним застосуванням еноксапарину для профілактики тромбоемболії у пацієнтів, які перенесли операцію по повній заміні тазобедренного (RECORD 1 і 2) або колінного (RECORD 3 і 4) суглава. В дослідженнях RECORD 1, 2 і 3 порівнювали застосування ривароксабану в щоденній дозуванні 10 мг та еноксапарину в щоденній дозуванні 40 мг. В RECORD 4 порівнювали застосування ривароксабану (щоденна дозування 10 мг) з одобреним в США режимом дозування еноксапарину при операціях по протезуванню колінного суглава (по 30 мг 2 рази в добу).

Як зазначають дослідники, дані RECORD підтверджують більш виражене зменшення відносного ризику венозної тромбоемболії при застосуванні ривароксабану порівняно з еноксапаринем після операцій по повній заміні тазобедренного або колінного суглава.

В грудні 2008 г. препарат Ксарелто® одобрено в Україні.

### Застосування інгібіторів протонного насоса зменшує ефективність Plavix

По матеріалам [medco.mediaroom.com](http://medco.mediaroom.com); [www.statesman.com](http://www.statesman.com);

[www.marketwatch.com](http://www.marketwatch.com)

Як свідчать результати одного з досліджень, поєднане застосування інгібіторів протонного насоса та антикоагулянта Plavix/Плавикс (клопидогрел, «Bristol-Myers Squibb»/«sanofi-aventis») на 50% підвищує ризик госпіталізації внаслідок виникнення кардіоваскулярної патології у пацієнтів, які пройшли процедуру стентування (імплантації спеціальних розширювачів судин). В ході цього дослідження вивчали застосування таких інгібіторів протонного насоса, як Nexium (езомепразол, «AstraZeneca», Prilosec (омепразол, «AstraZeneca»), Protonix (пантопразол, «Wyeth») і Prevacid (лансопразол, «Takeda»). Результати дослідження були представлені на зустрічі Общества серцево-судинної ангіографії та хірургії (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions).

Цей аналіз є частиною масштабного дослідження Plavix, в якому 6800 пацієнтів застосовували цей препарат з інгібіторами протонного насоса, в той час як 9800 учасників — тільки Plavix.

Таким чином, інгібітори протонного насоса самі по собі не підвищують ризик виникнення кардіоваскулярної патології; однак поєднане застосування інгібіторів протонного насоса та клопидогрела зменшує ефективність останнього.