

ОПТИМИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ОРГАНОПРОТЕКЦИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ЛИЗИНОПРИЛ+АМЛОДИПИН+РОЗУВАСТАТИН У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В., Попова Е.А.

Цель. Оценка возможности фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин (Эквамер) в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и высокой скоростью распространения пульсовой волны (СПВ), несмотря на предшествующую комбинированную антигипертензивную терапию (АГТ).

Материал и методы. В открытое многоцентровое наблюдательное исследование длительностью 24 нед. были включены 60 пациентов, получавших двойную комбинированную АГТ на протяжении 6 мес. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД), апplanationная тонометрия (определение индекса аугментации и центрального АД), измерение скорости распространения пульсовой волны, лабораторные тесты (липидный состав крови, глюкоза натощак, индекс инсулинорезистентности (НОМА), лептин, высокочувствительный С-реактивный белок (вСРБ) до и после перевода на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин (Эквамер).

Результаты. По данным измерений офисного АД после перевода пациентов с двойных комбинаций на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин наблюдалось дополнительное снижение систолического АД (САД) на 14,3% и диастолического АД (ДАД) на 18,5%. По данным суточного мониторирования АД, снижение САД составило 16,1% и ДАД — 21,8%. Комбинация лизиноприл+амлодипин+розувастатин снизила СПВ на 14,4%, индекса аугментации на 14,5%, центрального САД на 8,1% ($p < 0,01$ для всех сравнений с исходным значением). Фиксированная комбинация лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечила снижение липопротеидов низкой плотности на 44%, триглицеридов на 36,1% и повышение липопротеидов высокой плотности на 10,3% ($p < 0,01$ для всех сравнений с исходным значением). Применение фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечивало достоверное уменьшение инсулинорезистентности, уровня вСРБ и лептина.

Заключение. Фиксированная комбинация лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечивает лучший контроль АД, улучшение показателей эластичности сосудов (индекс аугментации, СПВ, центральное АД), а также способствует улучшению показателей липидного и углеводного обмена у пациентов, уменьшению воспаления и лептинорезистентности у исходно получающих двойную комбинированную антигипертензивную терапию.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 49–55
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-49-55>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, скорость распространения пульсовой волны, центральное артериальное давление, индекс аугментации, лептин, воспаление, комбинированная антигипертензивная терапия, лизиноприл, амлодипин, розувастатин.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Недогода С.В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФУВ, Чумачек Е.В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Ледяева А.А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Цома В.В. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Саласюк А.С. — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Смирнова В.О. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Хрипаева В.Ю. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Палашкин Р.В. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Попова Е.А. — аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nedogodasv@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование АД, СПВ — скорость пульсовой волны, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Рукопись получена 13.03.2018

Рецензия получена 16.03.2018

Принята к публикации 23.03.2018

OPTIMAL ORGANOPROTECTION, CONTROL OF BLOOD PRESSURE AND METABOLIC DISORDER WITH THE FIXED COMBINATION OF LISINAPRIL, AMLODIPINE AND ROSUVASTATIN IN SYSTEMIC HYPERTENSION

Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Ledyeva A. A., Tsoma V. V., Salasyuk A. S., Smirnova V. O., Hripaeva V. Yu., Palashkin R. V., Popova E. A.

Aim. Evaluation of the ability of the fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin (Equamer) in achievement of additional angioprotection in patients with systemic arterial hypertension (AH) and high pulse wave velocity (PWV), regardless of previous antihypertensive therapy (AHT).

Material and methods. To the open multicenter observational study 24 weeks duration, 60 patients included, taking double AHT during 6 months. All participants underwent ambulatory 24 hour blood pressure (BP) monitoring, applanation tonometry (augmentation index and central BP), pulse wave velocity assessment, laboratory tests (lipids, fasting glucose, insulin resistance index (HOMA), leptin, high sensitive C-reactive protein (hsCRP) before and after transition to the fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin (Equamer).

Results. By the data from office BP measurement, after transition of patients from the double combinations to fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin, there was additional decrease of systolic BP (SBP) by 14,3% and

diastolic BP (DBP) by 18,5%. By the data from ABPM, decrease of SBP was 16,1%, and DBP — 21,8%. Combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin decreased PWV by 14,4%, augmentation index by 14,5%, central SBP by 8,1% ($p < 0,01$ for all comparisons with baseline). Fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin made it to decrease low density lipoproteides by 44%, triglycerides by 36,1% and increase of high density lipoproteides by 10,3% ($p < 0,01$ for all with baseline). Usage of combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin showed significant decrease of insulin resistance, hsCRP and leptin levels.

Conclusion. Fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin makes it to better control BP, improve vascular elasticity parameters (augmentation index, PWV, central BP) and facilitates the improvement of lipid and glucose metabolism, decrease of inflammation, leptin resistance in patients taking at baseline double antihypertensive therapy.

Key words: arterial hypertension, pulse wave velocity, central arterial pressure, augmentation index, leptin, inflammation, combination antihypertension therapy, lisinopril, amlodipine, rosuvastatin.

Анализ тенденций развития современной концепции снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) и смертности позволяет выявить несколько важных направлений.

Во-первых, сегодня имеет место тренд к “ужесточению” целевых показателей уровня артериального давления (АД) [1] и липидов [2], что должно привести к дальнейшему снижению общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и атеросклерозом. Во-вторых, в настоящее время взаимосвязь улучшения показателей эластичности сосудов различного калибра, выживаемости и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при АГ можно считать доказанной [3]. При этом, обнаружены принципиальные различия как между классами антигипертензивных препаратов, так и их отдельными представителями [4–11] и различными комбинациями антигипертензивных препаратов [12–14] по ангиопротективному эффекту (влияние на индекс аугментации, центральное систолическое и пульсовое давление) и, в конечном итоге, на типичные конечные точки (общую и сердечно-сосудистую смертность, инсульт, инфаркт миокарда) [15, 16]. Было показано, что при достижении одинакового уровня АД меньшая смертность имела место у пациентов с АГ при снижении скорости распространения пульсовой волны (СПВ) [17]. В-третьих, низкоинтенсивное неинфекционное воспаление становится важной и самостоятельной мишенью фармакотерапии [18–20], поскольку его уменьшение (прежде всего, уровня вЧСРБ) позволяет не только снизить риск ССО, но и решить проблему сосудистой коморбидности [21]. В-четвертых, происходит осознание того, что “полипил” (polypill) является не только возможностью повысить приверженность пациента к лечению за счет уменьшения количества принимаемых им таблеток, но и вариантом эффективной многоцелевой фармакотерапии, позволяющей одновременно достичь целевых показателей уровня АД и липидов [22], а следовательно, максимального снижения риска ССО.

В этой связи представляется практически важным оценить возможности фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов со статином для обеспечения более выраженной ангиопротекции, достижения целевых цифр АД и липидов, подавления воспаления у пациентов с АГ, которые ранее уже находились на комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ).

Целью исследования стала оценка возможности фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин (Эквимер, Геден Рихтер, Венгрия) в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ и высокой скоростью распространения пульсовой волны, несмотря на предшествующую комбинированную АГТ.

Материал и методы

Задачей исследования была оценка изменений показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра (СПВ, индекс отраженной волны (ИА), центральное АД (ЦАД), толщина интимамедиа общей сонной артерии, поток-зависимая вазодилатация), инсулинорезистентность и воспаление при переводе пациентов с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин. Целевым считалось АД <140/90 мм рт.ст.

В открытое исследование включали пациентов, удовлетворяющих всем следующим критериям: возраст от 18 до 65 лет, предшествующая комбинированная АГТ продолжительностью не менее 6 мес., СПВ выше 10 м/с, стандартизированная по возрасту; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не могли быть включены пациенты, имеющие хотя бы один из следующих критериев: повышенная чувствительность к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторам рецепторов ангиотензина (БРА), антагонистам кальция (АК) и гидрохлортиазиду; нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда давностью менее 1 мес., кардиогенный шок, клинически значимый аортальный стеноз; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; АГ тяжелой степени (АД выше 170/100 мм рт.ст.), при которой требуется трехкомпонентная комбинированная АГТ, тяжелые сопутствующие заболевания; злоупотребление алкоголем, выраженные нарушения функции почек (уровень креатинина в крови в 2 раза выше верхней границы нормы), печени (активность аланин- и аспартатаминотрансфераз в крови в 2 раза выше верхней границы нормы); злокачественные новообразования; беременность или лактация; неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В исследование были включены 60 пациентов (26 мужчин и 34 женщины, средний возраст

55,2±6,5 года и индексом массы тела (ИМТ) 28,8±4,6 кг/м²).

В ходе исследования было предусмотрено 4 визита пациента к врачу: В1 — визит включения, В2, В3, В4 — контрольные визиты через 4, 12 и 24 нед. после визита включения. На первом визите вся предшествующая АГТ отменялась, пациенту назначали фиксированную комбинацию лизиноприл 10 мг +амлодипин 5 мг +розувастатин 10 мг. В ходе исследования врач имел возможность усилить гиполипидемическую терапию, назначив фиксированную комбинацию лизиноприл 10 мг +амлодипин 5 мг +розувастатин 20 мг при недостижении целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ≤2,5 ммоль/л для пациентов высокого риска (согласно Рекомендациям РКО по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2012г) через 4 нед. терапии (на визите 2).

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), исследование эластичности сосудистой стенки, эхокардиографию и лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате SpaceLabs 90207 (США). В дневные часы (с 7 до 23) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (с 23 до 7) — каждые 30 мин. Использовали специальную манжету для измерения АД у пациентов с избыточной массой тела.

СПВ, ИА и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor [23, 24].

В 2010г группа испанских исследователей опубликовала модифицированные шкалы SCORE для расчета сосудистого возраста в европейской когорте людей для стран с низким и высоким уровнями сердечно-сосудистых заболеваний [25]. Методика расчета сосудистого возраста по данным шкалам заключается в расчете абсолютного ССР по стандартным шкалам SCORE, а затем сопоставления полученного в процентах значения ССР с возрастом сосудов из модифицированной шкалы SCORE. Для данных расчетов требуются следующие данные: пол пациента, его паспортный возраст, статус курения, уровень систолического артериального давления и общего холестерина.

Таблица 1

Клинико-демографические показатели когорты исследования

Показатель	
Возраст, годы	55,2±6,5
ИМТ, кг/м ²	28,8±4,6
ОТ, см	86,9±13,0
% жировой массы	38,7±7,6

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии.

Определение адипоцитокинов в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost Лептин высокочувствительный (0,05-5 нг/мл) и VCM Diagnostics Адипонектин. Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования в течение 10 мин при 1000 оборотах в минуту отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения уровней лептина и адипонектина образцы хранили при температуре -20° С.

Для оценки инсулинорезистентности использовался расчетный индекс НОМА. Исследование проводилось строго натощак, после 8-12-часового периода ночного голодания. Исследуемые показатели — глюкоза плазмы и инсулин плазмы. Уровень глюкозы определяли гексокиназным методом (реактивы корпорации La Roche, автоматический анализатор La Roche). Инсулин плазмы определен с помощью иммуноферментного анализа (Insulin ELISA (Merckodia AB, Швеция). Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5.

СРБ определен с помощью иммунотурбидиметрического анализа (hs-CRP ELISA (Biomerica, США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы с помощью простого критерия t для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни. Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера, либо критерий χ^2 , в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде M±m, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий t Стьюдента.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Региональным исследовательским Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Исходно пациенты находились на следующих двойных антигипертензивных комбинациях:

1. иАПФ + диуретик (иАПФ+Д) — 58,9%,
2. БРА + диуретик (БРА+Д) — 23,1%,

Таблица 2

Изменение офисных показателей АД и ЧСС через 6 мес.

Показатель	Исходно	6 мес.
САД, мм рт.ст.	156,2±10,0	133,7±9,3
ДАД, мм рт.ст.	97,6±11,7	79,6±4,5
ЧСС, в мин	74,6±7,7	71,7±8,8

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращение: ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

Изменение показателей СМАД через 6 мес.

Показатель	Исходно	6 мес.
САД день, мм рт.ст.	153,1±8,2	128,6±17,1
ДАД день, мм рт.ст.	94,5±9,8	73,9±6,0
ЧСС день, в мин	80,6±11,5	76,3±13,2
САД ночь, мм рт.ст.	138,9±26,3	118,8±9,3
ДАД ночь, мм рт.ст.	82,2±11,8	66,5±6,0
ЧСС ночь, в мин	68,2±12,9	67,2±14,9
Индекс времени САД сут., %	35,5±11,3	21,0±8,3
Индекс времени ДАД сут., %	23,2±10,5	16,2±6,8

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращение: ЧСС — частота сердечных сокращений.

3. β-блокатор+блокатор рецепторов ангиотензина II (ББ+БРА) — 3,6%,

4. антагонист кальция+иАПФ (АК+иАПФ) — 3,6%,

5. ББ+иАПФ — 3,6%,

6. АК+Д — 1,8%,

7. ББ+Д — 1,8%,

8. АК+БРА — 1,8%,

9. агонист имидазолиновых рецепторов+иАПФ (АИР+иАПФ) — 1,8%.

На момент включения в исследование статины получали 21,4% (аторвастатин 40 мг 25,1% и 20 мг 41,6%; розувастатин 5 мг 16,7% и 10 мг 8,3%; симвастатин 20 мг 8,3%). Через 4 нед. лечения удвоение дозы розувастатина потребовалось у 23,2% пациентов.

По данным офисных измерений АД (табл. 2), после перевода пациентов с двойных антигипертензивных комбинаций на фиксированную — лизиноприл+амлодипин+розувастатин отмечено снижение САД на 14,4% и ДАД на 18,4% ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением) при отсутствии изменений со стороны частоты сердечных сокращений.

Данные СМАД подтвердили, что перевод на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин позволяет снизить среднедневные САД на 16,1% и ДАД на 21,8%, средненочные САД на 14,5% и ДАД на 19,1% ($p < 0,05$ для всех сравнений с исходным значением). При этом, во всех группах исходной терапии перевод на фиксированную комбинацию сопровождался достоверным уменьшением вариабельности АД (табл. 3).

Таблица 4

Изменение показателей эластичности сосудистой стенки через 6 мес.

Показатель	Исходно	6 мес.
ТИМ, мм	1,07±0,22	1,03±0,2
СПВ, м/с	12,5±1,3	10,7±1,4
цСАД, мм рт.ст.	143,1±15,2	131,4±8,5
Индекс аугментации	27,5±9,1	23,5±9,2
Сосудистый возраст, годы	60,8±10,0	54,6±8,9

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ТИМ — толщина интима-медиа, СПВ — скорость пульсовой волны, цСАД — центральное систолическое артериальное давление.

Таблица 5

Изменение биохимических показателей через 6 мес.

Показатель	Исходно	6 мес.
ОХ, ммоль/л	6,4±1,0	4,5±1,0
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,3±0,3
ТГ, ммоль/л	2,5±0,7	1,7±0,5
ЛПНП, ммоль/л	4,1±1,1	2,5±1,1
АЛТ, Е/л	27,9±10,8	24,8±7,8
АСТ, Е/л	29,3±8,1	24,3±6,8
Креатинин, мкмоль/л	81,6±9,5	72,7±8,3

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, АСТ — аспартаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ТГ — триглицериды, ОХ — общий холестерин.

Частота достижения целевого АД $< 140/90$ мм рт.ст. на фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин составила 73,2%, причем у 23,2% из этих пациентов было достигнуто АД $< 130/80$ мм рт.ст.

В таблице 4 представлена динамика показателей, характеризующих состояние артериальной стенки сосудов эластичного, мышечного типа и амортизирующих сосудов, после перевода пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин: отмечено снижение СПВ на 14,7% ($p < 0,05$), индекса аугментации на 14,4% ($p < 0,05$) и центрального САД на 8,1% ($p < 0,05$), что позволило сократить сосудистый возраст на 10,2% ($p < 0,05$).

Терапия фиксированной комбинацией лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечивает благоприятную динамику показателей липидного обмена: снижение уровня общего холестерина составило 29,4% ($p < 0,05$), уровня триглицеридов 31,9% ($p < 0,05$), ЛПНП 38,1% ($p < 0,05$), а повышение уровня липопротеидов высокой плотности 10,5% ($p < 0,05$). Частота достижения целевого уровня ЛПНП $\leq 2,5$ ммоль/л на фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин составила 71,4%. Во всех группах после перевода на фиксированную комбинацию отмечена положительная динамика

Таблица 6
Изменение показателей углеводного обмена
через 6 мес.

Показатель	Исходно	6 мес.
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,0±1,3	6,2±1,0
Инсулин, мкЕд/мл	15,5±5,9	13,8±6,3
Индекс НОМА, мкЕд/мл	4,8±2,1	3,7±1,5

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 7
Динамика уровней адипокинов через 6 мес.

Показатель	Исходно	12 нед.
Лептин, нг/мл	16,3±7,7	14,6±7,9
Адипонектин, мкг/мл	6,9±2,6	7,6±2,8
вЧСРБ, мг/л	3,1±1,6	2,7±1,5

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 8
Изменение антропометрических показателей
через 6 мес.

Показатель	Исходно	6 мес.
Вес, кг	82,8±9,2	81,6±8,4
ИМТ, кг/м ²	28,8±3,5	28,4±3,4
ОТ, см	86,9±13,0	83,1±11,5
ОБ, см	104,1±13,6	100,1±13,5
% жировой массы	38,7±7,7	37,7±8,2

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер.

исследуемых биохимических показателей, характеризующих функцию печени и почек, однако она не была статистически значимой (табл. 5).

Перевод пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин сопровождался улучшением показателей углеводного обмена (табл. 6): снижением уровня инсулина на 11,1% ($p < 0,05$) и индекса НОМА на 22,9% ($p < 0,05$).

Особое внимание следует обратить на возможность фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин позитивно влиять на уровень ключевых адипокинов: средний уровень лептина стал ниже на 10,7% ($p < 0,05$), вЧСРБ на 11,8% ($p < 0,05$) и уровень адипонектина вырос на 9,9% ($p < 0,05$) (табл. 7).

Статистически значимых изменений антропометрических показателей в ходе исследования не было выявлено (табл. 8).

Обсуждение

Актуальность оценки возможности дополнительной ангиопротекции при использовании фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розува-

статин у пациентов с АГ, находящихся на двухкомпонентной АГТ, подтверждается инициацией исследования The LOW CBP study (Targeted LOWering of Central Blood Pressure in patients with hypertension: a randomised controlled trial) и данными о том, что комбинации периндоприл+амлодипин, валсартан+амлодипин, азелнидипин+олмесартан оказывают более выраженное положительное влияние на показатели эластичности аорты, чем комбинации атенолол+гидрохлоротиазид, атенолол+амлодипин, олмесартан+гидрохлоротиазид [12-13]. К этому также следует добавить тенденцию к более “жесткому” контролю АД, липидов и воспаления [1, 2, 18-21]. Вполне очевидна попытка решить эти проблемы использованием фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин, которая к тому же способна решить задачу многоцелевой фармакотерапии.

Прежде всего, необходимо отметить, что перевод пациентов с различных двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций (преимущественно блокаторов РААС с диуретиками), на которых они находились не менее 6 мес., на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин обеспечил достижение целевого АД у 7 из 10 пациентов, при том что в исследовании не были использованы максимальные дозы антигипертензивных препаратов этой комбинации. По-видимому, это объяснимо усилением гипотензивного потенциала статинами [26]. Снижение АД было подтверждено данными СМАД, причем во всех группах исходной терапии отмечено положительное влияние на вариабельность АД фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин, что можно рассматривать как важную составляющую в коррекции SHATS синдрома (systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome) [27].

Улучшение контроля АД при применении фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин и достижение целевого уровня липидов у 7 из 10 пациентов закономерно сопровождалось положительными изменениями показателей эластичности сосудистой стенки (СПВ, центральное АД, ИА, сосудистый возраст). Объяснением этих благоприятных изменений следует считать не только достижение целевого АД и липидов, но и положительное влияние на адипокины (лептин и адипонектин) и низкоинтенсивное неинфекционное воспаление (вЧСРБ), что является дополнительным фактором ангиопротекции [28-30].

Важно подчеркнуть, что использование розувастатина в комбинации с лизиноприлом и амлодипином сопровождалось уменьшением инсулинорезистентности и положительным влиянием на углеводный обмен, что снимает все вопросы о диабетогенном потенциале статинов при их использовании в таком варианте терапии.

Таким образом, можно констатировать, что перевод пациентов с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин позволяет обеспечить лучший контроль АД, липидов, ангиопротекцию и уменьшение воспаления в сочетании с улучшением углеводного обмена и адипокинов.

Заключение

Перевод пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций позволяет достичь одновременно целевого АД и липидов через 6 мес. лечения у 7 из 10 пациентов.

Литература

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension* 2017; HYP.0000000000000066. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39):2999-3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- Nemcsik J, Cseprekál O, Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956: 475-488. DOI: 10.1007/5584_2016_78.
- Chen X, Huang B, Liu M, Li X. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis* 2015; 7 (12): 2339-47. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.58.
- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-23.
- Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54(2): 409-13. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133801.
- Elliott WJ, Childers WK. Should beta blockers no longer be considered first-line therapy for the treatment of essential hypertension without comorbidities? *Curr Cardiol Rep* 2011; 13: 507-16.
- Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, O'Rourke MF. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens* 2005; 23: 551-6.
- London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786-96.
- Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin A, et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19 (2): 214-9. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.08.007.
- Mahmud A, Feely J. Favourable effects on arterial wave reflection and pulse pressure amplification of adding angiotensin II receptor blockade in resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 541-6.
- 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: 1213-25.
- Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55 (6): 1314-22. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999.
- Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, et al. Association between aldosterone induced by antihypertensive medication and arterial stiffness reduction: the J-CORE Study. *Atherosclerosis* 2011; 215 (1): 184-8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.022.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol

Перевод пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций обеспечивает лучшую ангиопротекцию.

Перевод пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций уменьшает низкоинтенсивное неинфекционное воспаление, вызывает снижение лептина и повышение адипонектина.

Перевод пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций снижает инсулинорезистентность.

- 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: 895-906.
- Manisty CH, Zambanini A, Parker KH, et al. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension* 2009; 54 (4): 724-30. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125740.
- Guerin AP, Blacher J, Pannier B. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103 (7): 987-92.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107 (3): 363-9.
- Yusuf S, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374 (21): 2021-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1600176.
- Ridker PM. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
- Roberts ER, Green D, Kadam UT. Chronic condition comorbidity and multidrug therapy in general practice populations: a cross-sectional linkage study. *BMJ Open* 2014; 4 (7): e005429. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005429.
- Standards of Medical Care in Diabetes 2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S4-S5. DOI: 10.2337/dc17-S003.
- Doupis J, Papanas N, Cohen A, et al. Pulse Wave Analysis by Applanation Tonometry for the Measurement of Arterial Stiffness. *Open Cardiovasc Med J* 2016; 31 (10): 188-95. DOI: 10.2174/1874192401610010188
- Van Bortel LM, De Backer T, Segers P. Standardization of arterial stiffness measurements make them ready for use in clinical practice. *Am J Hypertens* 2016. DOI: 10.1093/ajh/hpw084.
- Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J.* 2010; 31 (19): 2351-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq205.
- Briasoulis A, Agarwal V, Valachis A, Messerli FH. Antihypertensive effects of statins: a meta-analysis of prospective controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013; 15 (5): 310-20. DOI: 10.1111/jch.12081.
- Kario K. Orthostatic hypertension — A new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9: 726-38. DOI: 10.1038/nneph.2013.224.
- Ionescu DD. PREFER Investigators. Antihypertensive efficacy of perindopril 5-10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (12): 767-76.
- Fennessy PA, Campbell JH, Mendelsohn FA, Campbell GR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and atherosclerosis: relevance of animal models to human disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23 (8): S30-32.
- Koz C, Baysan O, Yokusoglu M, et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Med Sci Monit* 2009; 15 (7): P141-5.