

Агеев Ф. Т., Бланкова З. Н., Самсонова Н. С.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ,
121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

ЭФФЕКТ ПЕРЕВОДА ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ С ОБЫЧНОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕРАПИЮ ТРОЙНОЙ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ С РОЗУВАСТАТИНОМ: ИССЛЕДОВАНИЕ «АЛРОЗА»

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, фиксированная комбинация, ХС липопротеидов низкой плотности, центральное АД, скорость пульсовой волны

Ссылка для цитирования: Агеев Ф. Т., Бланкова З. Н., Самсонова Н. С. Эффект перевода пациентов с Артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском с обычной гипотензивной терапии на терапию тройной фиксированной комбинацией с РОЗУВАСТАТИНОМ: исследование «АЛРОЗА». Кардиология. 2018;58(3):46–54

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Недостаточное влияние рекомендованной кардиологами терапии на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ даже при эффективном снижении АД зачастую обусловлено сохранением у них высокого уровня ХС крови и параметров артериальной жесткости. Среди эффективных способов достижения целевых установок терапии у такой категории больных рассматривается перевод на прием фиксированной комбинации (ФК) 2 гипотензивных препаратов и 1 статина. **Цель.** Оценка эффективности перевода пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и высоким риском ССО с принимаемой ими гипотензивной терапии на ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в отношении динамики липидного спектра крови, уровня АД и эластических свойств артерий. **Материалы и методы.** 113 больным гипертонической болезнью с атеросклерозом брахиоцефальных артерий, принимающим гипотензивную терапию и частично терапию статинами, оценены исходно и через 12 месяцев приема ФК амлодипина + лизиноприла + розувастатина уровни ХС, ХС липопротеидов низкой плотности, периферического и центрального АД, скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны (СПВкф). **Результаты.** Перевод с обычной терапии на терапию исследуемой ФК и ее прием в течение 12 месяцев сопровождался увеличением числа больных с достигнутым целевым уровнем АД <140/90 мм рт. ст. с 68 до 100%, целевым уровнем ХС липопротеидов низкой плотности <2,5 ммоль/л с 7 до 88,5%, значениями СПВкф <10 м/с с 33 до 67%. Независимо от характера исходной гипотензивной терапии (блокатор РААС (n=52), блокатор РАСС + диуретик (n=10), блокатор РААС + АСа²⁺ (n=47), перевод на изучаемую ФК приводил к снижению как центрального, так и периферического АД, а также СПВкф. **Выводы.** Перевод больных с высоким риском ССО, в том числе с достигнутым целевым уровнем АД на фоне моно- или комбинированной терапии блокаторами РААС, АСа²⁺ или диуретиками, на терапию ФК (лизиноприл + амлодипин + розувастатин) позволил эффективно и безопасно достигнуть у большинства пациентов целевых значений уровней липопротеидов низкой плотности, АД и СПВкф.

Ageev F. T., Blankova Z. N., Samsonova N. S.

National medical research cardiology center of Russia, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia

THE EFFECT OF CHANGING OF CONVENTIONAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY TO A TRIPLE FIXED COMBINATION THERAPY WITH ROSUVASTATIN IN HIGH CARDIOVASCULAR RISK PATIENTS

Keywords: cardiovascular risk, fixed-dose combination, low-density lipoprotein cholesterol, central arterial pressure, pulse wave velocity

For citation: Ageev F. T., Blankova Z. N., Samsonova N. S. The effect of changing of conventional antihypertensive therapy to a triple fixed combination therapy with rosuvastatin in high cardiovascular risk patients. 2018;58(3):46–54

SUMMARY

Background. The low efficiency of recommended therapy for reducing cardiovascular risk (CV) in patients with arterial hypertension even with an effective blood pressure decrease is often due to the persistence of high blood cholesterol and arterial stiffness. Among the effective ways to achieve the goal of therapy is considered the changing to a single-pill combinations (SPCs) of two antihypertensive drugs and statin. **Aim.** To assess influence of fixed combination consisted of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin to the dynamic of lipid spectrum, blood pressure level and elastic properties of arteries in patients with arterial hypertension and high risk of cardio-vascular complications being transferred from their preceding antihypertensive therapy. **Materials and methods.** 113 patients with atherosclerosis of brachiocephalic arteries (BCA) receiving antihyper-

tensive and partially taking statins therapy were assessed cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), peripheral and central blood pressure, carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) initially and after 12 months of taking amlodipine + lisinopril + rosuvastatin (A+L+R) SPCs. *Results.* The administration of A+L+R SPCs for 12 months was associated with an increasing of number of patients with the achieved target blood pressure <140/90 mm Hg from 68% to 100%, the target level of LDL-C <2.5 mmol/l from 7% to 88.5%, the PWV <10 m/s from 33% to 67%. In spite of the initial class antihypertensive therapy (the renin-angiotensin-aldosterone system blockers (RAAS) (n = 52), the RAAS + diuretic (n = 10), the RAAS + calcium antagonist (CA) (n = 47) the administration of A+L+R SPCs led to a reduction of both central and peripheral blood pressure, as well as PWV. *Conclusions:* Changing of monotherapy or combined therapy of RAAS, CA, or diuretics to the therapy of A+L+R SPCs in high CV risk patients even with partially normal blood pressure allowed to achieve the target blood pressure, LDL-C level, and PWV in most patients effectively and safely.

Большинство пациентов, обращающихся за кардиологической помощью в поликлинику, относятся в основном к старшей возрастной группе и, как правило, уже имеют опыт приема каких-либо препаратов. При этом обращение к врачу бывает связано с неудовлетворенностью проводимой терапией и плохим самочувствием, обусловленным не только «основным» заболеванием, но и сопутствующими проблемами, которым уделяется меньшее внимание. Наиболее часто АГ сочетается с атеросклерозом, нарушением углеводного обмена, абдоминальным ожирением, мерцательной аритмией и рядом других состояний.

Очевидно, что комплексное воздействие ФР ССО, в первую очередь высокого АД и высокого уровня атерогенных фракций ХС липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), требует применения комплексного подхода к защите сосудистой стенки. Подобный подход обеспечивается одновременным применением препаратов, обладающих разным, но взаимодополняющим положительным влиянием на артериальную стенку. Среди таких препаратов первыми следует упомянуть иАПФ (иАПФ). Стала аксиомой способность иАПФ не только уменьшать миокардиальный фиброз, но и оказывать вазопротективное действие с регрессом сосудистого ремоделирования [1, 2]. Одним из самых назначаемых в мире иАПФ является лизиноприл. Помимо вазопротективного действия и снижения артериальной жесткости, для лизиноприла характерна способность уменьшать фиброз миокарда и гипертрофию ЛЖ, что было показано в целом ряде исследований [3–5]. Среди препаратов, влияющих на жесткость артерий, не менее эффективными являются антагонисты кальция (АК), обладающие иным, отличным от иАПФ, механизмом влияния на процессы фиброобразования в сосудистой стенке. Значимое влияние на артериальную жесткость продемонстрировал в исследовании SAFE широко назначаемый кардиологами представитель АК – аmlодипин [6]. 3-м классом препаратов, способных дополнить вазопротективные эффекты иАПФ и АК, являются статины. Доказано, что статины сами по себе способны ингибировать образование матриксных металлопротеаз, что приводит к замедлению фиброза миокарда [7]. Также доказано влияние статинов на эластические свойства артерий

у пациентов с дислипидемией, что является важным проявлением их плейотропных свойств [8].

Для достижения основных целей терапии пациентам с АГ и высоким риском ССО в реальной практике врачи нередко назначают комбинацию антигипертензивных средств (например, иАПФ и аmlодипина), иногда вместе со статинами, чаще без статинов. Однако целостной оценки эффективности и целесообразности перевода этой многочисленной группы уже подвергшихся лечению больных на тройную фиксированную комбинацию (ФК) с обязательным участием статина (иАПФ + АК + статин), с учетом ее влияния не только на АД и ХС-ЛНП, но также и на уровень риска ССО, на артериальную жесткость и показатели фиброза, в доступной литературе не встречалось.

С учетом этих предпосылок представляется актуальным проведение исследования, посвященного оценке эффективности перевода пациентов с АГ и высоким риском ССО с их «обычной» терапии на ФК аmlодипина, лизиноприла и розувастатина (препарат Эквамер, производства компании «Гедеон-Рихтер», Венгрия), а также оценки влияния препарата «Эквамер» на эластические свойства артерий.

Материалы и методы

Для исследования было отобрано 120 мужчин и женщин старше 40 лет с АГ и высоким риском ССО, обусловленным наличием атеросклеротической бляшки в просвете брахиоцефальных артерий с гемодинамически незначимым стенозом (<50%) по данным ультразвуковой доплерографии и без ИБС [9]. Атеросклеротическую бляшку определяли как локальное утолщение стенки более чем 1,4 мм с его протрузией в просвет артерии. Исходные уровни АД и ХС ЛНП не являлись критерием отбора пациентов. Кроме ИБС, критериями исключения были мозговой инсульт менее 3 месяцев назад, ОКС, пороки сердца, вторичная АГ, выраженные нарушения функции печени и почек, злокачественные новообразования, патология, препятствующая проведению сфигмографии (нарушения ритма сердца, электрокардиостимуляция).

За 12 месяцев наблюдения было выполнено 4 визита: скрининговый, через 1, 6 и 12 месяцев с момента пере-

вода больных с их «обычной» терапии (табл. 1) на терапию ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин (Эквимер, «Гедеон Рихтер») в дозах 5 мг/10 мг/10 мг (43% больных) или 5 мг/10 мг/20 мг (57% больных) по усмотрению врача соответственно.

Кроме контроля АД и уровня ХС-ЛНП, всем больным исходно и спустя 12 месяцев проводилась аппланационная тонометрия для определения параметров центрального давления, а также измерение скорости пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте (СПВкф) (Sphygmosor, AtcorMedical, Австралия) с соблюдением условий, рекомендованных европейскими экспертами (VanBortel LM, 2002). В зависимости от принимаемой до включения в исследования терапии пациенты были разделены на группы: А – принимавших (n=20) и В – не принимавших статины (n=93). Также в соответствии с антигипертензивной терапией до включения в исследование больные делились на 3 терапевтические подгруппы: 1-ю составили 52 (46%) больных, получавших только монотерапию блокатором РААС [иАПФ (периндоприл, моноприл, рамиприл или БРА (лозартан)]; 2-ю – 47 (42%) больных на комбинации иАПФ (периндоприл, моноприл, эналаприл)/БРА (лозартан, валсартан) + амлодипин и 3-ю еще 10 (8,8%) больных на комбинации иАПФ (периндоприл, эналаприл)/БРА (лозартан) + диуретик (гидрохлоротиазид, индапамид). Оставшиеся 4 человека исходно не получали никакой гипотензивной терапии. Средний уровень риска развития событий, связанных с ИБС (далее коронарных событий, КС) у включенных больных, оценивался по шкале Framingham.

Статистические расчеты проводились с помощью программного пакета Statistica 6.0. Вычисление основных параметров распределений для изучаемых показателей: медианы и значений нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей (Q). Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова-Смирнова от теоретически нормального распределения Гаусса по значимости был более 0,05. Внутригрупповое сравнение проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Значение вероятности (p) менее 0,05 демонстрировало статистическую достоверность.

Результаты

Из 120 обследованных больных до конца исследования дошли 113, было 7 по причине возникновения нежелательных явлений: из-за появления отеков нижних конечностей – 4; сухого кашля – 2; мышечных болей – 1. Клинико-демографическая характери-

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Значения (n=113)
Возраст, лет	65 (57; 70)
ИМТ, кг/м ²	27 (23; 29)
Пол, женщины, % (n)	80 (78)
Курение, % (n)	9,7 (11)
Риск ССО (Framingham), баллы	8,3 (5,3; 12,4)
САД, мм рт. ст.	127 (116; 139)
ДАД, мм рт. ст.	79 (75; 87)
ЧСС, уд./мин	65 (57; 73)
Общий ХС, ммоль/л (в среднем по группе)	6,1 (5,4; 6,9)
ХС-ЛНП, ммоль/л (в среднем по группе)	3,9 (3,1; 4,7)
ХС-ЛНП, ммоль/л (пациенты, получавшие статины, n=20)	2,9 (2,5; 3,2)
ХС-ЛНП, ммоль/л (пациенты, не получавшие статины, n=93)	4,1 (3,7; 4,7)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,2; 5,9)

Таблица 2. Терапия до включения в исследование

Класс препаратов	Число больных, % (n)
иАПФ	36 (41)
АРАП	60 (68)
АСа ²⁺	42 (47)
БАБ	36 (41)
Диуретики	9 (10)
Статины	19 (20)
Комбинированная гипотензивная терапия	73 (83)

АРАП – антагонисты рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-адреноблокаторы

стика больных представлена в таблице 1. Все пациенты, включенные в исследование, исходно находились на гипотензивной терапии препаратами различных групп, 73% исходно получали комбинированную гипотензивную терапию (табл. 2). Средний по группе уровень АД на момент включения в исследование составил 127/80 мм рт. ст., целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст. имели 68% больных.

На терапии статинами находилось всего 20 (19%) больных; медиана уровня ХС-ЛНП во всей группе составляла 3,9 ммоль/л (в том числе 2,9 ммоль/л у больных, получавших статины), и лишь у 5 пациентов исходно были достигнуты целевые значения ХС-ЛНП <2,5 ммоль/л.

Среднее значение риска КС по шкале Framingham составило 8,3 балла, что соответствует низкому уровню.

Средняя СПВкф на участке сосудистого русла превышала норму и составляла 11,0 (9,0;12,2) м/с, при этом 76 (67%) больных из 113 имели патологически высокую СПВкф более 10 м/с.

Таблица 3. Изменение показателей центральной и периферической гемодинамики липидного обмена на фоне терапии ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин в целом по всей группе

Параметр	Исходно	Через 12 мес	Δ%
САД плечо, мм рт. ст.	127 (116; 139)	123 (115; 131)**	-3,9
ДАД плечо, мм рт. ст.	79 (75; 87)	75 (70; 83)**	-4
САД аорта, мм рт. ст.	126 (112; 137)	120 (110; 124)**	-3,8
ДАД аорта, мм рт. ст.	80 (75; 87)	76 (70; 81)**	-4
СПВкф, м/с	11,0 (9,0; 12,2)	9,4 (8,4; 10,2)**	-13,4
Общий ХС, ммоль/л	6,1 (5,3; 6,8)	4,0 (3,3; 4,4)**	-34
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,9 (3,1; 4,6)	2,0 (1,8; 2,3)**	-46
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,7)	1,5 (1,2; 1,9)	2
ТГ, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,5)	0,8 (0,6; 1,2)**	-23

ХС-ЛПВП – ХС липопротеидов высокой плотности. Данные представлены, как медиана (25% перцентиль; 75% перцентиль).

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными. ** – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

Динамика исследуемых параметров в среднем по всей группе

Динамика исследуемых параметров

В среднем по всей группе перевод больных с обычной терапии на лечение изучаемой ФК приводил к статистически достоверному улучшению важнейших гемодинамических и биохимических показателей (табл. 3).

Спустя 12 месяцев после перевода больных на терапию исследуемой ФК наблюдалось достижение целевого уровня АД у 100% и целевого уровня ХС-ЛНП $< 2,5$ ммоль/л у 88,5% больных.

На фоне проводимой терапии улучшились параметры артериальной жесткости: число больных с целе-

вым уровнем СПВкф < 10 м/с возросло с 33 до 67%, из 76 больных с исходной СПВ > 10 м/с к концу исследования с повышенной жесткостью остался лишь 41 больной, а 35 больных (46%) улучшили эластические свойства своих артерий.

Средний уровень риска КС по шкале Framingham снизился почти в 2 раза: с 8,3 балла исходно до 4,4 балла спустя 12 месяцев ($p < 0,01$).

Динамика исследуемых параметров в терапевтических подгруппах

Исходный уровень и динамика исследуемых показателей в терапевтических подгруппах представлена в таблицах 4 и 5. Данные 4 пациентов, которые не принимали гипотензивную терапию до включения в

Таблица 4. Изменение показателей центральной и периферической гемодинамики и липидного обмена на фоне терапии ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин в различных терапевтических подгруппах

Показатель	Блокаторы РААС (n=52)			Блокаторы РААС + диуретики (n=10)			Блокаторы РААС + АСА ²⁺ (n=47)		
	исходно	12 мес	Δ%	исходно	12 мес	Δ%	исходно	12 мес	Δ%
САД, мм рт. ст.	121 (113; 132) [§]	120 (112; 129)	-1 (-5; 6) [#]	125 (120; 130)	117 (115; 130)	-3 (-9; 6)	131 (125; 140)	126 (120; 134)**	-5 (-10; 1)
ДАД, мм рт. ст.	76 (72; 83) [§]	73 (68; 79)**	-4 (-14; 1)	85 (72; 88)	73 (70; 83)*	-9 (-16; -1)	81 (76; 90)	77 (70; 83)**	-7 (-13; 0)
САД аорта, мм рт. ст.	116 (110; 131) [§]	115 (104; 122)**	-5 (-12; 2)	126 (115; 135)	121 (112; 125)	-6 (-7; 6)	128 (120; 138)	120 (114; 126)**	-4 (-13; 0)
ДАД аорта, мм рт. ст.	77 (71; 83) [§]	73 (70; 81)*	-1 (-11; 3)	76 (71; 87)	73 (70; 76)*	-4 (-14; 0)	81 (75; 91)	78 (72; 83)**	-4 (-11; 0)
СПВкф, м/с	9,5 (8,4; 11,7)	8,8 (8,1; 10,3)**	-8 (-15; 1) [#]	10,5 (8,9; 11,5)	8,3 (8,1; 10,1)	-17 (-23; -5) [^]	11,0 (10,1; 13,0)	9,5 (8,7; 11,0)**	-12 (-11; 0)
Общий ХС, ммоль/л	6,2 (5,5; 7,1)	4,1 (3,6; 4,5)**	-35 (-42; -20)	5,7 (5,1; 6,3)	3,8 (3,8; 4,1)**	-31 (-35; -26)	5,9 (5,2; 6,8)	3,8 (3,5; 4,2)**	-35 (-41; -23)
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,9 (3,1; 4,6)	2,0 (1,8; 2,4)**	-47 (-57; -34)	3,7 (3,4; 4,2)	2,1 (1,9; 2,3)**	-45 (-56; -39)	3,9 (2,9; 4,6)	1,9 (1,7; 2,2)**	-50 (-55; -41)
Риск по Framingham, баллы	6,9 (4,4; 10,6) [§]	4 (2,4; 5,9)	-44 (-63; -26)	7,6 (5; 10)	4 (2; 5,9)	-50 (-60; -33)	10,5 (6,4; 15)	4 (2,7; 6,6)	-53 (-60; -43)

[§] – $p < 0,05$ для сравнения исходных значений групп 1–3. * – $p < 0,05$. ** – $p < 0,01$ для сравнения внутригрупповых динамик.

[#] – $p < 0,05$ для сравнения динамик между группами 1–3. [^] – $p < 0,05$ для сравнения динамик между группами 2–3.

Таблица 5. Исходный уровень и динамика общего ХС и ХС-ЛНП в подгруппах ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин с разной дозой розувастатина

Показатель	Розувастатин 10 мг (1), n=52			Розувастатин 20 мг (2), n=61		
	Исходно	12 мес.	Δ%	исходно	12 мес.	Δ%
Общий ХС, ммоль/л	5,6 (4,9; 6,3)**	3,9 (3,7; 4,3)	-30 (-40; -16)**	6,3 (5,7; 7,1)	3,9 (3,5; 4,30)	-35 (-45; -26)
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,6 (2,7; 4,3)**	2,0 (1,6; 2,3)	-47 (-55; -29)**	4,1 (3,6; 4,7)	2,0 (1,8; 2,4)	-50 (-60; -41)

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ -для межгруппового сравнения.

исследование не подвергались последующему анализу. Как видим, исходные уровни липидов крови были примерно равными во всех 3 терапевтических подгруппах, однако исходная степень риска КС по Framingham была достоверно выше у больных в подгруппе иАПФ/БРА+амлодипин. Скорее всего, это было связано с тем, что в эту подгруппу попали лица с исходно более высокими цифрами АД, лечение которых требовало более «мощной» комбинированной терапии с использованием амлодипина. Тем не менее, несмотря на отличия по исходной тяжести гипертонии и проводимого лечения, перевод больных во всех трех подгруппах на терапию изучаемой ФК сопровождался незначительным, но по некоторым позициям достоверным снижением показателей как центрального, так и периферического АД (табл. 4, рис.1).

Вместе со снижением АД во всех 3 подгруппах отмечалось достоверное снижение СПВкф, более выраженное в подгруппе, исходно принимавшей блокатор РААС + диуретик (рис. 2).

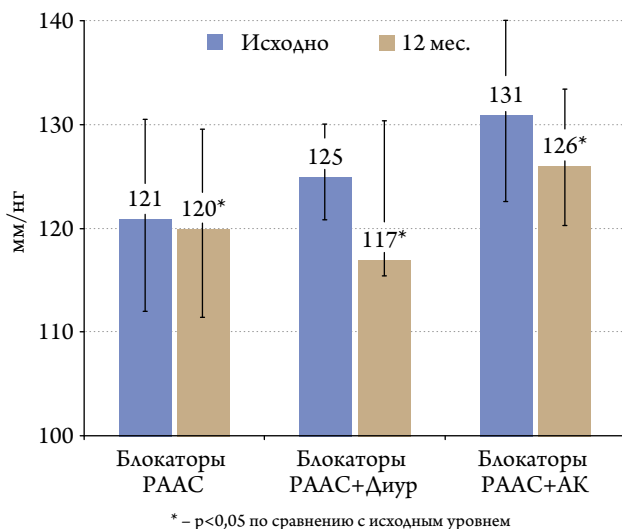
Также во всех 3 подгруппах отмечалось существенное снижение риска КС по Framingham, что было

естественным следствием улучшения не столько показателей АД, сколько показателей липидного профиля. Так, снижение уровней ХС-ЛНП достигало 45–50%, а общего ХС – 31–35% (рис. 3).

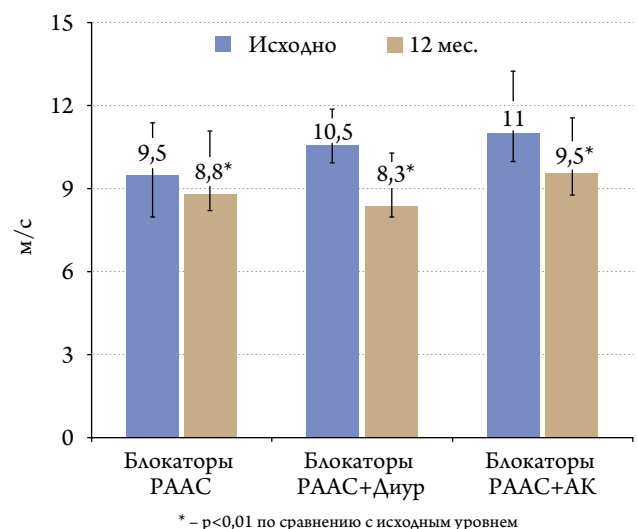
Как и следовало ожидать, исходные уровни общего ХС и ХС-ЛНП были несколько выше в подгруппе пациентов, которым была назначена ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин в дозе 5/10/20 мг и ниже подгруппе пациентов с ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин в дозе 5/10/10 мг, поэтому и степень снижения ХС-ЛНП при использовании 20 мг розувастатина в составе комбинации была несколько выше, чем в обеих подгруппах розувастатина 10 мг (-50% против -47% соответственно, $p < 0,01$) (табл. 5). При этом число больных, достигших целевого уровня ХС-ЛНП $< 2,5$ ммоль/л в группах розувастатина 10 мг и 20 мг составило 96 и 86% соответственно.

Обсуждение результатов

Современная концепция лечения больных ССЗ предусматривает необходимость комплексного воздействия на все выявленные ФР с целью снижения



* – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем



* – $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем

Рис. 1. Динамика систолического АД через 12 месяцев терапии ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин в подгруппах с разной исходной антигипертензивной терапией

Рис. 2. Динамика СПВкф через 12 месяцев терапии ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин в подгруппах с разной исходной антигипертензивной терапией

их кумулятивного влияния на течение заболевания и прогноз [10].

Главными целями данного исследования являлись, во-первых, оценка возможности дополнительного снижения общего риска КС у больных с умеренным атеросклеротическим поражением сонных артерий при переводе их с любой исходной терапии на терапию ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин; во-вторых, определение влияния исходной антигипертензивной терапии на эффективность такого перевода с точки зрения динамики центрального и периферического АД, показателей липидного обмена, жесткости сосудистой стенки и уровня риска КС, определенного традиционным способом по шкале Framingham.

Наиболее распространенными системами подсчета риска развития ССО (в частности, риска КС) у пациентов являются шкалы SCORE и Framingham [11], недостатком которых является их непредназначенность для динамической оценки проводимого лечения. Кроме того, данные системы не учитывают все возможные факторы, влияющие на прогноз, к примеру, наличие бессимптомного атеросклеротического поражения артериальной стенки, выявление которого на сегодняшний день становится обязательной процедурой при плановом обследовании кардиологических пациентов [10]. В наше исследование были включены больные, у которых риск КС по Framingham находился на самом низком уровне (менее 10 баллов), однако наличие у них атеросклеротического стенозирования сонных артерий <50% автоматически переводило их в категорию пациентов высокого риска ССО.

Хотя оценка динамики риска КС по изменению баллов Framingham не используется в научных исследованиях, тем не менее в реальной клинической практике это может быть полезным для повышения приверженности больных к терапии. В нашем исследовании отмечалось достоверное снижение среднего балла Framingham с 8,3 в исходной точке до 4,4 баллов спустя 12 месяцев терапии ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин. Аналогичные результаты были показаны в исследовании ТРИУМВИРАТ, в ходе которого снижение степени сердечно-сосудистого риска больных с неконтролируемой АГ при одновременном назначении ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин показало большинство пациентов, причем уже к 3-му месяцу лечения [12]. В отличие от ТРИУМВИРАТА, в нашей работе участвовали больные АГ, которым исходно проводилось лечение, с достигнутым средним АД 127/79 мм рт. ст. в исходной точке (до перевода на прием ФК амло-

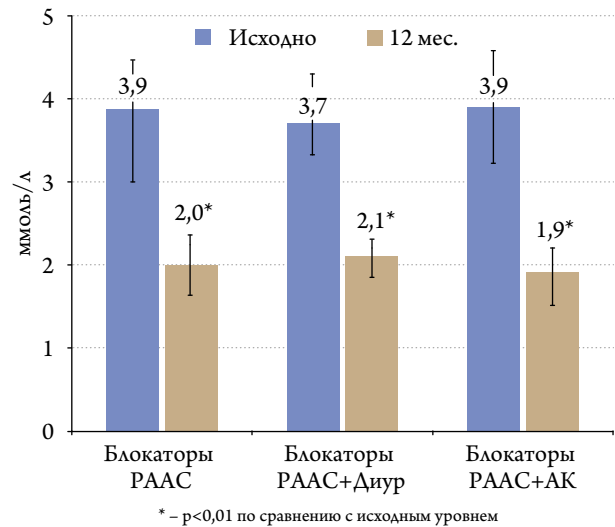


Рис. 3. Динамика уровня ХС-ЛНП через 12 месяцев терапии ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин в подгруппах с разной исходной антигипертензивной терапией

дипин + лизиноприл + розувастатин) и достигшие уровня АД 123/75 мм рт. ст. спустя 12 месяцев терапии исследуемой ФК. Поэтому двукратное снижение среднего балла Framingham у наших больных обеспечивалось главным образом не снижением АД, а существенным понижением уровня ХС. Так, снижение уровня ХС-ЛНП к концу исследования на фоне приема ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин достигало в среднем 48% и было дозозависимым (снижение на 50 и на 47% на фоне приема 20 мг и 10 мг розувастатина соответственно), а целевой уровень ХС-ЛНП <2,5 ммоль/л был достигнут у 88,5% больных. Полученные нами данные полностью соответствуют результатам исследования ТРИУМВИРАТ [12]. Снижение АД в нашем исследовании до более низкого уровня не сопровождалось клинически негативными проявлениями и ни в одном случае не было причиной отказа от терапии изучаемой ФК. Более того, в свете результатов исследования SPRINT [13] и особенно последних рекомендаций 2017г. АСС/АНА по АГ [14], «дополнительное» снижение АД у наших больных имело, скорее, позитивный прогностический характер.

Также гарантом снижения риска ССО при переводе больных на ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин стала положительная динамика показателей центрального АД и жесткости сосудистой стенки. Ранее нами уже были опубликованы данные этого исследования с акцентом на динамику уровней маркеров обмена коллагена, а также периферического ТГи центрального АД, СПВ [15]

Другой важной задачей данного исследования явилось определение эффективности изучаемого

комбинированного препарата при переводе на него с исходной антигипертензивной терапии пациентов с более высоким риском ССО, нуждающихся в постоянном приеме статинов для улучшения прогноза и снижения риска возникновения ССО. Важность этой задачи определяется тем фактом, что в реальной практике большинство больных кардиологического профиля уже принимают какую-либо антигипертензивную терапию, чаще всего без сопутствующей статинотерапии. Так, в нашем исследовании лишь 4 из 113 больных высокого риска ССО не получали никакого гипотензивного лечения. Подавляющее же большинство больных (96,5%) уже находились на достаточно эффективной моно- или комбинированной гипотензивной терапии и демонстрировали целевые значения АД. Этот момент является ключевым и принципиально отличает наше исследование от других многочисленных работ по переводу больных АГ и с высоким риском ССО с одной какой-либо мало- или недостаточно эффективной гипотензивной терапии на другую, чаще комбинированную терапию, в том числе на комбинацию лизиноприл + амлодипин. Как правило, такой перевод сопровождается снижением АД, как было в исследовании ТРИУМВИРАТ [12] или в исследовании ЭКСПЕРТ с ФК амлодипин + лизиноприл [16].

В нашем исследовании мы оценивали перевод больных АГ, исходно подвергавшихся эффективному лечению (фактически – нормотоников), высокого риска ССО на ФК амлодипин + лизиноприл + розувастатин в 3 подгруппах с разной исходной антигипертензивной терапией, с сопутствующей статинотерапией исходно только у 19% пациентов. Во всех 3 подгруппах, независимо от характера исходной гипотензивной терапии, это приводило к дополнительному и безопасному снижению как центрального, так и периферического АД (рис. 1, табл. 5). Вне зависимости от исходной терапии такие положительные сдвиги касались также динамики СПВкф и степени риска по шкале Framingham.

Однако главным позитивным результатом нашего исследования стала положительная динамика показателей липидного спектра, которая прослеживалась во всех 3 подгруппах исходно разной гипотензивной терапии (рис. 2, табл. 5), и, очевидно, была связана с присутствием розувастатина в комплексном составе изучаемой ФК. Ключевая роль розувастатина, как основного фактора улучшения прогноза больных с умеренным риском ССО, была показана в крупном многоцентровом исследовании HOPE-3. В этом клиническом исследовании вклад розувастатина, входившего в состав комплекса *polypill* с участием гипотензивных препаратов кандесартана + гидрохлортиази-

да/плацебо, в улучшение прогноза был наибольшим и особенно ярко проявлялся в подгруппе больных с нормальным/умеренно повышенным АД [17].

Таким образом, перевод больных с высоким риском ССО, обусловленным дислипидемией и умеренным субклиническим атеросклеротическим поражением (стеноз <50%) брахиоцефальных артерий даже на фоне целевых уровней АД, достигнутых при приеме обычной моно- или комбинированной антигипертензивной терапии с применением блокаторов РААС, АК или диуретиков, на терапию препаратом Эквамер (лизиноприл + амлодипин + розувастатин) является эффективным и безопасным способом снижения общего сердечно-сосудистого риска.

Снижение риска КС отчасти может быть связано с незначительным, но достоверным понижением ниже целевого уровня как периферического, так и центрального АД. Но главный вклад в снижение общего сердечно-сосудистого риска вносит нормализация дислипидемии, связанная с наличием в составе исследуемой ФК гиполипидемического компонента розувастатина.

Конфликт интересов

Помощь в проведении исследования была оказана компанией «Гедеон Рихтер», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2004;25(16):1454–70. DOI:10.1016/j.ehj.2004.06.003
- Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*. 1996;275(19):1507–13. PMID:8622227
- Brilla CG, Matsubara L, Weber KT. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. *Hypertension*. 1996;28(2):269–75.
- Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;102(12):1388–93.
- Sun Y, Ratajska A, Weber KT. Inhibition of angiotensin-converting enzyme and attenuation of myocardial fibrosis by lisinopril in rats receiving angiotensin II. *J Lab Clin Med*. 1995;126(1):95–101.
- The CAFE Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
- Marín F, Pascual DA, Roldán V, Arribas JM, Ahumada M, Torne PL et al. Statins and Postoperative Risk of Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Grafting. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(1):55–60. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.07.124
- Драпкина О. М., Палаткина Л. О., Зятенкова Е. В. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов. *Врач*. 2012; (9):5–9. [Drapkina O. M., Palatkina L. O., Zyatenkova E. V. Pleiotropic effects of statins. *Action on vascular rigidity. The doctor*. 2012;9:5-9.]
- Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М., Арабидзе Г. Г., Ахмеджанов Н. М., Бажан С. С. et al. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; (3):5–22. [Ezhov M. V., Sergienko I. V., Aronov D. M., Arabidze G. G., Akhmedzhanov N. M., Bazhan S. S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Revision VI. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;3:5-22.]
- Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В., Архипов М. В., Барбараш О. Л., Галявич А. С. et al. Клинические рекомендации Диагностика и лечение АГ. *Кардиологический вестник*. 2015; X(1):3–30. [Chazova I. E., Oshpekova E. V., Zhernakova Yu. V., Karpov Yu. A., Arkhipov M. V., Barbarash O. L. et al. *Clinical guidelines Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Cardiology bulletin*. 2015;X(1):3-30.] X
- Berger J. S., Jordan C. O., Lloyd-Jones D., Blumenthal R. S. Скрининг сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6(3):381–90. [Berger J. S., Jordan C. O., Lloyd-Jones D., Blumenthal R. Blumenthal screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2010;6(3):381-390.] DOI:10.2099/6/1819-6446-2010-6-3-381-390
- Карпов Ю. А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология*. 2015;55(9):10–5. [Karpov Yu. A. Study TRIUMVIRATE: reducing the risk of cardiovascular events in hypertensive patients using triple combination antihypertensive and lipid-lowering drugs. *Kardiologiya*. 2015;55(9):10-5.]
- Bress AP, Tanner RM, Hess R, Colantonio LD, Shimbo D, Muntner P. Generalizability of SPRINT Results to the U.S. Adult Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(5):463–72. DOI:10.1016/j.jacc.2015.10.037
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2017 [cited 2018]; DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.006
- Бланкова З. Н., Асланян Н. С. Влияние комбинированной терапии на состояние сосудистой стенки у больных высокого сердечно-сосудистого риска. *Системные Гипертензии*. 2017; 14(2):51–5. [Blankova Z. N., Aslanyan N. S. The effect of combined therapy on the properties of the vessel wall in patients at high risk of cardiovascular complications. *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):51–5].
- Глезер М. Г., Выгодин В. А., Авакян А. А., Прокофьева Е. Б. Результаты российской Программы ЭКСПЕРТ (Постмаркетинговое наблюдение за Эффективностью и влиянием Препарата Экватор на качество жизни у пациентов с АГ в амбулаторной практике). *Кардиология*. 2014;54(3):15–22. [Glezer M. G., Vygodin V. A., Avakyan A. A., Prokofieva E. B. Results of the Russian EKSPERT Program (Post-marketing supervision over Efficacy and influence of the preparation EKvator on quality of life at out-patientS with arterial hypertension). *Kardiologiya*. 2014;54(3):15-22.]
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(21):2021–31. DOI:10.1056/NEJMoa1600176

Материал поступил в редакцию 11/02/2018