

Повышение эффективности лечения артериальной гипертензии и дислипидемии при использовании тройной фиксированной комбинации и концепции “сосудистого возраста”Цыганкова О. В.^{1,2}, Батлук Т. И.², Латынцева Л. Д.²

Цель. Изучить эффективность, безопасность и влияние на сосудистый возраст отдельных и фиксированных комбинаций амлодипина, блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и розувастатина у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с неконтролируемым течением артериальной гипертензии и сопутствующей дислипидемией.

Материал и методы. В открытое сравнительное исследование (серия случаев) было включено 148 мужчин и женщин (средний возраст 60,63±8,16 лет). Пациенты случайно были разделены на 2 группы: группа 1 (n=76) получала фиксированную трехкомпонентную комбинацию амлодипин, лизиноприл, розувастатин; группа 2 (n=72) получала двухкомпонентную свободную гипотензивную комбинацию (амлодипин/лозартан) и розувастатин. Дозовые формы подбирались исходя из рекомендаций лечащего врача поликлиники и не регламентировались исследователями. Исследование включало в себя оценку артериального давления, липидного профиля (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов), стандартных биохимических показателей, сердечно-сосудистых рисков (ССР) по шкале ASCORE, приверженности к терапии, изменения индекса аугментации (ИА) на начальном этапе и спустя 6 мес. терапии (первый и второй визиты, соответственно). Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Спустя 6 мес. терапии отмечены достоверные внутригрупповые различия в сравнении с исходными значениями, в т.ч. для группы 1 значимо снизились уровни ОХС ($p=0,002$), ХС-ЛНП ($p=0,001$), ССР по шкале ASCORE ($p=0,01$) и сосудистый возраст ($p=0,01$); для группы 2 — ОХС ($p=0,03$), ХС-ЛНП ($p=0,005$). В группе фиксированной трехкомпонентной терапии значения ИА ($p=0,04$), ОХС ($p=0,012$), ХС-ЛНП ($p=0,024$), ССР по шкале ASCORE ($p=0,02$) и сосудистого возраста ($p=0,01$) были значимо ниже, чем в группе свободной комбинации.

Заключение. Фиксированная комбинация, включающая амлодипин, лизиноприл и розувастатин, является более эффективной и равно безопасной относительно свободной комбинации, содержащей амлодипин/лозартан и розувастатин, не только по влиянию на ХС-ЛНП и ИА, что обусловлено лучшей “вынужденной” приверженностью к статинотерапии, но и на показатели “сосудистого возраста”, рассчитанного с использованием шкалы ASCORE, что может служить дополнительным фактором увеличения мотивации пациентов к приему прогноз-модифицирующей терапии.

Ключевые слова: сосудистый возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, сердечно-сосудистый риск.

Отношения и деятельность. Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Цыганкова О. В. — д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ; с.н.с. лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-0207-7063, Батлук Т. И.* — аспирант, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Латынцева Л. Д. — к.м.н., заслуженный врач РФ, зав. терапевтическим отделением клиники; с.н.с. лаборатории неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1913-5231.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИА — индекс аугментации, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, SD — стандартное отклонение.

Рукопись получена 11.06.2020

Рецензия получена 19.07.2020

Принята к публикации 01.08.2020



Для цитирования: Цыганкова О. В., Батлук Т. И., Латынцева Л. Д. Повышение эффективности лечения артериальной гипертензии и дислипидемии при использовании тройной фиксированной комбинации и концепции “сосудистого возраста”. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(9):4026. doi:10.15829/1560-4071-2020-4026

Increment of the effectiveness of treating hypertension and dyslipidemia using a triple fixed-dose combination and the vascular age conceptTsygankova O. V.^{1,2}, Batluk T. I.², Lатынцева Л. Д.²

Aim. To study the efficacy, safety and effect on vascular age of free-equivalent and fixed-dose combinations of amlodipine, a renin-angiotensin-aldosterone system blockers and rosuvastatin in patients with high and very high cardiovascular risk with uncontrolled hypertension and concomitant dyslipidemia.

Material and methods. This open-label case series study included 148 men and women (mean age 60,63±8,16 years). The patients were randomly divided into 2 groups: group 1 (n=76) received a triple fixed-dose combination of amlodipine, lisinopril, rosuvastatin; group 2 (n=72) received a dual free-equivalent antihypertensive combination (amlodipine/losartan) and rosuvastatin. The doses

were selected by the attending physician and were not regulated by the researchers. The study included an assessment of blood pressure, lipid profile (total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides), biochemical profile, ASCORE value, medication adherence, changes in the augmentation index (AI) at baseline and after 6 months of therapy (first and second visits, respectively). The results were considered significant at $p < 0,05$.

Results. After 6 months of therapy, significant intragroup differences were noted in comparison with the baseline values. In group 1, the levels of TC ($p=0,002$), LDL-C

($p=0,001$), ASCORE value ($p=0,01$), and vascular age ($p=0,01$) significantly decreased; in group 2 — TC ($p=0,03$), LDL-C ($p=0,005$). In the group of triple fixed-dose therapy, the values of AI ($p=0,04$), TC ($p=0,012$), LDL-C ($p=0,024$), ASCORE value ($p=0,02$) and vascular age ($p=0,01$) were significantly lower than in the free-equivalent group.

Conclusion. The fixed-dose combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin, is more effective and equally safe relative to the free-equivalent combination of amlodipine/losartan and rosuvastatin, not only in terms of effect on LDL-C and AI, but also on vascular age parameters calculated using the ASCORE scale. This can serve as an additional motivating factor for patients to receive therapy.

Key words: vascular age, hypertension, dyslipidemia, cardiovascular risk.

Relationships and Activities. The study was partially carried out under the State Assignment within the budget theme № АААА-А17-117112850280-2.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), встречаясь в 30–45% среди взрослого населения планеты [1]. Согласно ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension (2018г), >1 млрд человек в мире имеют АГ [2]. Повышенное артериальное давление (АД) остается лидирующим глобальным “донором” преждевременной смерти, достигнув почти 10 млн смертей в 2015г (в т.ч. 4,9 млн из-за ишемической болезни сердца (ИБС) и 2,5 млн — вследствие инсульта), что эквивалентно крушению 80 больших авиалайнеров каждый день. К тому же высокое АД обеспечивает более чем 200 млн случаев инвалидности в мире. Между уровнем АД и риском ССЗ существует прямая связь, которая начинается с относительно низких значений — 110–115 мм рт.ст. для систолического АД (САД) и 70–75 мм рт.ст. для диастолического АД (ДАД) [3].

Наряду с эффективной медикаментозной терапией собственно высокого АД, одним из важных аспектов в снижении смертности и улучшении качества жизни пациентов является воздействие на сопутствующие АГ факторы риска ССЗ, в т.ч. гормональные нарушения, распространенность которых в популяции достаточно высока [4–6]. Например, по данным исследования ЭССЕ-РФ, повышенный уровень общего холестерина (ОХС) выявлен у более чем 50% взрослого населения и увеличивался с возрастом, уровень триглицеридов (ТГ) был выше нормы у мужчин в 30% случаев, а у женщин — в 20%; в США (2005–2008гг) повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) отмечено более чем у 100 млн человек (~53% взрослого населения) [7–10].

К сожалению, приверженность к антигипертензивной терапии спустя 12 мес. составляет менее половины — 45% [11], а к гиполипидемической терапии — еще меньше, в среднем — 35% среди пациентов без ИБС и сахарного диабета (СД) [12]. Потому особенно актуальное звучание приобретает стратегия “полипилл”, созданная для преодоления подобных препят-

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Tsygankova O. V. ORCID: 0000-0003-0207-7063, Batluk T. I.* ORCID: 0000-0002-0210-2321, Latyntseva L. D. ORCID: 0000-0003-1913-5231.

*Corresponding author: novagirl@mail.ru

Received: 11.06.2020 **Revision Received:** 19.07.2020 **Accepted:** 01.08.2020

For citation: Tsygankova O. V., Batluk T. I., Latyntseva L. D. Increment of the effectiveness of treating hypertension and dyslipidemia using a triple fixed-dose combination and the vascular age concept. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(9):4026. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4026

ствий и состоящая из нескольких ключевых лекарственных средств [13, 14]. В Российской Федерации представлена единственная трехкомпонентная фиксированная этиопатогенетическая комбинация препаратов для лечения АГ и дислипидемии, включающая в себя амлодипин, лизиноприл и розувастатин, которая отдельно упоминается в национальных рекомендациях по “Диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза” (2017г). [15]. Для практики предложены 4 варианта дозирования с изменением дозы лизиноприла 10–20 мг, амлодипина 5–10 мг и розувастатина 10–20 мг.

Еще одним инструментом увеличения приверженности к лечению является понятие о “сосудистом возрасте”, обеспечивающее доступную “общечеловеческую” мотивацию для пациента, поскольку призыв “снизить свой возраст на несколько лет” является более понятным и прагматичным, нежели уменьшить свой “абсолютный или относительный риск на определенное количество процентов” [16]. Концепция сосудистого возраста построена на основании европейской шкалы SCORE и была разработана и внедрена в повседневную клиническую практику благодаря шкале ASCORE, основой для разработки которой стали клинические и демографические данные 19257 пациентов с АГ, включенных врачами общей практики Великобритании и нескольких северо-европейских стран в крупнейшее рандомизированное исследование ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm), проведенное на рубеже XX–XXI веков. Достоверная прогностическая ценность была выявлена для следующих показателей: мужской пол, возраст, СД, САД, курение, уровни креатинина, глюкозы натощак, ОХС и ХС-ЛНП. Также в расчетную модель включалась предшествующая гипотензивная терапия [17, 18]. Риск сердечно-сосудистых событий по шкале ASCORE достоверно коррелирует с риском фатальных и нефатальных событий по шкале SCORE.

Дополнительный резерв для повышения приверженности к медикаментозной терапии в современной кардиологии — динамический компьютерный анализ состояния сосудов, их демпфирующей функции (определение скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации (ИА)). Метод основан на том, что высокочувствительный датчик, размещённый в системе плечевой манжеты (так же как при обычном измерении АД), улавливает мельчайшие колебания стенки сосудов (сосудистые волны), которые записываются на компьютер и обрабатываются в автоматическом режиме. Датчик настолько чувствителен, что его измерения сходны с измерениями непосредственно внутри сосуда, проводившимися в эксперименте. В ходе исследования определяются два основных параметра:

1. Показатель скорости распространения пульсовой волны — эффективное и высоковоспроизводимое измерение для оценки васкулярной эндотелиальной дисфункции (т.е. эластичности артерий) и артериальной ригидности.

2. Показатель ИА или прироста позволяет оценить вклад поздней систолической волны в величину пульсового давления. Значение ИА в процентах со знаком “–” свидетельствует о том, что прирост пульсового давления отсутствует. С другой стороны, ИА со знаком “+” говорит об увеличении пульсового давления на эту величину. Величина ИА определяется жесткостью артерий эластического типа (аорта, подвздошные артерии) и величиной сосудистого тонуса мышечных артерий сосудов нижних конечностей. Жесткость артерий эластического типа определяет время начала поздней систолической волны, а амплитуда этой волны зависит от тонуса гладких мышц артерий нижних конечностей.

Величина ИА при всех прочих равных условиях сильно зависит от числа сердечных сокращений: так, при тахикардии смещается в область отрицательных значений, а при брадикардии наблюдается обратная тенденция — происходит смещение в область положительных значений. Для исключения этого эффекта используют процедуру нормирования по длительности сердечного цикла. Критерии оценки ИА приведены в таблице 1 (Калинина А. М. и др., 2014) [19].

Цель: изучить эффективность, безопасность и влияние на сосудистый возраст отдельных и фиксированных комбинаций амлодипина, блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и розувастатина у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) с неконтролируемым течением АГ и сопутствующей дислипидемией.

Материал и методы

Дизайн исследования — открытое одноцентровое интервенционное сравнительное исследование, серия случаев. Объем выборки составил 148 человек и рассчитан по формуле $n=[A+B]2*2*SD2/DIFF2$, по М. Bland, 2000.

Критерии включения:

- Возраст 40–80 лет;
- Мужчины и женщины;
- АГ давностью не менее 1 года;
- Наличие высокого или очень высокого ССР

(согласно Российским рекомендациям по дислипидемиям 2017г) [15];

- Недостижение целевых значений АД на фоне ранее проводимой гипотензивной терапии (АД >140/90 мм рт.ст.);

- Недостижение целевых значений ХС-ЛНП на фоне или без проводимой терапии статинами (для пациентов высокого риска ХС-ЛНП >2,5 ммоль/л, очень высокого уровня >1,8 ммоль/л);

- Подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- Анамнестические указания на непереносимость компонентов, входящих в состав препарата или наличие противопоказаний к ним;

- Наличие инфекционных и паразитарных болезней, новообразований, болезней крови и кроветворных органов, психических расстройств и расстройств поведения, выраженное снижение функций жизненно важных органов;

- Наличие атеросклероз-ассоциированных заболеваний (ИБС, коронарная реваскуляризация, острые нарушения мозгового кровообращения, каротидный атеросклероз со стенозом >50%, клинически

Таблица 1

Критерии оценки индекса аугментации, $AIp\%$

| Возраст, годы | Средняя величина | Нижний интервал | Верхний интервал |
|---------------|------------------|-----------------|------------------|
| 20-29 | -4,67 | -23,27 | 16,87 |
| 30-39 | 3,03 | -15,5 | 24,57 |
| 40-49 | 10,73 | -7,87 | 32,27 |
| 50-59 | 18,43 | -0,17 | 39,97 |
| 60-69 | 26,13 | 7,53 | 47,67 |
| 70-79 | 33,83 | 15,23 | 55,37 |
| 80+ | 41,53 | 22,93 | 63,07 |

Сокращение: $AIp\%$ — вклад отраженной волны (%).

Таблица 2

Характеристика обследованных пациентов

| Показатель | Значения (n=148) |
|--------------------------------------|------------------|
| Мужчины/женщины, % | 34,5/65,5 |
| Возраст, лет | 60,63±8,16 |
| СД, абс. (%) | 28 (18,9) |
| НТГ, абс. (%) | 32 (21,6) |
| ХСН, абс. (%) | 86 (58,1) |
| Курение, абс. (%) | 49 (33,1) |
| САД исходно, мм рт.ст. | 154 (150; 160) |
| ДАД исходно, мм рт.ст. | 100 (90; 105) |
| ОХС, ммоль/л | 6,5 (6,1; 7,0) |
| ТГ, ммоль/л | 1,8 (1,4; 2,0) |
| ХС-ЛВП, ммоль/л | 0,7 (0,5; 0,9) |
| ХС-ЛНП, ммоль/л | 4,2 (3,9; 4,4) |
| Глюкоза плазмы, ммоль/л | 5,5 (5,1; 6,2) |
| Креатинин, мкмоль/л | 84,9±11,6 |
| Мочевина, ммоль/л | 5,8±1,5 |
| СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин | 84,7±13,8 |
| Сердечно-сосудистый риск (ASCORE), % | 12,05 |

Примечание: данные представлены в виде M±SD при нормальном и Me (25;75) при ненормальном распределении.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

значимый атеросклероз артерий нижних конечностей, брыжеечных, почечных артерий);

- Частота сердечных сокращений >80 в мин в состоянии покоя.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Первый этап включал оценку пациентов на соответствие критериям включения, подписание информированного согласия и общеклиническое обследование (физикальное, антропометрическое, биохимическое). На втором этапе выполнено сравнительное изучение эффективности и безопасности фиксированной трехкомпонентной комбинации амлодипина, лизиноприла, розувастатина и комбинации амлодипина/лозартана в сочетании со свободным приемом розувастатина у пациентов высокого и очень высокого ССР с неконтролируемым течением АГ и сопутствующей дислипидемией. Гипотензивная терапия, назначенная ранее, была отменена вследствие ее неэффективности, исключением являлся класс бета-блокаторов у пациентов с показаниями к их применению — хроническая сердечная недостаточность (ХСН), тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий.

Обследуемые были разделены на 2 группы в случайном порядке методом слепых конвертов. Пациенты группы 1 (n=76) получали фиксированную трехкомпонентную комбинацию амлодипин, лизиноприл, розувастатин (препарат Эквамер компании “Гедеон Рихтер”) в различных дозировках (5/10/10, 5/10/20, 10/20/20, 10/20/10 мг). Пациенты группы 2 (группа сравнения, n=72) получали двухкомпонентную фиксированную гипотензивную комбинацию (амлодипин/лозартан) в дозах 5/50 или 5/100 мг, препарат Амзаар компании “MSD” и розувастатин — препарат Мертинил компании “Гедеон Рихтер” 10-20 мг. Дозы лекарственных средств определялись лечащим врачом в зависимости от степени АГ и выраженности дислипидемии. По половому составу, возрасту, основным биохимическим показателям, уровням ОХС, ХС-ЛНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), ТГ, цифрам АД и степени ССР, оцененного по шкале ASCORE, а также наличию и функциональному классу ХСН, статусу курения, сопутствующему СД 2 типа, группы были сопоставимыми. Визиты в исследовательский центр для оценки изучаемых показателей осуществлялись исходно, а также через 6 мес. амбулаторного наблюдения пациента.

В таблице 2 представлено распределение клинико-лабораторных показателей обследованных больных.

Третий этап исследования (через 6 мес.) включал оценку достижения целевых значений АД, показателей липидного обмена, частоты нежелательных явлений, ССР по шкале ASCORE, приверженности к терапии, изменения ИА. Измерение уровня АД осуществлялось медицинским персоналом трижды с помощью автоматического тонометра Omron M5-I

(Япония) с интервалом в 1-2 мин на левой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха, регистрировали среднее значение двух последних измерений. Кровь для оценки биохимических характеристик забирали натощак; использовался энзиматический колориметрический метод и реактивы фирмы “Vital Diagnostics” г. Санкт-Петербург (Россия). ИА рассчитывался с помощью программного обеспечения на приборе SphygmoCor (ATCor Mediscal, Австралия) как отношение ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отраженной волне, регистрируемой на сонной артерии и плечах во время систолы.

Алгоритм расчета 5-летнего риска сердечно-сосудистого события по шкале ASCORE включал в себя три этапа:

1. Оценка физиологических характеристик (статус курения, уровень САД, пол, возраст) с определением общего балла “А”.
2. Оценка данных липидного спектра (ОХС, ХС-ЛНП) с определением суммарного балла “В”.
3. Оценка уровня глюкозы, креатинина крови с определением суммарного балла “С”.
4. Расчет общего балла (А+В+С).

Общий балл по шкале ASCORE рассчитывался для каждого пациента с учетом его индивидуальных

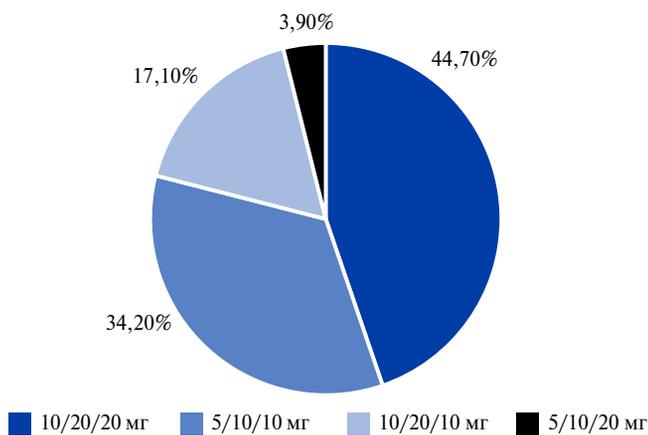


Рис. 1. Распределение дозовых форм фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина в группе 1.

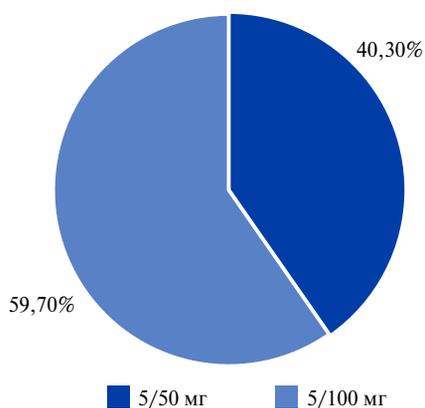


Рис. 2. Распределение доз фиксированной гипотензивной комбинации амлодипина и лозартана в группе 2.

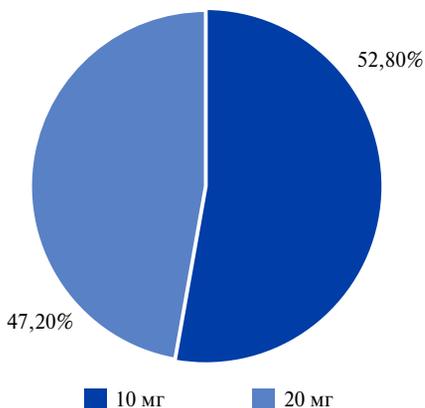


Рис. 3. Распределение дозировок розувастатина в группе 2.

показателей в начале и через 6 мес. терапии с последующей конвертацией в 5-летний риск сердечно-сосудистых событий: 0-26 баллов соответствует низкому риску сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет (0,15-2%); 28-34 балла — умеренному риску (2,44-4,4%); 36-46 баллов — высокому риску (5,35-13,87%); 48-50 баллов — очень высокому риску (16,67-19,97%).

Приверженность оценивалась по отношению количества выпитых таблеток к должному (100%) и рассчитывалась в процентах. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 20.0. Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков по тесту Колмогорова-Смирнова. Признаки, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее и стандартное отклонение $M \pm SD$, для описания признаков с отличным от нормального распределением указывали медиану и межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) — $Me (25;75)$. При нормальном распределении различия между группами анализировали, применяя независимый T-test и Oneway ANOVA. При ненормальном распределении оценка значимости различий проводилась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для сравнения распределений качественного признака использовался тест χ^2 . Результаты всех статистических тестов считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На последнем визите, спустя 6 мес. амбулаторного ведения, согласно назначениям лечащих врачей, распределение различных вариантов дозирования принимаемых препаратов в обеих группах было представлено следующим образом (рис. 1-3). При анализе этих данных видно, что максимальную в нашем исследовании дозу розувастатина — 20 мг, получали одинаковое количество пациентов в каждой группе (44,7% и 47,2% в группе 1 и 2, соответственно, $p > 0,05$). Максимальные дозы гипотензивных агентов для группы 1, составившие 10 мг амлодипина и 20 мг лизиноприла, принимали 61,8% пациентов. Для группы 2 максимальные дозировки составили 5 мг амлодипина и 100 мг лозартана, которые принимали 59,7% пациентов, $p > 0,05$ в сравнении с группой фиксированной комбинации.

Неконтролируемое течение АГ являлось критерием включения и основанием для госпитализации, что объясняет высокие исходные цифры АД у включенных пациентов. Обращает на себя внимание также высокое пульсовое АД в обеих группах, что, учитывая превалирование в исследовании лиц пожилого возраста (старше 60 лет по классификации Всемирной организации здравоохранения) — 56,5%, можно расценивать как поражение органов-мишеней. Как в группе 1, так и в группе 2, средние значения САД и ДАД достигли рекомендуемых спустя 6 мес. терапии и достоверно не различались ($p > 0,05$). Целевых цифр АД достигли 83% и 84% пациентов в группах 1 и 2, соответственно.

Согласно Европейским рекомендациям по АГ 2018г, на фоне адекватной антигипертензивной терапии показатели, свидетельствующие о поражении сосудистой стенки, в т.ч. ИА и скорость распростра-

ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

1 капсула 1 раз в день

**УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквимер® – фиксированная комбинация с розувастатином для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией^{1,2}



 **5 + 10 + 10 мг №30**

 **5 + 10 + 20 мг №30**

 **10 + 20 + 10 мг №30**

 **10 + 20 + 20 мг №30**

ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- ◆ Суточный контроль артериального давления и холестерина²⁻⁴
- ◆ Благоприятный профиль безопасности⁴
- ◆ Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему⁵

АГ – артериальная гипертензия; ДЛП – дислипидемия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; МС – метаболический синдром; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ОХС – общий холестерин

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>, дата доступа 23.05.2020

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эквимер®, Рег. номер: ЛП-003094 от 07.05.2020

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10-15.

4. Карпов Ю.А. ПМЖ. 2015; 27: 1581-83.

5. Mancia G.et.al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д.8
Тел.: +7(495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников.

 **ГЕДЕОН РИХТЕР**

Таблица 3

Динамика показателей АД и ИА в группах 1 и 2

| | Группа 1 | | Группа 2 | | P (16-26) |
|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------|
| | Исходно | Через 6 мес. (16) | Исходно | Через 6 мес. (26) | |
| САД, мм рт.ст. | 157 (150; 160) | 126 (120; 130) | 154 (148; 165) | 128 (120; 130) | 0,124 |
| ДАД, мм рт.ст. | 99 (90; 104) | 79 (70; 85) | 102 (90; 105) | 77 (65; 85) | 0,21 |
| ПАД, мм рт.ст. | 62 (48; 66) | 46 (35; 58) | 60 (46; 68) | 48 (35; 60) | 0,14 |
| ИА, % | 35,3 (24,2; 42,1) | 21,6 (16,4; 25,1) | 37,6 (27,1; 43,7) | 28,2 (23,6; 36,2) | 0,04 |

Примечание: данные в таблице представлены в виде Me (25;75).

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИА — индекс аугментации, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 4

Динамика основных биохимических показателей крови в обеих группах

| Основные показатели | Группа 1 | | Группа 2 | | P (1a-16) | P (2a-26) | P (16-26) |
|------------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| | Исходно (1a) | Через 6 мес. (16) | Исходно (2a) | Через 6 мес. (26) | | | |
| ОХС, ммоль/л | 6,6 (6,2; 6,9) | 3,9 (3,6; 4,5) | 6,3 (6,0; 6,7) | 4,5 (4,1; 4,9) | 0,002 | 0,03 | 0,012 |
| ХС-ЛНП, ммоль/л | 4,3 (3,7; 4,5) | 1,9 (1,7; 2,3) | 4,2 (3,7; 4,4) | 2,9 (2,4; 3,2) | 0,001 | 0,005 | 0,024 |
| ХС-ЛВП, ммоль/л | 0,9 (0,7; 2,1) | 1,3 (1,0; 1,5) | 0,7 (0,6; 0,8) | 1,1 (0,9; 1,4) | 0,172 | 0,121 | 0,265 |
| ТГ, ммоль/л | 1,9 (1,6; 2,3) | 1,3 (1,0; 1,5) | 1,8 (1,6; 2,0) | 1,5 (1,1; 1,5) | 0,214 | 0,087 | 0,177 |
| АСТ, ммоль/л | 24,3±7,8 | 25,7±6,2 | 23,1±5,6 | 29,1±8,7 | 0,129 | 0,098 | 0,22 |
| АЛТ, ммоль/л | 26,4±8,2 | 25,4±8,9 | 27,3±6,9 | 23,3±8,3 | 0,22 | 0,199 | 0,36 |
| СКФ (СКД-ЕРП), ммоль/л | 82,2±12,5 | 79,3±10,6 | 87,1±15,6 | 88,4±11,2 | 0,079 | 0,095 | 0,234 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,4 (5,2; 6,1) | 5,7 (4,6; 6,3) | 5,8 (5,4; 6,4) | 5,2 (4,2; 6,2) | 0,288 | 0,081 | 0,197 |

Примечание: данные представлены в виде M±SD в случае нормального распределения, в виде Me (25;75) в случае ненормального распределения.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

нения пульсовой волны, могут изменяться достаточно быстро (недели, месяцы) [2]. Нами зарегистрировано достоверное, в сравнении с контролем, снижение ИА в группе пациентов, получающих фиксированную трехкомпонентную комбинацию (амлодипин, лизиноприл, розувастатин) (p=0,04), что свидетельствует о повышении эластичности артерий и отражает вазопротективный эффект данного представителя концепции “полипилл”. В группе сравнения (амлодипин, лозартан в сочетании с розувастатином) ИА как показатель сосудистой жесткости значимо не изменился (табл. 3). Ранее в ряде работ было продемонстрировано, что его снижение на фоне лечения приводит к достоверному улучшению отдаленного прогноза [17, 18]. Изменения основных показателей липидного спектра и биохимических параметров на фоне терапии отражены в таблице 4.

Подавляющее большинство пациентов не принимали до настоящего исследования статины на регулярной основе, о чем свидетельствует исходно высокий уровень ХС-ЛНП и проявления “метаболической дислипидемии” — повышенный уровень ТГ наряду со снижением ХС-ЛВП. Возможным объяснением тому служит недооценка тяжести ССР и низкая приверженность к приему липидмодифицирующих агентов. Спустя 6 мес. терапии в рамках проводимого

нами исследования было продемонстрировано значимое снижение ОХС и ХС-ЛНП в обеих группах. В группе пациентов, принимающих фиксированную трехкомпонентную комбинацию, содержащую розувастатин, его “вынужденный” прием, наряду с достоверным различием в показателе ИА, привел к значимо большему снижению концентраций атерогенных липидов плазмы — ХС-ЛНП и ОХС. Отмечалась также тенденция к более высоким значениям ХС-ЛВП и более низким значениям ТГ в группе 1 относительно группы 2, не достигшая, однако, статистической значимости. Таким образом, у пациентов, принимающих фиксированную комбинацию статина и антигипертензивных препаратов, отмечалось максимальное снижение ХС-ЛНП как стратегической мишени терапии и достижение его целевых значений у 72% пациентов с высоким и очень высоким ССР сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что можно расценить как дополнительный шаг к улучшению их прогноза.

Менее выраженная положительная динамика в липидном профиле группы сравнения, где пациенты принимали розувастатин в дополнение к антигипертензивной терапии амлодипином и лозартаном, вероятно, объясняется низкой приверженностью к статинотерапии при отсутствии клинически значи-

Таблица 5

Частота нежелательных явлений в исследуемых группах на визите 2

| Нежелательные явления | Группа 1, (n=76) | Группа 2, (n=72) |
|---|------------------|------------------|
| Отек нижних конечностей, абс. (%) | 3 (3,9%) | 2 (2,7%) |
| Пастозность нижних конечностей, абс. (%) | 4 (5,2%) | 3 (4,1%) |
| Головные боли, абс. (%) | 2 (2,6%) | 2 (2,7%) |
| Кашель, абс. (%) | 1 (1,3%) | - |
| Эпизоды гипотонии (АД <90/60 мм рт.ст.), абс. (%) | 1 (1,3%) | - |
| Металлический привкус во рту, абс. (%) | - | - |
| Сердцебиение, абс. (%) | 2 (2,6%) | 1 (1,3%) |

Сокращение: АД — артериальное давление.

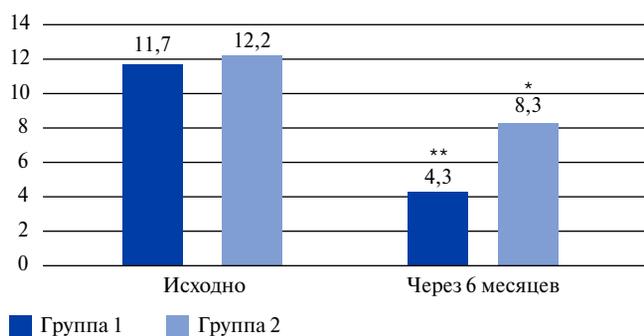


Рис. 4. Динамика ССР по шкале ASCORE, %.

Примечание: * — различия между группами 1 и 2 (p=0,02), ** — различия внутри группы 1 (p=0,01).

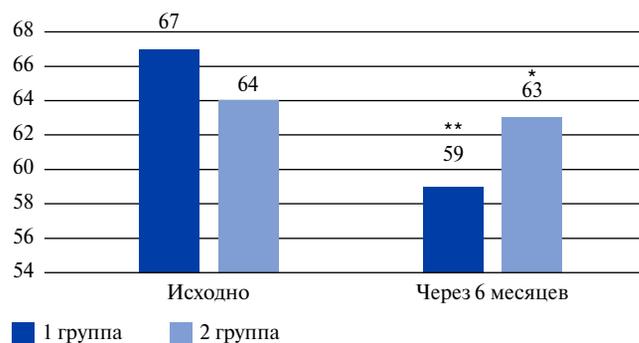


Рис. 5. Динамика сосудистого возраста в обеих группах, лет.

Примечание: * — различия между группами 1 и 2 (p=0,04), ** — различия внутри группы 1 (p=0,01).

мых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Так, 30 пациентов из 72 (41,6%) прекратили прием препарата при контрольном обследовании через 6 мес. В российском исследовании АНИЧКОВ также была продемонстрирована высокая приверженность к приему трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина, где среди комплаентных пациентов целевые значения АД достигли ~80%, ХС-ЛНП <2,5 ммоль/л — 16,6%, а <1,8 ммоль/л — 5,6%, при том, что критерием включения в этот протокол служили исходно высокие значения атерогенных липидов: ОХС ≥7,5 ммоль/л, ХС-ЛНП ≥4,9 ммоль/л [20].

Следует отметить, что в обеих группах не было отмечено негативного влияния исследуемых препаратов на биохимические показатели (аланинаминотрансферазу, аспаратаминотрансферазу, креатининфосфокиназу, глюкозу крови, креатинин и скорость клубочковой фильтрации). Переносимость препаратов в обеих группах в целом можно расценить как хорошую (табл. 5). Частота нежелательных явлений низкая и предсказуемая, достоверных межгрупповых отличий не выявлено.

Основной целью лечения пациентов с АГ является не только и не столько достижение целевых значений АД, но и прежде всего положительная модификация прогноза. Важным шагом на этом пути является динамическая оценка степени риска фатальных и нефатальных

ССО у конкретного пациента с помощью надежных статистических инструментов и умение доходчиво и убедительно донести до него эту информацию, что может послужить дополнительным аргументом в необходимости строгого и осознанного выполнения врачебных рекомендаций. Врачу такая оценка суммарного риска поможет определить интенсивность лечебных и профилактических мероприятий [17, 18]. Одна из причин низкой приверженности — недопонимание пациентом значения рисков ССО. Для улучшения взаимопонимания врача и пациента была разработана концепция “сосудистого возраста”.

В исследовании различных подходов по оценке сосудистого возраста, где принимала участие выборка 1600 жителей Санкт-Петербурга (подгруппа ЭССЕ-РФ) было продемонстрировано, что расчетный метод ASCORE являлся более эффективным в повышении приверженности и не требовал дополнительных финансовых и организационных ресурсов [21]. Принципиально важной находкой нашего исследования явилось продемонстрированное достоверное снижение расчетного риска ССО по шкале ASCORE на фоне терапии фиксированной трехкомпонентной комбинацией (амлодипин, лизиноприл и розувастатин) уже в течение 6 мес. наблюдения (рис. 4). Произошло перераспределение пациентов с высокой степени риска ССО (общий риск 36-46 балла, по

ASCORE 5,35-13,87%) в сторону умеренного (общий риск 28-34 балла, по ASCORE 2,44-4,4%) и, что особенно важно, низкого риска (общий риск 0-26 баллов, по ASCORE 0,15-2%).

Представляются интересными полученные нами данные, касающиеся уменьшения сосудистого возраста в обеих группах наблюдения, в частности, в группе “полипилл” он снизился в среднем на 8 лет ($p=0,01$) (рис. 5). Возможно, на положительную динамику ССР и расчетного сосудистого возраста, достигшую степени достоверности для группы 1 ($p=0,04$), оказывает влияние не только медикаментозная терапия, но и проведенная беседа с пациентом о новом понятии “сосудистый возраст”, факторах его определяющих и возможностях положительной модификации биологического возраста сосудов.

К концу периода наблюдения приверженность к лечению розувастатином в группе 2 резко снизилась, так, 29 (40,2%) пациентов из 72 прекратили прием в результате различных причин. Однако для трехкомпонентной фиксированной комбинации в группе 1 и для двухкомпонентной комбинации антигипертензивных препаратов в группе 2 приверженность оказалась высокой — 80,2% (61 пациент) и 86,1% (62 пациента).

Заключение

Согласно проведенному нами исследованию, единственная содержащая статин фиксированная комбинация, включающая лизиноприл, амлодипин и розувастатин, является более эффективной и равно безопасной относительно свободной комбинации, со-

державшей розувастатин и амлодипин/лозартан, обеспечивая достижение целевых уровней АД у 83%, а целевых уровней ХС-ЛНП у 72% пациентов с минимальным количеством нежелательных явлений, расширяя перспективы достижения целевых уровней ведущих модифицируемых факторов ССР. Прием “полипилл” уже через 6 мес. терапии более значимо снижает уровни ОХС и ХС-ЛНП, ИА, ССР по ASCORE и сосудистый возраст пациентов в сравнении с раздельным приемом гипотензивных и липидкорректирующих средств, что можно объяснить лучшей “вынужденной” приверженностью к статинотерапии в категории пациентов без клинически значимых атеросклероз-ассоциированных заболеваний.

Полученные данные подчеркивают важность максимального упрощения техники приема лекарственных средств, в т.ч. за счет использования фиксированных этиопатогенетических комбинаций препаратов, особенно, в первичной профилактике. Используемый термин “сосудистый возраст” и алгоритм для его оценки на основании простых клинико-анамнестических и лабораторных данных позволяют доходчиво и эффективно транслировать индивидуальные риски. Доступная терминология оптимизирует сотрудничество врача и больного, являясь дополнительным инструментом для повышения приверженности к проводимой прогноз-модифицирующей терапии.

Отношения и деятельность. Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Литература/References

- Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. GBD Risk Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(10010):2287-323. doi:10.1016/S0140-6736(15)00128-2.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Oparyl S, Acelajado MC, Bakris GL, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;22:4:18014. doi:10.1038/nrdp.2018.14.
- Bagdulina EN, Fedorova EL, Tsygankova OV, et al. Coupling of anthropometric characteristics with levels of follicle-stimulating hormone and oestradiol in young women with arterial hypertension. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013;6:24. (In Russ.) Багдулина Е.Н., Федорова Е.Л., Цыганкова О.В. и др. Взаимосвязи антропометрических характеристик с уровнями фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола у женщин молодого возраста, страдающих артериальной гипертензией. Медицина и образование в Сибири. 2013;6:24.
- Tsygankova OV, Kalinina EM, Latyntseva LD, Voevoda MI. Successful correction of refractory arterial hypertension and morbid obesity in patient with severe obstructive apnea syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):74-80. (In Russ.) Цыганкова О.В., Калинина Е.М., Латынцева Л.Д., Воевода М.И. Успешный опыт коррекции рефрактерной артериальной гипертонии и морбидного ожирения у пациента с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):74-80. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-74-80.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Prophylactic medicine*. 2016;19(1):15-23. (In Russ.) Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15-23. doi:10.17116/profmed201619115-23.
- Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care*. 2017;23(9 Suppl):S139-S148.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: prevalence, treatment, and control of high levels of low-density lipoprotein cholesterol — United States, 1999-2002 and 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(4):103-8.
- Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(2):203-12.
- Colantonio LD, Rosenson RS, Deng L, et al. Adherence to Statin Therapy Among US Adults Between 2007 and 2014. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(1):e010376. doi:10.1161/JAHA.118.010376.
- Cimmaruta D, Lombardi N, Borghi C, et al. Polypill, hypertension and medication adherence: The solution strategy? *Int J Cardiol*. 2018;252:181-6. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.075.

14. Webster R, Patel A, Selak V, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polyfills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol.* 2016;205:147-56. doi:10.1016/j.ijcard.2015.12.015.
15. Diagnosis and management of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines VI revision, Moscow 2017. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотра. М., 2017. https://noatero.ru/sites/default/files/references_v6.pdf (28 Apr 2020).
16. Prieto-Merino D, Dobson J, Gupta AK, et al. ASCORE: an uptodate cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data. *J Hum Hypertens.* 2013;8:492-6. doi:10.1038/jhh.2013.3.
17. Karpov YA, Sorokin EV. Risk assessment in hypertension and vascular age. New tools for the improvement of the treatment quality and the relationships between the doctor and the patient. *Atmosphere. News in Cardiology.* 2015;2:18-24. (In Russ.) Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Оценка риска осложнений при артериальной гипертензии и сосудистый возраст: новые инструменты для повышения качества лечения и улучшения взаимопонимания врача и больного. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2015;2:18-24.
18. Rubanenko AO, Orehova AS. Age aspects of arterial stiffness in patients with hypertension. *Adv. geront.* 2016;29(3):478-80. (In Russ.) Рубаненко А.О., Орехова А.С. Возрастные различия показателей жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией. *Успехи геронтологии.* 2016;29(3):478-80.
19. Kalinina AM, Parfyonov AS, Kondrat'eva NV, et al. The relationship of risk factors for cardiovascular disease and subclinical markers of functional and structural vascular disorders. *Profilakticheskaya Medicina.* 2014;17(3):11-7. (In Russ.) Калинина А.М., Парфёнов А.С., Кондратьева Н.В. и др. Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и субклинических маркеров функционально-структурных сосудистых нарушений. *Профилактическая медицина.* 2014;17(3):11-7.
20. Sergienko IV, Ansheles AA, Drapkina OM, et al. ANICHKOV study: the effect of combined hypotensive and lipid-lowering therapy on cardiovascular complications in patients of high and very high risk. *Therapeutic Archive.* 2019;91(4):90-8. (In Russ.) Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Драпкина О.М. и др. Исследование АНИЧКОВ: влияние комбинированной гипотензивной и гиполипидемической терапии на сердечно-сосудистые осложнения у пациентов высокого и очень высокого риска. *Терапевтический архив.* 2019;91(4):90-8. doi:10.26442/00403660.2019.04.000104.
21. Rotar OP, Alieva AS, Boiarinova MA, et al. Vascular Age Concept: Which Approach Is Preferable in Clinical Practice? *Kardiologiya.* 2019;59(2):45-53. (In Russ.) Ротарь О.П., Алиева А.С., Бояринова М.А. и др. Концепция сосудистого возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? *Кардиология.* 2019;59(2):45-53. doi:10.18087/cardio.2019.2.10229.