



Актуальные вопросы лечения пациентов с артериальной гипертонией высокого риска: роль новой фиксированной комбинации Эквамер

Д.В. Небиеридзе

Адрес для переписки: Давид Васильевич Небиеридзе, dneberidze@gnicpm.ru

Обзор посвящен уникальной тройной фиксированной комбинации Эквамер® – амлодипина, лизиноприла и розувастатина. Фиксированная комбинация объединяет в себе препараты, обладающие серьезной доказательной базой не только в отношении антигипертензивного и липидснижающего эффекта, но и в отношении органопротективных свойств, что в конечном итоге способствует существенному снижению сердечно-сосудистого риска. Сочетание антигипертензивных и гиполипидемического препаратов в одной капсуле, несомненно, приведет к увеличению приверженности пациентов гипотензивной и гиполипидемической терапии.

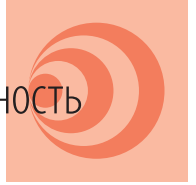
Ключевые слова: фиксированная комбинация, Эквамер, артериальная гипертония, приверженность терапии, сердечно-сосудистый риск

Артериальная гипертония (АГ) – один из самых значимых факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Именно поэтому своевременное выявление

и адекватное ведение пациентов с АГ играют ключевую роль в снижении смертности от ССЗ. В этой связи практический интерес представляют пациенты с АГ высокого риска. Согласно совре-

менным рекомендациям, к данной категории относятся лица с тремя ФР или субклиническими поражениями органов-мишеней [1]. Принципиально важно, что у названной категории пациентов неосложненная АГ, поскольку отсутствуют сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и есть перспектива лечения. Вместе с тем для выявления пациентов высокого риска необходима качественная диагностика. Следует учитывать не только, например, собственно факт АГ, но также сопутствующие ФР и поражение органов-мишеней. От полноты информации зависят корректное определение группы риска АГ и выбор адекватной тактики ведения пациента.

Как показывают результаты исследований, у больных АГ часто имеют место сопутствующие ФР и поражение органов-мишеней. По данным российских эпидемиологических исследований, у пациентов с АГ, как правило, несколько



ФР, в частности гиперхолестеринемия, курение и ожирение [2, 3]. Распространенность названных ФР среди больных АГ остается высокой. По данным национального регистра, ее показатель в 2012 г. составлял 76,5% для мужчин и 60,1% для женщин [4, 5]. Это лишний раз подтверждает необходимость своевременного выявления таких пациентов и назначения им на основании современных рекомендаций терапии, направленной на достижение контроля соответствующих показателей. Особое значение придается выявлению поражения органов-мишеней – сосудов, сердца, почек, а также их субклиническому проявлению. Следует отметить, что в рекомендациях подчеркивается значимость субклинического поражения органов-мишеней как промежуточной стадии континуума сосудистого заболевания и детерминанты общего сердечно-сосудистого риска. Однако согласно национальному регистру, большинство пациентов с АГ не обследуются на предмет выявления сопутствующих ФР и поражения органов-мишеней [4, 5]. В результате реальный риск недооценивается и пациенты высокого риска, требующие немедленного интенсивного медикаментозного вмешательства, не получают его. Вместе с тем, по данным С.А. Бойцова и соавт., даже у пациентов низкого и среднего риска (по шкале SCORE) при ультразвуковом исследовании сонных артерий в 59% случаев выявляется субклинический атеросклероз [6]. Кроме того, у большинства пациентов с АГ в сочетании с ожирением и нарушением липидного обмена без клинических проявлений атеросклероза и сахарного диабета обнаруживается одно из трех поражений органов-мишеней: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурия (МАУ), субклинический атеросклероз сонных артерий [7]. У пациентов, впервые обратившихся к врачу с устойчивой АГ, отмечается несколько ФР (от одного до восьми). Наиболее распространенными считаются дислипидемия, курение и ожирение,

а также субклиническое поражение органов-мишеней, такое как ГЛЖ, и атеросклеротическое поражение сонных артерий [8]. Большинство больных имеют три и более стратификационных ФР и поражений органов-мишеней, что позволяет отнести их к группе высокого риска. Обращает на себя внимание высокая распространенность субклинического поражения органов-мишеней среди пациентов низкого и умеренного риска ССЗ по шкале SCORE. Эта шкала, широко используемая российскими врачами первичного звена в практической работе, не учитывает наличие таких бессимптомно протекающих маркеров субклинического поражения органов-мишеней, как ГЛЖ, наличие атеросклеротических бляшек сонных артерий, МАУ. Как следствие – недооценка реального риска развития сердечно-сосудистых осложнений, неадекватность стратегии ведения пациентов, недостижение целевых уровней артериального давления (АД), отсутствие липидснижающей терапии, неэффективность профилактики ССЗ и их осложнений. Сказанное означает, что шкалу SCORE целесообразно применять для предварительной оценки. Последующая оценка риска предполагает использование метода стратификации, основанного на Фремингемской модели, после дополнительного обследования. Особое внимание должно быть уделено пациентам с низким и умеренным риском. Между тем приходится констатировать, что в амбулаторной практике врачи первичного звена в силу загруженности и принятых стандартов обязательного медицинского страхования не проводят полное обследование пациентов, впервые обратившихся к специалисту по поводу устойчивого повышенного АД. Таким образом, одной из важнейших задач диагностики АГ и адекватного последующего ведения пациентов является проведение всестороннего обследования. Это позволяет своевременно выявлять поражение органов-мишеней и правильно оценивать суммар-

ный сердечно-сосудистый риск. То есть при полноценном обследовании количество пациентов высокого риска, требующих интенсивного медикаментозного вмешательства – назначения комбинированной гипотензивной терапии на старте лечения, окажется значительно больше. Комбинированная антигипертензивная терапия позволяет эффективнее контролировать уровень АД, а также предупреждать развитие ССЗ у больных с повышенным уровнем АД. Среди комбинаций антигипертензивных препаратов наилучший эффект достигается при одновременном использовании препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), и антагонистов кальция. Преимущество фиксированной комбинации:

- ✓ рациональное фармакодинамическое действие (используются самые эффективные сочетания);
- ✓ оптимальный органопротективный эффект и уменьшение риска осложнений;
- ✓ сокращение количества принимаемых таблеток;
- ✓ повышение приверженности пациентов выполнению врачебных рекомендаций по длительному приему за счет снижения лекарственной нагрузки и повышения удовлетворенности лечением;
- ✓ более низкая стоимость готовой комбинации по сравнению с таковой отдельных препаратов.

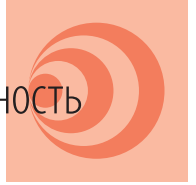
В клинической практике широко используется фиксированная комбинация антагониста кальция амлодипина и ингибитора АПФ лизиноприла (препарат Экватор®, компания «Гедеон Рихтер»). Препарат хорошо себя зарекомендовал. Оценке его эффективности и безопасности был посвящен ряд крупных клинических исследований с участием свыше 15 000 пациентов с АГ [9, 10]. Использование фиксированной комбинации значительно повышает приверженность терапии, которая, по данным ряда исследований, у больных АГ существенно снижена [11, 12].



Проблема заключается в том, что пациенты высокого риска в отсутствие клинических проявлений не мотивированы на лечение (факторы риска не болят). Ситуация осложняется и тем, что нередко пациентам высокого риска из-за сопутствующих нарушений липидного обмена требуется назначение статинов. Если на фоне повышенного давления пациенты вынуждены принимать антигипертензивные препараты, то на прием липидснижающей терапии они не мотивированы, поскольку увеличения липидных показателей не ощущают. Настоящим прорывом в лечении таких пациентов стало создание тройной фиксированной комбинации, единственной в настоящее время зарегистрированной в РФ, препарата Эквамер® (компания «Гедеон Рихтер») – амлодипина, лизиноприла и розувастатина. Сочетание антигипертензивных и гиполипидемических препаратов в одной капсуле, несомненно, способствует увеличению приверженности пациентов гиполипидемической терапии. Наличие нескольких вариантов дозировок препарата Эквамер® (5 + 10 + 10 мг, 5 + 10 + 20 мг, 10 + 20 + 10 мг, 10 + 20 + 20 мг) и возможность принимать одну капсулу один раз в день безусловно является преимуществом препарата, позволяет гибко дозировать препарат в зависимости от индивидуальных потребностей пациентов и значительно повышает приверженность терапии, особенно гиполипидемической. Важно и то, что в фиксированной комбинации Эквамер® объединены препараты, имеющие серьезную доказательную базу не только в отношении антигипертензивного и липидснижающего эффекта, но и в отношении органопротективных свойств. Это в конечном итоге позволяет существенно снизить сердечно-сосудистый риск. Рассмотрим наиболее значимые исследования, посвященные оценке компонентов комбинированного препарата Эквамер®. Благоприятное влияние амлодипина на прогноз продемонстрировано в исследовании ASCOT-BPLA. Ис-

следователи сравнивали влияние двух стратегий лечения на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у 19 257 пациентов с АГ и тремя и более ФР. Пациенты первой группы получали амлодипин 5–10 мг/сут, к которому при необходимости добавлялся периндоприл 4–8 мг/сут (терапия, основанная на амлодипине; n = 9639). Пациентам второй группы назначали ателолол 50–100 мг/сут, к которому при необходимости добавляли тиазидный диуретик бендрофлуметиазид 1,25–2,5 мг/сут (терапия, основанная на ателололе; n = 9618). При одинаковом количестве первичных конечных точек терапия, основанная на амлодипине, достоверно снижала частоту фатальных и нефатальных инсультов, общих сердечно-сосудистых исходов или процедур реваскуляризации, общей смертности и развития новых случаев сахарного диабета и почечной недостаточности [13]. Преимущество амлодипина заключается в том, что он оказывает антиатеросклеротический эффект. В исследовании PREVENT амлодипин назначали пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС). В течение трех лет исследователи оценивали его влияние на течение атеросклероза коронарных и сонных артерий. При сравнении с плацебо амлодипин достоверно уменьшал толщину комплекса «интима – медиа» сонных артерий, частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и необходимости оперативных вмешательств на коронарных артериях [14]. В исследовании CAMELOT 1991 пациент с хронической ИБС в отсутствие сопутствующей АГ и ангиографически подтвержденными стенозами в коронарных артериях на фоне современной терапии (большинство получали ацетилсалициловую кислоту, бета-адреноблокаторы и статины) дополнительно получали либо амлодипин 5–10 мг/сут, либо эналаприл 10–20 мг/сут, либо плацебо. Через два года наблюдения в группе амлодипина в отличие от группы плацебо не зафиксировано прогрессирующее атеросклероза.

В группе эналаприла имела место тенденция к прогрессирующему атеросклерозу [15]. При этом прогрессирующее оценивалось с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования. Исследование CAMELOT имеет практическое значение для выбора рациональной тактики лечения больных хронической ИБС. Его результаты свидетельствуют о том, что добавление амлодипина к стандартной терапии ИБС может быть таким же обоснованным и логичным, как и добавление ингибиторов АПФ на основании результатов исследований HOPE и EUROPA. Вернемся к исследованию ASCOT-LLA, точнее к липидной ветви исследования ASCOT. Из 19 257 пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, рандомизированных в группы амлодипина или ателолола, 10 305 больных с уровнем общего холестерина натощак не выше 6,5 ммоль/л (250 мг/дл), не получавших исходно статины или фибраты, дополнительно были рандомизированы в группы аторвастатина (10 мг/сут) или плацебо [16]. Несмотря на то что в обеих группах гипотензивной терапии АД снижалось одинаково, аторвастатин уменьшал риск на 53% в группе амлодипина ($p < 0,0001$) и лишь на 16% в группе ателолола (статистически недостоверно). Такие различия можно объяснить дополнительным антиатерогенным эффектом амлодипина. Среди ингибиторов АПФ лизиноприл первый препарат с карбоксильной группой. Этим обусловлены его более длительное действие и лучшая переносимость. Преимуществом препарата является то, что он полностью выводится почками и не метаболизируется в печени. Поэтому при поражении печени нет необходимости корректировать дозу препарата. Лизиноприл положительно влияет на прогноз и риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ. В исследовании ALLHAT лизиноприл эффективно предотвращал инсульты, госпитализации по по-



воду стенокардии и ухудшение течения сердечной недостаточности [17]. Лизиноприл существенно превосходил амлодипин в отношении профилактики декомпенсации сердечной недостаточности и в максимальной степени по сравнению с другими режимами терапии снижал риск развития сахарного диабета (СД) и повышения уровня глюкозы.

Органопротективный эффект лизиноприла продемонстрирован как минимум в двух крупных клинических исследованиях. Причем данный эффект подтвержден у пациентов с СД 1-го и 2-го типов.

В многоцентровом двухлетнем плацебоконтролируемом исследовании EUCLID (EUrodiab Controlled trial of Lisinopril in insulin-dependent Diabetes) изучали влияние раннего назначения лизиноприла на прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у 530 больных СД 1-го типа с нормоальбуминурией (85% пациентов) и МАУ (15%) на фоне нормального АД [18]. Уровень МАУ в группе лизиноприла после окончания наблюдения был на 18,8% ниже, чем в группе плацебо. Максимальный эффект зафиксирован у пациентов с нефропатией на момент включения в исследование (при исходной нормоальбуминурии снижение экскреции альбумина с мочой по сравнению с плацебо составило 12,7% (1,0 мкг/мин), а у пациентов с исходной МАУ – 49,7% (34,2 мкг/мин)). Как показали результаты, нефропротективный

эффект лизиноприла не связан со степенью снижения АД.

В исследовании BRILLIANT (Blood pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril and Nifedipine Trial) лизиноприл достоверно уменьшал экскрецию альбумина с мочой на 40% у больных СД 2-го типа (на 8% при использовании нифедипина ретард). В исследовании GISSI-3 показано благоприятное влияние лизиноприла на смертность. Лизиноприл назначали в первые сутки развития острого инфаркта миокарда. В исследовании участвовало 19 394 пациента. Из них 2790 с сопутствующим СД 2-го типа. Время наблюдения – пять лет. Данные продемонстрировали достоверное снижение риска смертности в первые шесть недель от начала заболевания на 11% [19].

Что касается компонента препарата Эквамер® розувастатина, на сегодняшний день он обладает самым выраженным липидснижающим действием среди статинов с доказанной эффективностью и безопасностью [20, 21].

Более того, в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) продемонстрирована эффективность розувастатина в снижении сердечно-сосудистого риска [22]. В этом уникальном исследовании изучали эффективность розувастатина при первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у пациентов с низким уровнем риска раз-

вития осложнений (практически здоровые лица без основных ФР, с нормальным уровнем липопротеинов низкой плотности, то есть формально не имевшие показаний для терапии статинами), но с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка. Розувастатин 20 мг/сут на 47% снижал частоту развития инфаркта миокарда, инсульта, внезапной кардиальной смерти и на 20% общую смертность. Согласно проведенным расчетам, чтобы избежать указанных событий, необходимо в течение пяти лет пролечить розувастатином всего 25 пациентов из группы низкого риска.

Таким образом, с учетом серьезной доказательной базы всех компонентов уникальной фиксированной комбинации Эквамер® препарат в различных дозах может быть использован у пациентов разных групп. Прежде всего он показан больным АГ высокого риска. При этом можно рассчитывать не только на адекватный гипотензивный и липидснижающий эффект, но и на выраженную органопротекцию (нефро-, кардио-, вазопротекцию), что очень важно для максимального снижения сердечно-сосудистого риска. Препарат может быть использован и у пациентов очень высокого риска, например с сопутствующей ИБС, СД, для улучшения прогноза. И самое главное: Эквамер® призван обеспечить высокую приверженность лечению, что особенно важно для пациентов, получающих липидснижающую терапию. ☺

Литература

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации // Кардиологический вестник. 2015. Т. X. № 1. С. 3–30.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Колтунов И.Е., Калинина А.М. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. Т. 9. № 6. С. 4–9.
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2014. Т. 54. № 10. С. 4–12.
4. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Гриднев В.И. и др. Контроль артериального давления у больных гипертензией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 3. С. 4–11.
5. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Результаты реализации программы по борьбе с артериальной гипертензией в России в 2002–2012 годах // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 1. С. 4–10.
6. Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карнов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 3. С. 82–86.
7. Жернакова Ю.В., Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Риск поражения органов-мишеней у больных артериальной ги-



- пертонией с разным числом компонентов метаболического синдрома // Системные гипертензии. 2014. Т. 11. № 1. С. 40–44.
8. *Небиеридзе Д.В., Камышова Т.В., Сарычева А.А.* Оценка частоты поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией, впервые обратившихся на амбулаторный прием к врачу // Фарматека. 2016. № 9 (322). С. 43–47.
 9. *Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледеяева А.А. и др.* Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12. № 2. С. 25–29.
 10. *Остроумова О.Д., Первичко Е.И.* Влияние фиксированной комбинации Экватор на уровень артериального давления и когнитивные функции у пожилых больных с артериальной гипертензией // Системные гипертензии. 2013. Т. 10. № 1. С. 76–79.
 11. *Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 28. P. 2159–2219.
 12. *Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R.* Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis // Hypertension. 2010. Vol. 55. № 2. P. 399–407.
 13. *Dahlöf 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. Vol. 366. № 9489. P. 895–906.
 14. *Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al.* Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // Circulation. 2000. Vol. 102. № 13. P. 1503–1510.
 15. *Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al.* Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // JAMA. 2004. Vol. 292. № 18. P. 2217–2225.
 16. *Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multi-centre randomised controlled trial // Drugs. 2004. Vol. 64. Suppl. 2. P. 43–60.
 17. *ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.* Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. 2002. Vol. 288. № 23. P. 2981–2997.
 18. *Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. et al.* Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // Lancet. 1998. Vol. 351. № 9095. P. 28–31.
 19. *Pedrazzini G., Santoro E., Latini R. et al.* Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial // Am. Heart J. 2008. Vol. 155. № 2. P. 388–394.
 20. *Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al.* Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial) // Am. J. Cardiol. 2003. Vol. 92. № 2. P. 152–160.
 21. *Crouse J.R., Raichlen J.S., Riley W.A. et al.* Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial // JAMA. 2007. Vol. 297. № 12. P. 1344–1353.
 22. *Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 21. P. 2195–2207.

Topical Issues in Treatment of Patients with High-Risk Arterial Hypertension: a Role of Novel Fixed Dose Combination Ekvamer

D.V. Nebieridze

State Research Center for Preventive Medicine

Contact person: David Vasilyevich Nebieridze, dneberidze@gnicpm.ru

Current review is aimed at discussing a unique triple fixed dose combination Ekvamer containing amlodipine, lisinopril and rosuvastatin. It consists of the drugs having a high-quality evidence base regarding not only anti-hypertension and lipid-lowering effects, but also organ-protective properties eventually contributing to more marked decrease of cardiovascular risk. A combination of anti-hypertension and hypolipidemic drugs in one preparation, will undoubtedly result in higher compliance to hypotensive and hypolipidemic therapy.

Key words: fixed dose combination, Ekvamer, arterial hypertension, compliance, cardiovascular risk