



Обзор результатов ASCOT Legacy 20 лет

Нагорный М. Б., Кучмин А. Н.

В статье представлены результаты 20-летнего наблюдения за пациентами в рамках исследования ASCOT Legacy, свидетельствующие о том, что применение антигипертензивной и липидснижающей терапии уменьшает смертность пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском в долгосрочной перспективе. В группе пациентов, получавших лечение на основе амлодипина по сравнению с лечением на основе β -блокатора атенолола, отмечено снижение среднего систолического артериального давления (АД) и диастолического АД, наблюдался долгосрочный положительный эффект в виде снижения частоты сердечно-сосудистых событий и смертности от инсульта. Важной особенностью терапии на основе амлодипина стало снижение вариабельности АД. В статье отражены результаты крупных исследований, определяющих возможность и эффективность раннего назначения комбинированной антигипертензивной и липидснижающей терапии.

Ключевые слова: амлодипин, артериальная гипертензия, артериальное давление, вариабельность артериального давления, сердечно-сосудистый риск, периндоприл, фиксированные комбинации.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Нагорный М. Б.* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5542-0948, Кучмин А. Н. — д.м.н., зав. кафедрой про-

педевтики внутренних болезней, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, ORCID: 0000-0003-2888-9625.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
iikedm@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 02.05.2023

Рецензия получена 15.05.2023

Принята к публикации 18.05.2023



Для цитирования: Нагорный М. Б., Кучмин А. Н. Обзор результатов ASCOT Legacy 20 лет. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5457. doi:10.15829/1560-4071-2023-5457. EDN YTGHEV

Review of 20-year results of ASCOT Legacy

Nagorny M. B., Kuchmin A. N.

The article presents the results of a 20-year follow-up of patients in the ASCOT Legacy study, indicating that antihypertensive and lipid-lowering therapy reduces mortality in patients with hypertension and high cardiovascular risk in the long term. In the group of patients treated with amlodipine compared with the β -blocker atenolol, there was a decrease in mean systolic and diastolic blood pressure (BP), as well as a long-term improve in the form of a decrease in the prevalence of cardiovascular events and mortality due to stroke. An important feature of therapy based on amlodipine was the reduction in BP variability. The article reflects the results of major studies that determine the possibility and effectiveness of early prescription of combined antihypertensive and lipid-lowering therapy.

Keywords: amlodipine, hypertension, blood pressure, blood pressure variability, cardiovascular risk, perindopril, fixed-dose combinations.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно ~17,9 млн людей погибают по связанным с ССЗ причинам. Несмотря на проводимые в мире мероприятия и усилия как экономического, так организационного характера, распространённость артериальной гипертензии (АГ) остаётся чрезвычайно высокой [1]. Показатели достижения целевого уровня артериаль-

Relationships and Activities: none.

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

Nagorny M. B.* ORCID: 0000-0002-5542-0948, Kuchmin A. N. ORCID: 0000-0003-2888-9625.

*Corresponding author: iikedm@mail.ru

Received: 02.05.2023 **Revision Received:** 15.05.2023 **Accepted:** 18.05.2023

For citation: Nagorny M. B., Kuchmin A. N. Review of 20-year results of ASCOT Legacy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5457. doi:10.15829/1560-4071-2023-5457. EDN YTGHEV

ного давления (АД) ужасающе низкие: у 23% женщин и 18% мужчин. В Российской Федерации целевые показатели АД имеют чуть менее половины женщин и мужчин (41% и 47%, соответственно), а из тех, кто принимает антигипертензивные препараты (АГП), целевых показателей АД удаётся достичь каждой пятой женщине и каждому шестому мужчине [2].

Сегодня уже неоспорим постулат, что сочетание факторов риска (ФР) на фоне имеющейся АГ: дис-

липидемии, избыточного употребления соли, гипергликемии, ожирения, курения, гиподинамии дополнительно приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). По статистике, у большинства пациентов с АГ (не менее 80%) имеется минимум один из перечисленных дополнительных ФР [3].

Таким образом, своевременное выявление ФР и их коррекция у пациентов с АГ приобретает первостепенное значение.

Необходимость интенсификации антигипертензивной терапии (АГТ) нашла своё отражение в клинических рекомендациях "Артериальная гипертензия у взрослых" 2020г. Так, для большинства клинических ситуаций, в качестве первой ступени терапии должна быть использована комбинация препарата, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему с диуретиком или блокатором кальциевых каналов. Это правило может не применяться только к определенной категории пациентов — тем, кто имеет низкий сердечно-сосудистый риск (ССР), уровень АГ достигает лишь 1-й степени, а также у ряда пациентов старческого возраста [4]. Преимущества применения фиксированных комбинаций уже на первой ступени терапии АГ подтверждены как в отдельных клинических исследованиях, так и метаанализах. Такая стратегия позволяет раньше достигнуть целевых уровней АД, предотвратить пассивность в лечении, снизить риск поражения органов-мишеней.

Наиболее полезны и показательны в этом аспекте выводы исследования ASCOT Legacy. В ходе него оценивались долгосрочные, на протяжении >20 лет, преимущества снижения АД и уровня холестерина у пациентов с АГ и отсутствием коронарных событий в анамнезе.

Ещё в 2018г на ежегодном Европейском конгрессе кардиологов были представлены результаты 16-летнего наблюдения за когортой пациентов, первоначально включённых в многоцентровое рандомизированное исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), в котором приняли участие 19257 пациентов в период с 1998 по 2001гг с АГ, которые были старше 40 лет, не имели ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе, но имели хотя бы три дополнительных ФР ССЗ. Целями его проведения послужила гипотеза снижения риска развития ССЗ, смерти от ИБС, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) у больных АГ при наличии не менее трёх ФР. Для достижения поставленных целей было выбрано два различных направления лечения: "антигипертензивная" и "гиполипидемическая". Первое направление анализировалась в рамках ветви исследования ASCOT-BPLA (Blood Pressure Lowering Arm) на когорте 19257 больных АГ, где осуществлялось сравнение эффективности комбинации β-ад-

реноблокатора атенолола с диуретиком бендрофлуметиазидом и антагониста кальция амлодипина с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприлом. Эффективность второго ("гиполипидемического") варианта терапии оценивалась в рамках другой ветви исследования — ASCOT-LLA (Lipid Lowering Arm), куда было включено 10305 больных с уровнем общего холестерина $\leq 6,5$ ммоль/л из общего числа 19257 пациентов с АГ и в последующем рандомизированных на прием либо аторвастатина в дозе 10 мг, либо плацебо.

Период BPLA в исследовании ASCOT был досрочно прекращен после медианы наблюдения в 5,5 лет из-за увеличения числа смертей, связанных с группой, принимавшей атенолол, а также худших исходов по ряду других вторичных конечных точек [5]. При анализе результатов исследования было показано, что в группе больных, принимавших амлодипин, отмечено снижение риска смерти от ССЗ на 24% в конце исследования ($p=0,001$) и снижении риска смерти от всех причин на 11% ($p=0,025$). Результаты наблюдения за когортой LLA выявили значимо более низкий риск развития нефатальных ИМ и смерти от ИБС в группе аторвастатина, чем у больных АГ, принимавших плацебо (отношение рисков (ОР) 0,64; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,50-0,83, $p<0,0005$). Также, в сравнении с плацебо, приём аторвастатина привёл к более выраженному снижению риска развития нефатальных ИМ и смерти от ИБС в группе пациентов, принимавших амлодипин и периндоприл — 53% (ОР 0,47; 95% ДИ: 0,32-0,69, $p<0,0001$). При этом в группе комбинации атенолола и бендрофлуметиазида этот показатель достиг только 16% (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,60-1,17, $p=0,30$). Более существенное снижение риска возникновения фатальных и нефатальных инсультов также отмечено в группе приёма аторвастатина для когорты комбинированной АГТ амлодипина с периндоприлом (31%, ОР 0,69; 95% ДИ: 0,45-1,06), нежели в группе сочетания атенолола с бендрофлуметиазидом (24%, ОР 0,76; 95% ДИ: 0,53-1,08, $p<0,13$).

В целом анализ результатов 16-летнего наблюдения за пациентами исследования ASCOT выявил преимущества АГТ и липидснижающей терапии в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ в долгосрочном периоде — по прошествии более чем десяти лет после его завершения [6]. Чрезвычайно важным представляется тот факт, что одномоментная инициация АГТ и гиполипидемической терапии фиксированной комбинацией существенно увеличивает приверженность пациентов лечению [7].

Когорта ASCOT Legacy

Своего рода апогеем развития теории долгосрочной эффективности начальной комбинированной

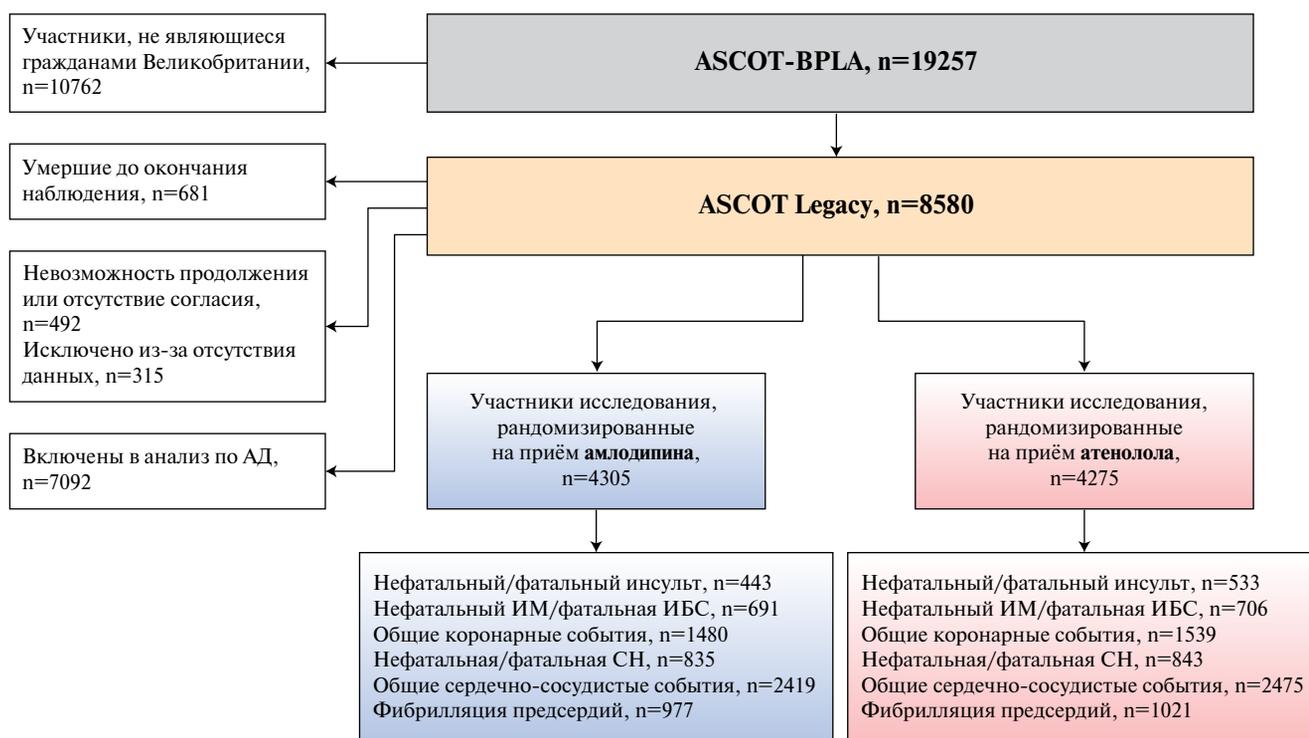


Рис. 1. Когорта ASCOT Legacy.

Сокращения: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность.

терапии с целью дальнейшей оценки её влияния на сердечно-сосудистую смертность и смертность, связанную с инсультом и ИБС, стало продолжение исследования ASCOT — ASCOT Legacy. Подгруппа пациентов ASCOT из Англии и Шотландии была направлена на долгосрочное наблюдение в конце этого исследования. Из этих пациентов 718 (8,4%) умерли в течение периода исследования, а из оставшихся 7862 пациентов, которые были живы, 7300 человек (92,9%) согласились на долгосрочное наблюдение за исходами заболеваемости и смертности. Полная подгруппа из 8580 пациентов называется когортой ASCOT Legacy (рис. 1). Целями его проведения явились:

1. Оценка влияния различных стратегий АГТ на смертность в течение длительного периода наблюдения.
2. Оценка и анализ взаимосвязи различных подходов в лечении АГ с показателями долгосрочной смертности.
3. Анализ взаимосвязи между уровнем АД и показателем долгосрочной смертности, связанной с ССЗ, и оценка вариабельности АД с течением времени.

Таким образом, 8580 британцев с документально подтверждённой АГ продолжили терапию и наблюдение в следующих группах: группе приёма амлодипина (n=4305) или атенолола (n=4275). Из этих пациентов те, у кого уровень общего холестерина составлял $\leq 6,5$ ммоль/л и ранее не проводилось гиполипидемическое лечение, прошли дальнейшую рандомизацию

для получения либо аторвастатина (N=2317), либо плацебо (N=2288).

Результаты

Спустя 16 лет 1640 пациентов, которым было назначено лечение на основе атенолола, и 1642 пациента, которым было назначено лечение на основе амлодипина, умерли, в то время как 865 из тех пациентов, которым также был назначен аторвастатин, и 903 пациента, которым было назначено плацебо, тоже умерли. При этом общей разницы в смертности от всех причин среди пациентов, получающих препараты, снижающие АД, не было. Однако в группе лечения амлодипином было значительно меньше смертей от инсульта по сравнению с группой, получавшей атенолол. Также было меньше случаев смерти от ССЗ у пациентов в группе амлодипина, которые также не получали гиполипидемическую терапию. У пациентов, получавших гиполипидемическую терапию (аторвастатин), было значительно меньше случаев смерти от ССЗ, в отличие от тех, кто получал плацебо [8].

В общей сложности 718 (8,4%) пациентов умерли из 8580 в когорте ASCOT Legacy к концу испытательного периода BPLA, 370 (8,7%) из группы, принимавшей атенолол, и 348 (8,1%) — амлодипин.

За долгосрочный медианный 17,4-летний период наблюдения с момента рандомизации до конца января 2019г произошло в общей сложности 4040 (47,0%) смертей: в 2015г (47,1%) в группе принимавших ате-

**Долгосрочная перспектива влияния АД и вариабельности АД
на сердечно-сосудистые и почечные исходы**

Потенциальный риск при увеличении среднего САД на 10 мм рт.ст.			Потенциальный риск при увеличении на 5 мм рт.ст. стандартного отклонения САД	
Исход	Корр. ОР (95% ДИ)	p-value	Корр. ОР (95% ДИ)	p-value
Нефатальный ИМ и фатальная ИБС	1,19 (1,12-1,26)	p<0,001	1,24 (1,16-1,34)	p<0,001
Фатальный и нефатальный инсульт	1,19 (1,11-1,27)	p<0,001	1,21 (1,12-1,32)	p<0,001
Фатальная и нефатальная СН	1,23 (1,17-1,29)	p<0,001	1,25 (1,18-1,33)	p<0,001
Общие сердечно-сосудистые события	1,14 (1,10-1,17)	p<0,001	1,22 (1,18-1,27)	p<0,001
Общие коронарные события	1,17 (1,12-1,21)	p<0,001	1,24 (1,19-1,30)	p<0,001
Общие почечные события	1,23 (1,17-1,29)	p<0,001	1,20 (1,14-1,26)	p<0,001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность.

нолол, и 2025 (47,0%) в группе принимавших амлодипин. 1402 (34,7%) от общего числа смертей были классифицированы как наступившие в результате причин, связанных с ССЗ (путем независимого определения причины смерти), 725 (17,0%) в группе принимавших атенолол, и 677 (15,7%) в группе принимавших амлодипин.

Дальнейшее изучение результатов 20-летнего наблюдения за участниками этого исследования в когорте ASCOT Legacy выявило преимущества в показателе вариабельности АД при выборе режима терапии на основе амлодипина по сравнению с режимом на основе атенолола в отношении ССО во время исследования. Все доступные данные об уровне систолического АД (САД), измеренного на визитах (n=100933), были включены после исключения наблюдений за первые 6 мес. Среднее значение САД как показатель контроля АД и стандартное отклонение (SD) от всех измерений САД так же как и оценка вариабельности АД от посещения к посещению были рассчитаны за 5 лет исследования. Общие сердечно-сосудистые и почечные исходы анализировались с помощью модели пропорциональных рисков Кокса, скорректированной с учетом смешанных переменных.

Результаты: хотя в исследовании среднее САД предсказывало отдаленные сердечно-сосудистые и почечные исходы, вариабельность САД, независимая от среднего САД, была сильным предиктором как сердечно-сосудистых, так и почечных исходов. У тех, кому первоначально было назначено лечение на основе амлодипина (по сравнению с лечением на основе атенолола), был значительно снижен долгосрочный риск развития инсульта (ОР 0,82, 95% ДИ: 0,72-0,93, p=0,003), общее количество сердечно-сосудистых событий и процедур (ОР 0,93, 95% ДИ: 0,88-0,98, p=0,008), общее количество коронарных событий (ОР 0,92, 95% ДИ: 0,86-0,99, p=0,024) и фибрилляция предсердий (ОР 0,91, 95% ДИ: 0,83-0,99, p=0,030). Не было выявлено суще-

ственной разницы в частоте развития сердечной недостаточности, нефатального ИМ и фатальных ИБС или почечных осложнений [9] (табл. 1).

Был сделан вывод, что лечение на основе амлодипина дало долгосрочные преимущества в отношении ряда сердечно-сосудистых исходов по сравнению с лечением на основе атенолола. Как среднее САД, так и диастолическое АД по результатам исследования зарекомендовали себя как надежные маркеры долгосрочной оценки сердечно-сосудистых и почечных исходов, но уровень АД, независимо от показателей среднего АД, определяет дополнительный риск, что должно учитываться при разработке будущих профилактических и терапевтических стратегий (рис. 2, 3).

Это исследование предоставило доказательства долгосрочного влияния на сердечно-сосудистую смертность гиполипидемической терапии статинами и АГТ на основе амлодипина с добавлением периндоприла у пациентов с АГ, у которых ранее не было коронарных событий, но считался высоким риск развития ССЗ.

В 2021г в рамках европейского конгресса по АГ и сердечно-сосудистой профилактике были анонсированы результаты 20-летнего наблюдения, проведенного в рамках исследования ASCOT Legacy. Была отмечена необходимость снижения вариабельности АД [10], а ещё одним чрезвычайно важным выводом явилось значимое снижение риска развития фибрилляции предсердий, что, несомненно, послужит основой для снижения числа инсультов и коронарных событий [11].

Уникальность и практическую значимость исследования ASCOT и ASCOT Legacy усиливает возможность дополнительного всестороннего анализа полученных клинических данных. Результаты одного из важных субисследований ASCOT — Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) внесли дополнительный вклад в понимание способности некоторых антигипертензивных средств (в частности, комбинации

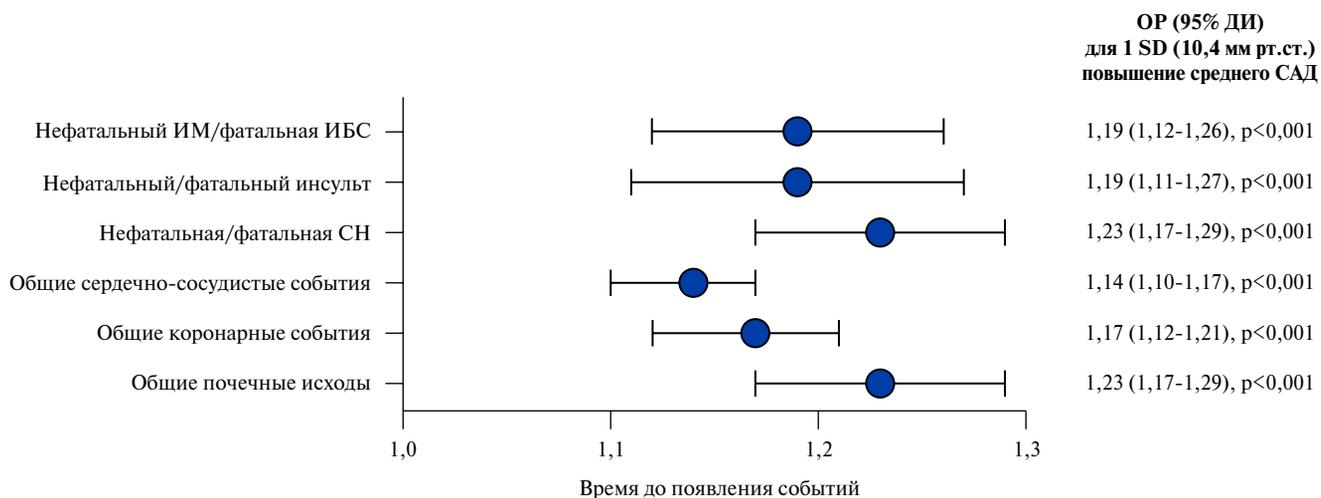


Рис. 2. ASCOT-BPLA. Долгосрочные результаты, связанные с изменением среднего САД в ходе исследования.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность.

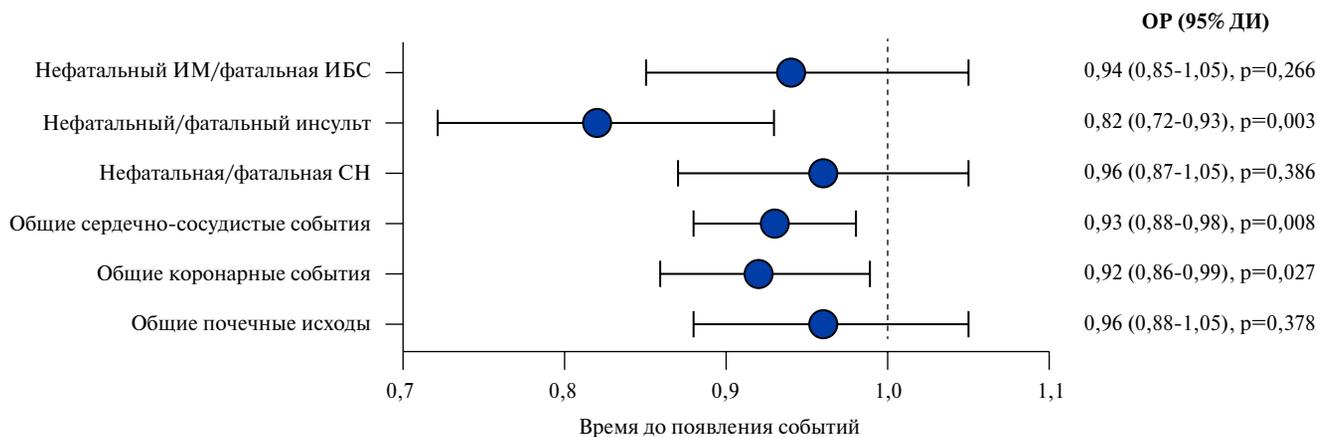


Рис. 3. ASCOT-BPLA. Исходы смертности и заболеваемости в течение 20 лет наблюдения. Преимущества режима на основе амлодипина по сравнению с режимом на основе ателолола.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность.

амлодипина с периндоприлом) положительно влияют на жесткость сосудов у пациентов с АГ. В исследовании SAFE приняли участие >2 тыс. пациентов. Оно было спланировано для оценки различий между измерениями периферического АД на плечевой артерии и центрального АД в аорте. В нем также оценивалось какое влияние эти различия оказывают на сердечные исходы, продемонстрированные в ASCOT. Участники исследования SAFE были набраны из числа пациентов, участвовавших в ASCOT в пяти центрах после стабилизации АД. У этих пациентов измерения центрального давления в аорте проводились каждые 6 мес. в течение года. Отобранными пациентами была репрезентативная популяция исследования ASCOT, т.е. пациенты мужского пола, в основном старше 55 лет и с АГ. Центральное давление

в аорте измеряли с помощью неинвазивной системы SphygmoCor®, которая позволяет измерять центральное давление в аорте с помощью компьютерной программы, интерпретирующей форму пульсовых волн, измеренных на запястье. Затем эта информация используется для генерации пульсовой волны и измерения давления внутри крупных артерий организма. Исследование показало, что приём амлодипина приводил к снижению центрального давления в аорте на 4,3 мм рт.ст. в сравнении с приёмом ателолола, что может объяснять различия в исходах, наблюдаемых в ASCOT. Различия могут быть связаны с различным воздействием препаратов на жесткость артерий [12].

Существенное влияние такого фактора, как инертность в лечении, т.е. неспособность улучшить АГТ

даже тогда, когда АД контролируется неэффективно, было показано в крупном исследовании, выполненном в Италии с участием 125635 пациентов с АГ. Это исследование предоставляет доказательства того, что в реальной клинической практике инертность в интенсификации АГТ имеет впечатляющие масштабы, приводя к длительному использованию начальной монотерапии, а не комбинированной, вопреки существующим клиническим рекомендациям. И наоборот, приверженность к продолжению комбинированной АГТ сохраняется высокой у тех пациентов, которым исходно была назначена именно комбинированная терапия, по сравнению с теми, кто начал приём монотерапии. Результаты исследования убедительно определяют терапевтическую инертность как фактор, в значительной степени ответственный за низкие показатели контроля АД как в исследуемой когорте, так и во всём мире. Комбинированная АГТ на первом этапе является эффективным инструментом решения этой проблемы [13].

Эта аксиома отражена в положениях клинических рекомендаций Международного общества по АГ, из которых также следует, что комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и антагониста кальция является наиболее рациональной и эффективной при лечении пациентов с АГ [14].

Сегодня иАПФ относятся к наиболее востребованному и назначаемому классу АГП при лечении не только АГ, но и других ССЗ, по праву считаются средством выбора при АГ у пациентов высокого ССР [15]. В значительном количестве крупных исследований, таких как HOPE, EUROPA, PROGRESS, CAMELOT, PEACE, ONTARGET, продемонстрировано положительное влияние на степень риска ССО у пациентов даже с нормальным уровнем АД, что, несомненно, подчёркивает их высокую безопасность [16–21]. По способности оказывать кардиопротективный эффект иАПФ превосходят блокаторы рецепторов ангиотензина у пациентов с ИМ и дислипидемией, что было подтверждено результатами ряда проведенных метаанализов [22, 23].

Первые успехи исследования ASCOT, несомненно, послужили катализатором эволюции представлений об АГТ в пользу иАПФ. Такой выбор сегодня основан на многолетних клинико-эпидемиологических наблюдениях, проведённых в т.ч. и на российской популяции пациентов. Так, ещё в 2012г в исследовании ПРОРЫВ, выполненном с участием 4115 пациентов с АГ, было изучено влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина (Престанс) на уровень САД и диастолического АД [24]. Основными выводами стали высокая антигипертензивная эффективность в достижении целевых уровней АД, положительное влияние на уменьшение риска ССО и хорошая переносимость препарата. Благодаря большой линейке дозировок

препарата Престанс появляется возможность реализовать такой популярный сегодня персонализированный подход при подборе индивидуальной дозы препарата, осуществить своевременную и безопасную коррекцию дозы при изменении клинической ситуации.

Теория раннего сосудистого старения (early vascular aging, EVA) в последние годы является объектом пристального клинического интереса. Считается, что совокупное влияние артериальной жесткости, АГ, дислипидемии ускоряет этот процесс. Не так давно полученные результаты исследования ADVANTAGE позволяют утверждать, что на фоне оптимальной АГТ фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина (Престанс) наблюдается уменьшение скорости сосудистого старения и степени ССР уже через непродолжительный период времени — 3 мес. терапии [25]. Эта позиция была с успехом подтверждена в другом отечественном исследовании ТАНГО, в котором значительное снижение сосудистого возраста было достигнуто переводом пациентов с АГ с любой двухкомпонентной терапии на фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина [26].

Результаты исследования ASCOT и ASCOT Legacy вдохновили на продолжение поиска возможностей для управления ССР. Сегодня пациентам с высоким риском ССЗ и смертности показана терапия статинами для его эффективного снижения. Значимое снижение риска наступления сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта или реваскуляризации в исследованиях TIPS, HOPE-3, PolyIran было достигнуто выбором стратегии терапии фиксированными комбинациями, включающими статин и АГП [27].

Важным компонентом успешной терапии АГ является достижение и поддержание приверженности к терапии, зависящей от личностных качеств пациента, удобства выбранной стратегии лечения, социально-экономических факторов. Однако приверженность к профилактическому назначению препаратов, как правило, не высока [28]. Хорошая или плохая приверженность влияет на риск ССО. Поэтому особенно важным представляется доказательство того, что у пациентов, которые придерживаются схемы приема препаратов из классов блокаторов кальциевых каналов, иАПФ, риск развития сердечно-сосудистых событий ниже [29].

Результаты исследования ASCOT и ASCOT Legacy предопределили стратегически важный вывод, что фиксированная комбинация иАПФ периндоприла, антагониста кальциевых каналов амлодипина и представителя класса статинов аторвастатина (Липертанс) в аспекте обсуждаемой проблемы представляется наиболее востребованной у пациентов с АГ и высоким ССР. Все компоненты препарата Липертанс в совокупности приводят к существен-

ному снижению риска ССО, потенцируя эффекты друг друга по влиянию на этот показатель [30]. Результаты оценки эффективности использования фиксированной комбинации в условиях первичного звена в 2018г показали, что на фоне лечения пациентов с АГ в Германии существенно улучшается контроль уровня АД и показателей липидов [31]. После 3 мес. терапии фиксированной комбинацией аторвастатина, периндоприла и амлодипина в другом наблюдательном исследовании CORAL наблюдалось снижение уровня среднего офисного уровня АД на $26,3 \pm 16,6 / 11,6 \pm 9,9$ мм рт.ст., уровня холестерина липопротеидов низкой плотности с $3,41 \pm 1,01$ до $2,80 \pm 0,82$ ммоль/л и уровня триглицеридов с $2,26 \pm 1,17$ до $1,82 \pm 0,83$ ммоль/л [32].

Неожиданные результаты были получены при оценке эффективности снижения АД и улучшения липидного профиля у пациентов с АГ, получавших фиксированные комбинации: двойную амлодипина с периндоприлом и тройную амлодипина с периндоприлом и аторвастатином в рамках исследования PAPA-CAD. Так, в подгруппе сочетанной статинотерапии отмечено увеличение числа пациентов, которые достигли целевого значения уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст. в большей степени, чем в группе двухкомпонентной терапии [33].

Литература/References

- World Health Organization. Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. Evidence and Research (2016).
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(5):733-43. doi:10.1016/j.cjca.2021.02.0094.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomized factorial trial. *Lancet*. 2018;392(10153):1127-37. doi:10.1016/S0140-6736(18)31776-8.
- Chapman RH, Benner JS, Pettrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch. Intern. Med*. 2005;165(10):1147-52. doi:10.1001/archinte.165.10.1147.
- ASCOT Legacy: Long-Term Benefits of BP, Cholesterol Management on HTN Aug 26, 2018 ACC News Story. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/08/20/17/59/sun-5am-ascot-esc-2018>.
- Sever P, Gupta A, Whiteley W, et al. S-2B-8: The ASCOT LEGACY cohort: the long-term effects of blood pressure and blood pressure variability on cardiovascular and renal outcomes. *Journal of Hypertension*. 2023;41,e-Supplement 1,e67-e68. doi:10.1097/01.hjh.0000913376.59859.51.
- Gupta A, Whiteley W, Godec T, et al. The relationship between BP-control, BP-variability and antihypertensive treatment with the longterm risk of cardiovascular event: lessons from the ASCOT-LEGACY 20-year follow-up. *Journal of Hypertension*. 2021;39:e148. doi:10.1097/01.hjh.0000745996.70900.76.
- Gupta A, Whiteley W, Godec T, et al. Long term benefits of blood pressure treatment on the incidence of atrial fibrillation, heart failure and cardiovascular morbidity and mortality: 20-years follow-up of ASCOT-LEGACY. *Journal of Hypertension*. 2021;39:e8. doi:10.1097/01.hjh.0000744436.51700.9f42.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. 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.
- Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension*. 2018;7(4):846-53. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
- Bangalore S, Kumar S, Messerli FH, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *Am. J. Med*. 2010;123(11):1016-30. doi:10.1016/j.amjmed.2010.06.014.
- Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. 2003;107(9):1284-90. doi:10.1161/01.cir.0000054165.93055.42.
- Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc. Res*. 2007;73(1):237-46. doi:10.1016/j.cardiores.2006.10.021.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
- Nissen SE, Tuzcu EM, 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;292(18):2217-25. doi:10.1001/jama.292.18.2217.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med*. 2004;351(20):2058-68. doi:10.1056/NEJMoa042739.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med*. 2008;358(15):1547-59. doi:10.1056/NEJMoa0801317.
- Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, et al. Comparison of cardiovascular events among users of different classes of antihypertension medications: a systematic review and network

Заключение

Анализ целей, дизайна и результатов описанных исследований невольно вновь и вновь заставляет вернуться к исследованию ASCOT Legacy, признать его важность и очевидную практическую пользу как для пациентов, так и для врачей. Исследование ASCOT Legacy предоставляет уникальную и ценную возможность изучить эффекты назначенного лечения в течение длительного периода наблюдения у пациентов с АГ и высоким риском развития ССЗ. Длительное наблюдение, рандомизация при распределении стратегии терапии дает этому исследованию преимущество перед аналогичными нерандомизированными наблюдательными исследованиями. Другой его сильной стороной является большая когорта пациентов с АГ, дислипидемией, что дало возможность достоверно исследовать долгосрочное влияние как гиполипидемических, так и антигипертензивных препаратов на смертность, оценить преимущества и недостатки различных терапевтических стратегий, и, несомненно, позволит выдвигать новые гипотезы для будущих исследований.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- meta-analysis. *JAMA Netw. Open.* 2020;3(2):e1921618. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.21618.
23. Kim YH, Her A-Y, Jeong MH, et al. Comparison of clinical outcomes between angiotensin-converting-enzyme inhibitors and ARBs in patients with acute myocardial infarction with dyslipidemia after a successful stent implantation. *Anatol. J. Cardiol.* 2020; 23(2):86-98. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.60374.
 24. Karpov YuA, Deev AD. Uncontrolled arterial hypertension — new opportunities in solving the problem of improving the effectiveness of treatment. *Kardiologiya.* 2012;2:29-35. (In Russ.) Карпов Ю.А., Деев А.Д. Неконтролируемая артериальная гипертония — новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. *Кардиология.* 2012;2:29-35.
 25. Karpov YuA, Sorokin EV. The effect of combined hypotensive therapy on the risk of cardiovascular complications and vascular age: the results of a multicenter open study of ADVANTAGE/AGE. *Atmosphere. Cardiology news.* 2015;3:2-10. (In Russ.) Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANTAGE/AGE. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2015;3:2-10.
 26. Nedogoda SV, Konradi AO, Zvartau NE, et al. Optimization of blood pressure control and angioprotection using a fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with arterial hypertension and high pulse wave propagation velocity. *Kardiologiya.* 2017;57(3): 31-8. (In Russ.) Недогода С.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. и др. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны. *Кардиология.* 2017;57(3):31-8.
 27. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet.* 2021;398(10306):1133-46. doi:10.1016/S0140-6736(21)01827-4.
 28. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am. J. Med.* 2012;125(9):882-7. doi:10.1016/j.amjmed.2011.12.013.
 29. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur. Heart J.* 2013;34(38):2940-8. doi:10.1093/eurheartj/ehz295.
 30. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
 31. Jacob S, Weger B. Blood pressure, lipid lowering and self-reported adherence with a fixed-dose combination of Atorvastatin/Perindopril/Amlodipine in primary care: a non-interventional study. *Der Internist.* 2018;59(1):PS157. doi:10.1097/01.HJH.0000523313.469278F.
 32. Simon A, Dezsi CA. Treatment of hypertensive and hypercholesterolaemic patients with the triple fixed combination of atorvastatin, perindopril and amlodipine: the results of the CORAL study. *Adv. Ther.* 2019;36(8):2010-20. doi:10.1007/s12325-019-01002-8.
 33. Dezsi CA. Treatment with triple combination of atorvastatin, perindopril, and amlodipine in patients with stable coronary artery disease: a subgroup analysis from the PAPA-CAD study. *J. Int. Med. Res.* 2018;46(5):1902-9. doi:10.1177/0300060518760158.