

Лекарственная коррекция сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией: результаты 52-недельного проспективного исследования АРТЕРИЯ-АГ

Ольга Васильевна Федоришина*, Константин Викторович Протасов, Анна Михайловна Торунова

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
664049, Россия, Иркутск, мкр-н Юбилейный, 100

Цель. Изучить долгосрочную динамику показателей сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией (АГ) высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска при добавлении статина к антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией антагониста кальция и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента.

Материал и методы. В исследование включено 75 пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в возрасте 51,5 (44;58) лет. Пациенты рандомизированы в две группы. Первая группа (36 человек) получала фиксированную комбинацию амлодипина и лизиноприла в стартовой дозе 5/10 мг/сут. Пациенты второй группы (n=39) дополнительно к этому режиму терапии принимали розувастатин в дозе 20 мг/сут. Период наблюдения составил 52 нед. Оценивали влияние терапии на уровень офисного и среднесуточного артериального давления (АД), центрального АД в аорте, аугментационного индекса (Аix), скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (ТИМ) и высоты бляшки сонной артерии, а также показателей липидограммы крови.

Результаты. Отмечено статистически значимое снижение офисного и среднесуточного АД в обеих группах: с 171,5 (152;194)/104,5 (97;112) до 140,0 (129;154)/87,0 (83;95) мм рт.ст. и с 142,1 (135;153)/86,7 (83;97) до 124,6 (119;133)/76,5 (73;80) мм рт.ст., соответственно, в 1-й группе; с 169,5 (160;190)/103,5 (95;109) до 135,0 (125;141)/83,0 (77;88) мм рт.ст. и с 139,9 (136;152)/86,2 (80;92) до 125,1 (118;134)/74,0 (70;81) мм рт.ст., соответственно, во 2-й группе. Частота достижения целевого уровня по офисному АД была выше в группе добавления статина (p=0,031). Во 2-й группе произошло статистически значимое снижение общего холестерина на 33,1% и холестерина липопротеинов низкой плотности на 50,0%. Центральное АД в аорте снизилось в обеих группах, степень снижения АД статистически значимо не различалась. Аix снизился с 36,5 (24;41)% до 25,0 (15;36)% (p=0,04) в 1-й группе и с 36,0 (30;41)% до 24,0 (20;32)% – во 2-й (p<0,0001) с более заметным снижением Аix через 24 нед терапии в последней (-4,8% и -9,4%, соответственно, p=0,036). Такая тенденция сохранялась и в конце наблюдения (-6,4% и -10,8%, соответственно, p=0,08). Каротидно-фemorальная и каротидно-радиальная СРПВ уменьшились только в группе добавления статина с 9,5 (8,2;10,7) до 8,3 (7,6;8,9) м/с (p=0,003) и с 9,6 (8,5;10,6) до 8,4 (7,9;9,3) м/с (p=0,01), соответственно. Статистически значимое уменьшение ТИМ с 1,08 (1,0;1,2) до 1,02 (0,9;1,1) см (p<0,0001) и высоты бляшки с 2,2 (2,2;1,7) до 2,1 (2,1;1,7) мм (p=0,001) произошло в группе добавления розувастатина.

Заключение. Добавление розувастатина к фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла в лечении больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска сопровождалось более выраженным снижением АД (что отражается в большей частоте достижения целевого уровня офисного АД), индекса аугментации, уменьшении каротидно-фemorальной и каротидно-радиальной СРПВ, ТИМ и высоте бляшки, а также в снижении общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, розувастатин, аугментационный индекс, скорость распространения пульсовой волны, эндотелийзависимая вазодилатация.

Для цитирования: Федоришина О.В., Протасов К.В., Торунова А.М. Лекарственная коррекция сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией: результаты 52-недельного проспективного исследования АРТЕРИЯ-АГ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):213-220. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-08

Drug Correction of Vascular Remodeling in Patients with Hypertension: Results of 52-Week Prospective Study ARTERIA-AG

Olga V. Fedorishina*, Konstantin V. Protasov, Anna M. Torunova
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
Yubileiniy m-on 100, Irkutsk, 664049 Russia

Aim. To study the long-term dynamics of vascular remodeling in patients with hypertension and high and very high cardiovascular risk when statin is added to antihypertensive therapy with a fixed combination of calcium antagonist and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor.

Material and methods. Hypertensive patients (n=75) with high and very high cardiovascular risk (age 51.5 [44;58] years) were included in the study. Patients were randomized into two groups. The first group (n=36) received a fixed combination of amlodipine and lisinopril in starting dose of 5/10 mg/day. The second group (n=39) received the same antihypertensive therapy and additionally rosuvastatin (20 mg/day). The follow-up period was 52 weeks. The effect of therapy on the following parameters was evaluated: level of office and average daily blood pressure (BP), central BP in the aorta, augmentation index (Aix), pulse wave velocity (PWV), endothelium-dependent brachial artery vasodilation, carotid intima-media complex thickness, carotid arteries plaque height, and blood lipid profile indicators.

Results. A significant decrease in office and average daily BP was found in both groups: from 171.5 (152;194)/104.5 (97;112) to 140.0 (129;154)/87.0 (83;95) mm Hg and from 142.1 (135;153)/86.7 (83;97) to 124.6 (119;133)/76.5 (73;80) mm Hg, respectively, in the 1st group; from 169.5 (160;190)/103.5 (95;109) to 135.0 (125;141)/83.0 (77;88) mm Hg and from 139.9 (136;152)/86.2 (80;92) to 125.1 (118;134)/74.0 (70;81) mm Hg, respectively, in the 2nd group (p<0.001 for all changes). The frequency of reaching the target office BP level was higher in the 2nd group (p=0.031). Significant decrease in total cholesterol by 33.1% and low-density lipoprotein cholesterol by 50.0% was observed in the group 2. Central BP in the aorta decreased in both groups; the degree of central BP reduction did not differ significantly. Aix decreased from 36.5 (24;41)% to 25.0 (15;36)% (p=0.04) in the 1st group and from 36.0 (30;41)% to 24.0 (20;32)% in the 2nd group (p<0.0001) with

a more pronounced decrease in A1x after 24 weeks of therapy (-4.8% and -9.4%, respectively, $p=0.036$). This trend continued at the end of the observation (-6.4% and -10.8%, respectively, $p=0.08$). Carotid-femoral and carotid-radial PWV decreased only in the 2nd group from 9.5 (8.2;10.7) to 8.3 (7.6;8.9) m/s ($p=0.003$) and from 9,6 (8.5;10.6) to 8.4 (7.9;9.3) m/s ($p=0.01$), respectively. A significant decrease in the thickness of the intima-media from 1.08 (1.0;1.2) to 1.02 (0.9;1.1) cm ($p<0.0001$) and the height of the plaque from 2.2 (2,2;1.7) to 2.1 (2.1;1.7) mm ($p=0.001$) was found in the 2nd group.

Conclusion. Addition of rosuvastatin to the fixed combination of amlodipine and lisinopril in treatment of hypertensive patients with high and very high cardiovascular risk was accompanied by a more frequent (compared with amlodipine and lisinopril only) achievement of the target office BP level and more pronounced reduction in the following indicators: augmentation index, carotid-femoral and carotid-radial PWV, intima-media thickness, plaque height, total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol blood levels.

Keywords: arterial hypertension, rosuvastatin, augmentation index, pulse wave velocity, endothelium-dependent vasodilation.

For citation: Fedorishina O.V., Protasov K.V., Torunova A.M. Drug Correction of Vascular Remodeling in Patients with Hypertension: Results of 52-Week Prospective Study ARTERIA-AG. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):213-220. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-08

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): olff@mail.ru

Received/Поступила: 24.03.2020

Accepted/Принята в печать: 02.04.2020

Артериальная гипертензия (АГ) и нарушение липидного профиля являются одними из самых распространенных, но контролируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. На сегодняшний день доказано, что достижение целевых уровней артериального давления (АД) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) являются наиболее эффективными мерами первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Так, при реализации национальных профилактических программ было выявлено, что вклад липидснижающей терапии и мероприятий по коррекции АД в снижении смертности от болезней системы кровообращения является наибольшим и достигает, соответственно, 40% и 30% [2]. При этом одновременное воздействие на несколько факторов риска, в данном случае на АГ и гиперхолестеринемию, приводит к кратному увеличению эффекта. В частности, в исследовании ASCOT продемонстрирован синергизм в эффективности предотвращения первичной конечной точки при сочетанном назначении аторвастатина и АД-снижающей комбинации, основанной на амлодипине [3]. В этой связи особую актуальность приобретает концепция «полипилюли», включающей антигипертензивные и липидснижающие средства. Впервые влияние «полипилюли» на частоту жестких точек было доказано в недавнем исследовании PolyIran [4]. Прием препарата, содержащего статин, два антигипертензивных средства и аспирин, приводил к снижению риска возникновения больших кардиоваскулярных событий (нефатальных и летальных инсультов и ишемической болезни сердца) по сравнению с немедикаментозным лечением [4].

Патогенетической основой профилактического эффекта антигипертензивной и липидснижающей терапии является торможение ремоделирования поврежденных органов-мишеней, в первую очередь, сосудов.

Морфофункциональные изменения сосудов включают эндотелиальную дисфункцию, гипертрофию гладкой мускулатуры сосудов, увеличение коллагена во внеклеточном матриксе, повышение ригидности сосудистой стенки, ускоренное формирование атеросклероза [5]. Воздействие на эти процессы может явиться перспективным методом торможения прогрессирования и снижения риска осложнений АГ. В ряде работ оценивалось влияние отдельных классов антигипертензивных препаратов, а также статинов на сосудистую жесткость [6,7], функцию эндотелия [8], величину и объем атеромы [9], выраженность воспаления [10]. Возможность замедления ремоделирования сосудов при сочетанном воздействии АД-снижающих препаратов и статинов изучалась в единичных работах [11-13]. Комплексной оценки состояния сосудистой стенки, включающей параметры ее жесткости, функции эндотелия и выраженность атеросклеротического процесса при одновременном длительном воздействии на уровень АД и липидный обмен ранее не проводилось.

Все это и определило цель исследования: изучить долгосрочную динамику различных показателей сосудистого ремоделирования при добавлении розувастатина к двухкомпонентной антигипертензивной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистом кальция (АК) у больных АГ высокого и очень высокого риска.

Материал и методы

По дизайну это было открытое проспективное одностороннее сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах. В исследование включено 75 пациентов в возрасте от 30 до 65 лет. Критерии включения: наличие впервые выявленной или не леченной ранее АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ESC, 2013 [14]) и отсут-

Correction of Vascular Remodeling in Hypertension
Коррекция сосудистого ремоделирования при АГ

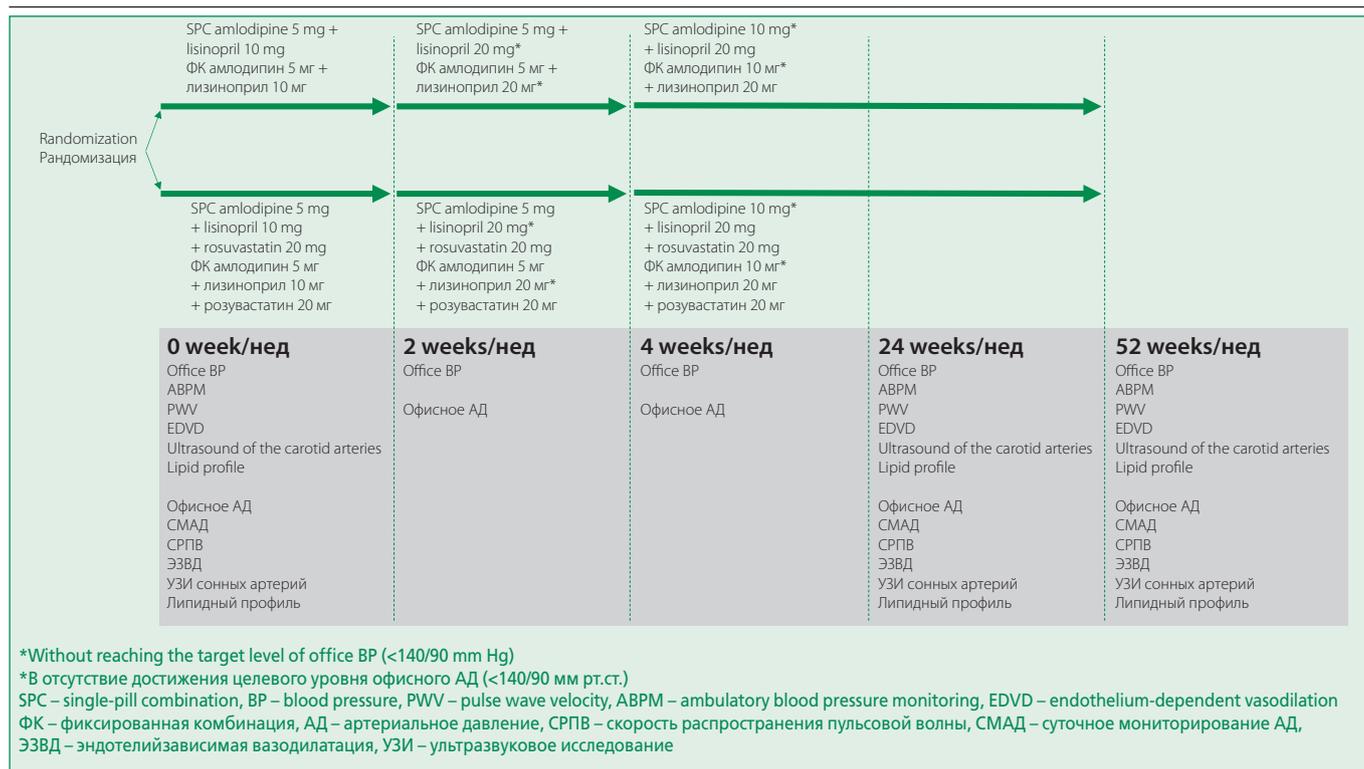


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

ствии противопоказаний к иАПФ, АК и статинам. В исследование не включали больных с симптоматической АГ, сахарным диабетом, ассоциированными с АГ сердечно-сосудистыми заболеваниями, аритмиями, требующими медикаментозной терапии, хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA, скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин, дисфункцией щитовидной железы. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ИГМАПО – филиала РМАНПО.

Исходно всем пациентам проводили антропометрию, измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС) и офисное АД (валидированный тонометр Omron M4 I), выясняли длительность АГ. Выполняли суточное мониторирование АД (СМАД, Cardio Tens-01, «Meditech», Венгрия). Проводили контурный анализ пульсовой волны (ПВ) в аорте с расчетом центрального систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД (ПД) в аорте, аугментационного индекса (AIx) и давления аугментации (прироста) (SphygmoCor, «AtCor Medical», Австралия). Измеряли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на каротидно-радиальном и каротидно-фemorальном сегментах с помощью модуля, интегрированного в систему SphygmoCor. Осуществляли тест с эндотелий-зависимой вазодилатацией плечевой артерии (ЭЗВД) по методике D.S. Celermajer [15]. Нормальной считалась

функция эндотелия при приросте диаметра артерии на эндотелийзависимый стимул на 10% и более от исходного. Ультразвуковое исследование сонных артерий и оценку ЭЗВД выполняли с использованием сканера LogiqBook XP (General Electric, США). Атеросклеротическую бляшку определяли как фокальное увеличение толщины интима-медиа (ТИМ) более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда. Определяли высоту бляшки в миллиметрах [16].

Уровни липидов крови определяли количественным методом (анализатор Modular P-800 /ISE, «Рош Диагностика», Швейцария).

Пациентов рандомизировали методом конвертов на две группы. В 1-й группе (двухкомпонентной стандартной терапии, n=36) была назначена фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл в стартовой дозе 5/10 мг/сут (Экватор®, Гедеон Рихтер, Венгрия). Пациенты 2-й группы (n=39) дополнительно к этому режиму терапии принимали розувастатин 20 мг/сут (Мертенил®, Гедеон Рихтер, Венгрия).

В случае недостижения целевого уровня офисного АД через 2 нед лечения дозу препарата увеличивали до 5/20 мг/сут, а через 4 нед у не достигших целевого уровня АД – до 10/20 мг/сут. Период наблюдения составил 52 нед. Вышеописанный комплекс инструментальных обследований проводили через 24 нед и по окончании исследования. Во 2-й группе осуществляли контроль липидограммы. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Table 1. The initial clinical characteristics of the groups
Таблица 1. Исходная клиническая характеристика групп

Параметр	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=39)
Мужчины, n (%)	14 (38,9)	17 (43,6)
Возраст, лет	51,5 (39;58)	54,0 (49;59)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,0 (27;33)	29,9 (27;32)
Длительность АГ, годы	6,0 (3;15)	11,0 (5;15)
Данные представлены в виде Ме (25%;75%)		
p>0,05 для всех сравнений		
АГ – артериальная гипертензия		

Оценивали и сравнивали динамику параметров СМАД, офисного АД, центрального АД в аорте, А1х, СРПВ на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном сегментах, ТИМ сонных артерий, ЭЗВД, липидограммы. Рассчитывали долю пациентов, достигших целевого уровня АД. Целевым считали уровень офисного АД < 140/90 мм рт. ст. и/или среднесуточного АД < 130/80 мм рт. ст. Использовали критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, χ^2 для непараметрических данных. Средние величины отображали в виде медианы (Ме) с указанием интерквартильного интервала. Применяли пакет прикладных программ Statistica 10.0 (Statsoft, США).

Результаты

Из 75 обследованных исследование закончили 56 (75%) человек. Выбыло 10 пациентов по причине возникновения нежелательных явлений: сухого кашля (n=8; 10,7%) и избыточного снижения АД (n=2; 2,7%), а также 9 пациентов из-за неявки на очередной визит.

Группы были сопоставимы по всем исходным исследуемым параметрам, характеристика группы представлена в табл. 1.

К концу периода наблюдения средняя доза комбинации амлодипин/лизиноприл в обеих группах не различалась, и была по 5,0 (5;10)/20,0 (10;20) мг/сут, соответственно (p>0,05).

В табл. 2 представлены показатели офисного АД и СМАД на фоне терапии.

Как видно, в обеих группах статистически значимо уменьшилось офисное и среднесуточное САД и ДАД.

На рис. 2 изображена частота достижения целевого уровня АД в группах сравнения.

Из приведенных данных следует, что контроль АД лучше достигался во 2-й группе. В этой же группе отмечалось и статистически значимое снижение общего холестерина (ОХС) в среднем на 37,3% через 6 мес терапии и на 33,1% через год, ХС ЛПНП – на 57,9% и на 50,0%, соответственно, и триглицеридов на 15,4% только через 24 нед терапии (рис. 3).

В табл. 3 представлена динамика показателей центрального АД в аорте в исследуемых группах. В обеих группах уменьшились центральное САД, ДАД и ПД, давление прироста и А1х. Однако через 24 нед терапии степень снижения А1х была выше во 2-й группе по сравнению с 1-й (-4,8% и -9,4%, соответственно; p=0,036). Такая тенденция сохранялась и в конце периода наблюдения (-6,4% и -10,8%, соответственно; p=0,08).

На рис. 4 отображена динамика СРПВ в исследуемых группах на фоне терапии. У пациентов 2-й группы статистически значимо уменьшилась СРПВ на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном сегментах через 6 мес лечения. Эта динамика сохранялась и через год наблюдения, в то время как в 1-й группе значимого снижения СРПВ в течение периода наблюдения не произошло.

Мы изучили изменения функции эндотелия в обеих группах с помощью пробы с ЭЗВД. Прирост диаметра плечевой артерии в пробе на фоне терапии увеличился в 1-й группе (n=17) в среднем с 0,0% (-5,0;+1,2) до 2,8% (-0,7;+5,6) (p=0,009), а во 2-й группе (n=22) – с 0,0% (-2,3;+2,4) до 3,4% (-0,9;+5,9) (p=0,039). Выраженность динамики вазодилатации в обеих группах не различалась.

Средняя величина ТИМ сонных артерий в обеих группах исходно составила 1,07±0,17 мм. Утолщение

Table 2. Change in blood pressure parameters during the study
Таблица 2. Динамика изучаемых параметров АД

Параметр	1-я группа (n=36)			2-я группа (n=39)		
	Исходно (n=36)	24 нед (n=30)	52 нед (n=27)	Исходно (n=39)	24 нед (n=30)	52 нед (n=29)
САД офисное, мм рт. ст.	171,5 (152;194)	136,5 (130;143)*	140,0 (129;154)*	169,5 (160;190)	135,0 (128;143)*	135,0 (125;141)*
ДАД офисное, мм рт. ст.	104,5 (97;112)	87,5 (80;95)*	87,0 (83;95)*	103,5 (95;109)	85,5 (79;88)*	83,0 (77;88)*
САД-24, мм рт. ст.	142,1 (135;153)	121,8 (119;129)*	124,6 (119;133)*	139,9 (136;152)	122,1 (116;132)*	125,1 (118;134)*
ДАД-24, мм рт. ст.	86,7 (83;97)	76,4 (71;82)*	76,5 (73;80)*	86,2 (80;92)	74,3 (69;78)*	74,0 (70;81)*
Данные представлены в виде Ме (25%;75%)						
*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе						
АД – артериальное давление; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; САД-24, ДАД-24 – среднесуточные значения САД, ДАД						

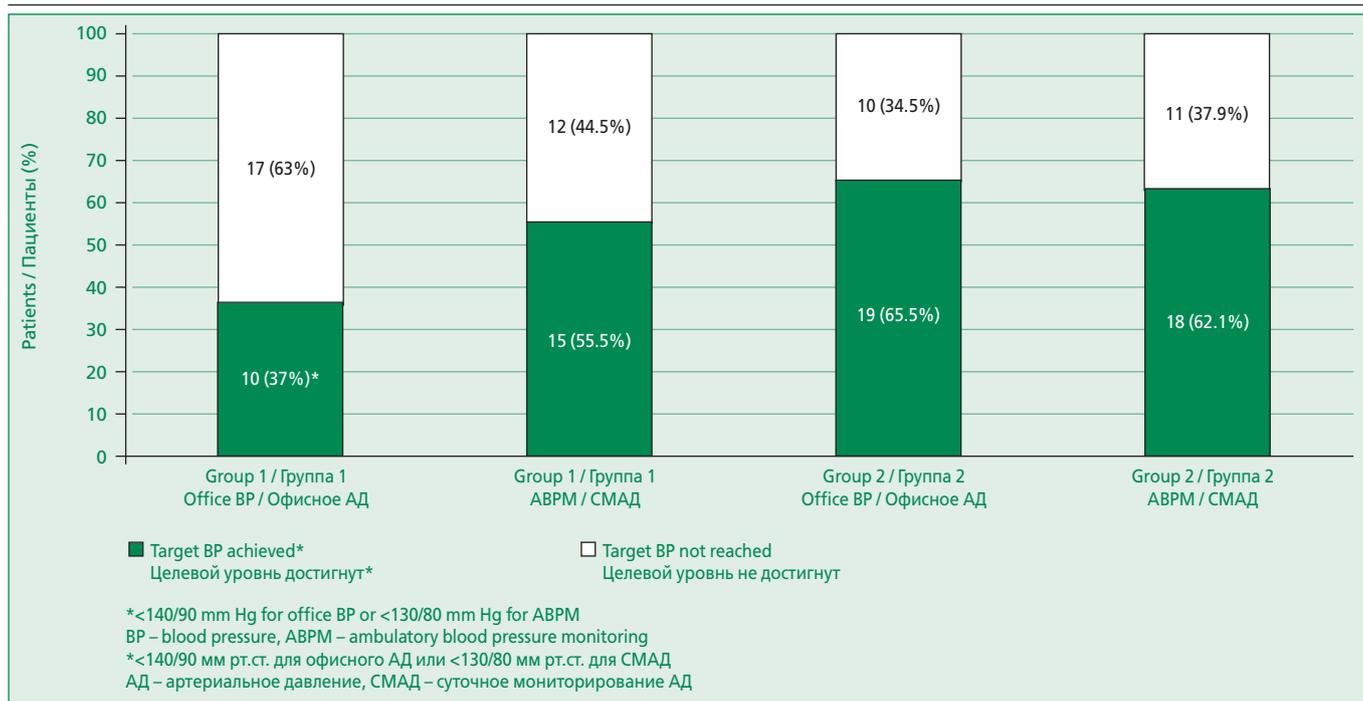


Figure 2. Frequency of achieving target blood pressure in groups
Рисунок 2. Частота достижения целевого уровня АД в группах

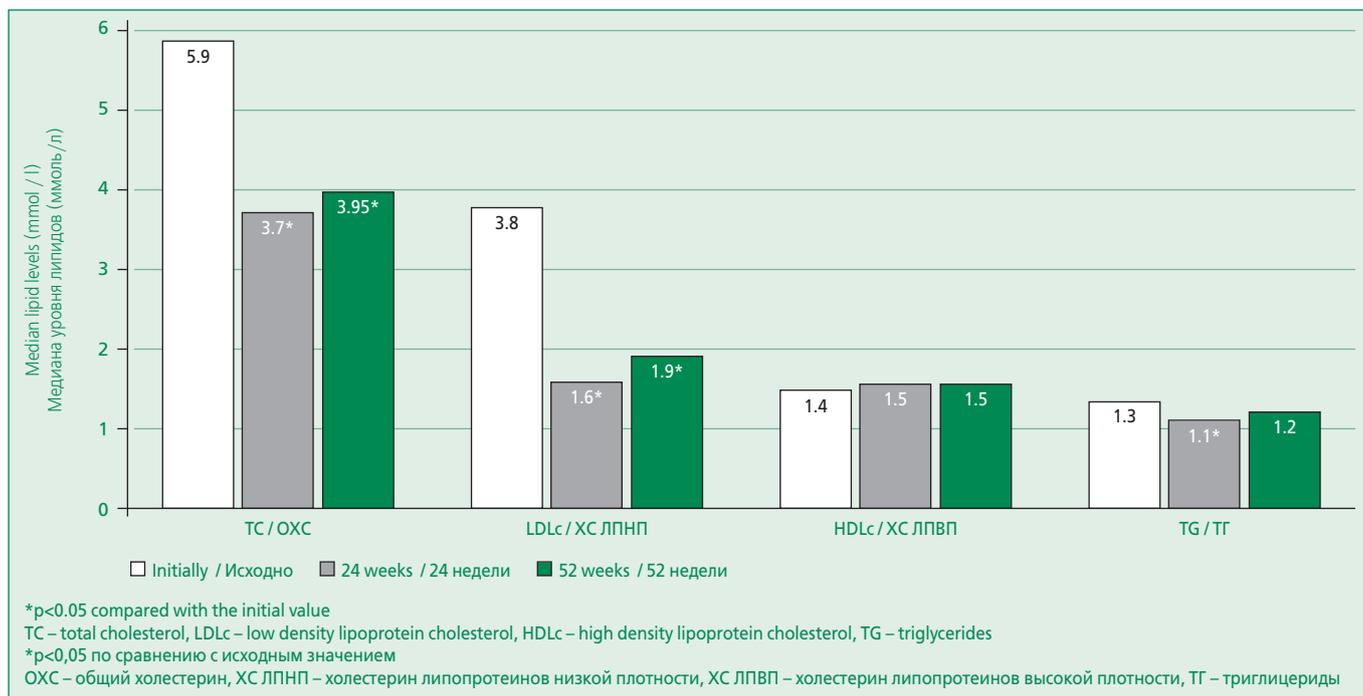


Figure 3. Change in lipid profile parameters in the 2nd group
Рисунок 3. Динамика параметров липидного профиля во 2-й группе

ТИМ или наличие атеросклеротической бляшки было выявлено у 28 (93%) пациентов 1-й группы и 27 (90%) – во 2-й. На рис. 5 показаны результаты ультразвукового исследования общей сонной артерии в изучаемых группах. Как видно из представленных данных, статистически значимое уменьшение ТИМ и высоты бляшки отмечено только во 2-й группе.

Обсуждение

В работе впервые проведен сравнительный анализ динамики показателей сосудистого ремоделирования у больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска под влиянием фиксированной комбинации АК и иАПФ и при добавлении к ней розувастатина. Результаты показали, что на фоне приема

Table 3. Changing the parameters of the central blood pressure
Таблица 3. Динамика изучаемых параметров центрального АД

Параметр	1-я группа			2-я группа		
	Исходно (n=36)	24 нед (n=30)	52 нед (n=27)	Исходно (n=39)	24 нед (n=30)	52 нед (n=29)
Центральное САД, мм рт.ст.	152,5 (134;170)	118,0 (110; 128)*	117,0 (110; 133)*	159,5 (141; 175)	116,0 (110; 128)*	115,0 (110; 127)*
Центральное ДАД, мм рт.ст.	97,5 (92;107)	81,5 (77;87)*	83,0 (74;89)*	99,0 (92;107)	80,5 (77;84)*	81,0 (74;85)*
Центральное ПД, мм рт.ст.	52,5 (41;60)	37,0 (31;38)*	33,0 (30;48)*	53,5 (49;66)	34,5 (32;44)*	37,0 (31;44)*
Давление прироста, мм рт.ст.	12,5 (9;19)	8,0 (4;9)*	8,0 (2;10)*	14,0 (11;19)	7,0 (4;9)*	7,0 (5;9)*
Alx, %	36,5 (24;41)	29,0 (16;36)*	25,0 (15;36)*	36,0 (30;41)	27,0 (18;33)*	24,0 (20;32)*

Данные представлены в виде Ме (25%;75%)
*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление, Alx – индекс аугментации

сопоставимых доз антигипертензивных препаратов в обеих группах в одинаковой степени уменьшались офисное и среднесуточное АД, с тенденцией к более выраженному снижению в группе приема розувастатина. В этой же группе большая доля пациентов достигла целевого уровня АД по офисному АД. Доли пациентов с контролируемой АГ по среднесуточному АД не различались. Указанное несоответствие – более низкая частота достижения целевого АД по показателям СМАД – отмечалось и в ранее опубликованных работах [17].

Более выраженную динамику АД во 2-й группе можно объяснить самостоятельным гипотензивным эффектом статинов [18]. Он реализуется посредством нескольких механизмов, включающих в себя стимуля-

цию продукции вазодилатирующего фактора NO эндотелием, снижением уровня эндотелина-1, блокадой экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину II, ингибированием образования активных форм кислорода, уменьшением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, а также снижением жесткости сосудистой стенки [18]. Наши данные согласуются с результатами клинического исследования ASCOT (2003), в котором было зафиксировано антигипертензивное действие аторвастатина, не зависящее от дозы препарата и количества принимаемых средств [3].

Контурный анализ пульсовой волны показал, что оба режима терапии в равной степени снижали центральное давление в аорте и давление прироста. При этом степень снижения Alx была более выражена в

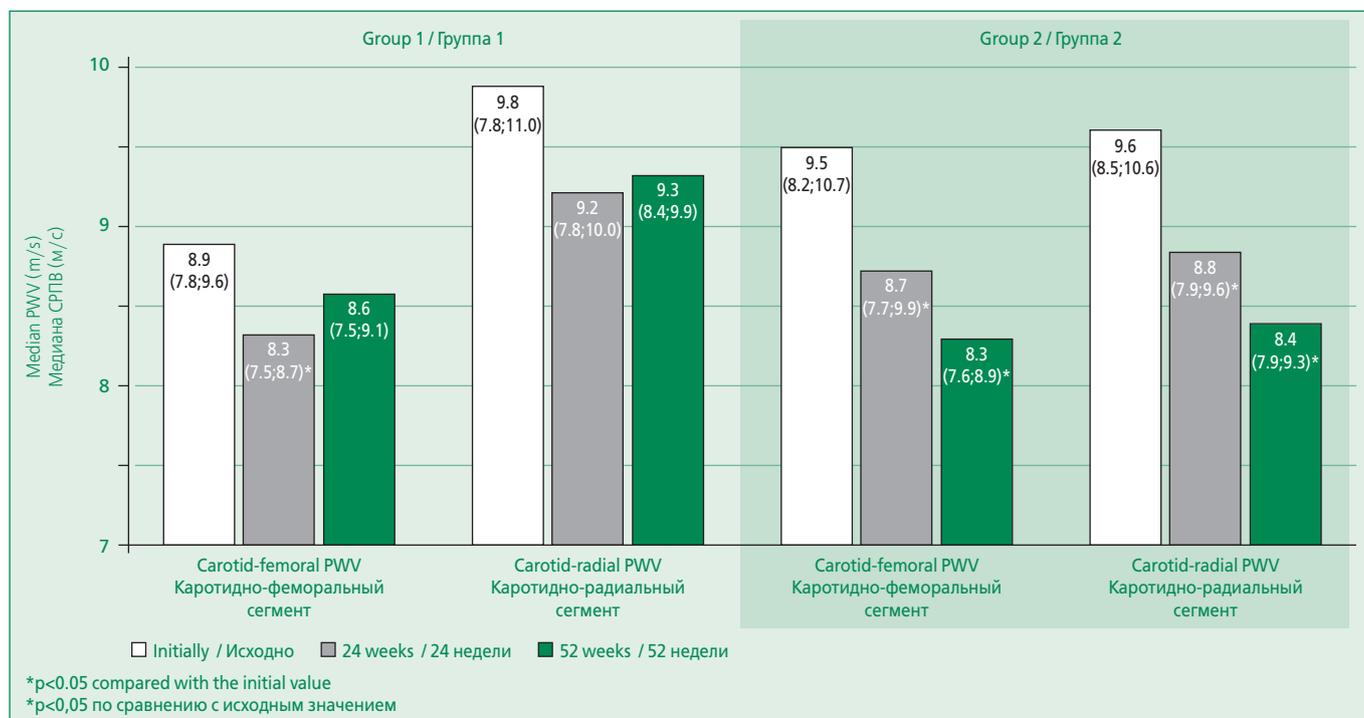


Figure 4. Change in PWV in the study groups
Рисунок 4. Динамика СРПВ в изучаемых группах

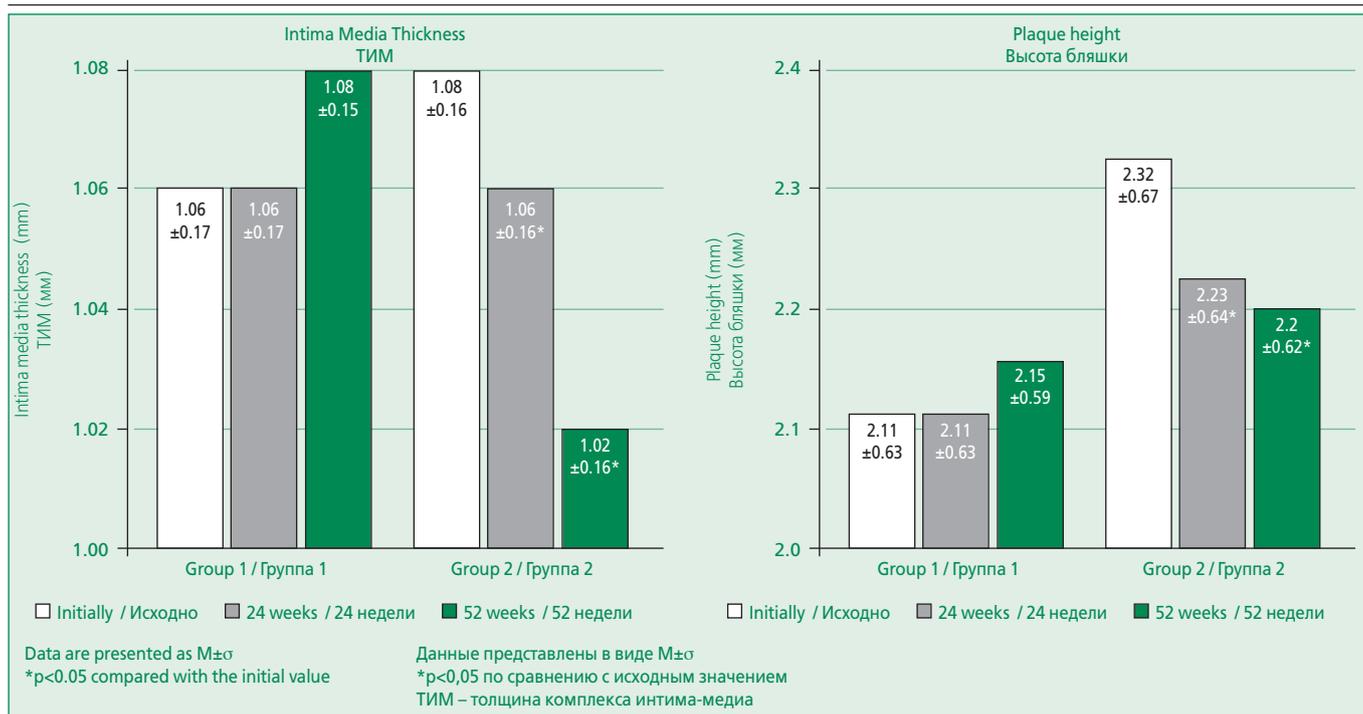


Figure 5. Change in the thickness of the intima-media of the carotid arteries and the height of the plaque in the studied groups

Рисунок 5. Динамика ТИМ сонных артерий и высоты бляшки в изучаемых группах

группе приема розувастатина. Еще более существенные различия отмечены для динамики СРПВ: под влиянием розувастатина она уменьшилась в значимо большей степени. Таким образом, можно говорить о дополнительном положительном влиянии розувастатина в дозе 20 мг на жесткость сосудистой стенки. Это подтверждают данные исследования В.П. Михина, в котором перевод пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с аторвастатина на розувастатин также сопровождался снижением индекса аугментации [19]. Эффективность статинов в снижении АИх и СРПВ продемонстрирована в исследовании С.А. Schaefer и в метаанализе 11-ти рандомизированных исследований [7,20]. Механизм уменьшения жесткости сосудов на фоне приема статинов до конца не изучен и, вероятно, обусловлен их влиянием на процессы фиброза в клетках сосудов и торможением экспрессии геранилпирофосфата, активирующего киназы Rho-типа, которые изменяют проницаемость клеток интимы и регулируют трансэндотелиальную миграцию моноцитов [21].

Мы впервые изучили динамику функции эндотелия на фоне приема комбинации амлодипин/лизиноприл+розувастатин. По нашим данным в обеих исследуемых группах терапия приводила к существенному улучшению функции эндотелия по ЭЗВД. Добавление статина не приводило к дополнительному увеличению степени ЭЗВД, что противоречит результатам ряда исследований [19,22]. Можно предполо-

жить, что ведущим механизмом улучшения функции ЭЗВД в данном случае является снижение АД, которое произошло в обеих группах в равной степени. При этом прямая взаимосвязь между снижением жесткости сосудов при приеме статинов и улучшением функции эндотелия, по-видимому, отсутствует.

Добавление розувастатина в дозе 20 мг ожидаемо приводило к значимому снижению ОХС и ХС ЛПНП как через 24 нед, так и при длительном наблюдении – на 37-33% и на 58-50%, соответственно. Эти данные полностью согласуются с результатами исследования ТРИУМВИРАТ (2015), в котором прием розувастатина в такой же дозе в течение 3-х мес приводил к снижению ОХС 34%, а ХС ЛПНП – на 50% [23].

Влияние фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл/розувастатин (препарат Эквамер®, Гедеон Рихтер) на жесткость артерий также было изучено в ряде недавно проведенных нерандомизированных наблюдательных исследованиях отечественных авторов. Показано уменьшение центрального САД и ДАД, СРПВ на плечевой артерии и каротидно-фemorальном сегменте, индекса аугментации и индекса артериальной жесткости [11-13]. Таким образом, наши данные укладываются в концепцию синергизма антигипертензивной и гиполипидемической терапии, что может приводить к максимальному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений за счет комплексного влияния на морфофункциональное состояние сосудистой стенки.

Заключение

Добавление розувастатина к фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла в лечении больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска сопровождалось большей частотой достижения целевого уровня АД, снижением индекса аугментации, каротидно-фemorальной и каротидно-радиальной СРПВ, уменьшением ТИМ и высоты атеросклеротической бляшки общей сонной артерии.

References / Литература

1. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., et al. The prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012-2013. results of an essay-rss study. 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.
2. Bandosz P., O'Flaherty M., Drygas W., et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. BMJ. 2012;344:8136. DOI:10.1136/bmj.d8136.
3. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomized controlled trial. Lancet. 2003;361:1149-58. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
4. Roshandel G., Khoshnia M., Poustchi H., et al. Effectiveness of poly pill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. Lancet. 2019;394:672-83. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31791-X.
5. Shlyakhto E.V., ed. Cardiology. National leadership. M.: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.) [Шляхто Е.В., ред. Кардиология. Национальное руководство. М.:ГЭОТАР-Медиа; 2019].
6. Asmar R., Topouchian J., Pannier B., et al. Pulse wave velocity as endpoint in large; scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior study. J Hypertens. 2001;19(4):813-8. DOI:10.1097/00004872-200104000-00019.
7. D'elia L., La Fata E., Iannuzzi A., Rubba P.O. Effect of statin therapy on pulse wave velocity: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Exp Hypertens. 2018;8:1-8. DOI:10.1080/10641963.2017.1411498.
8. Bochenina Y.A., Kuznetsov G.E., Tenchurina L.E. The effect of rosuvastatin on the structural and functional state of endothelium in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. Farmateka. 2013;17(250):47-51 (In Russ.) [Боченина Ю.А., Кузнецов Г.Э., Тенчурина Л.Э. Влияние розувастатина на структурно-функциональное состояние эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Фарматека. 2013;17(250):47-51].
9. Nissen S., Nicholls S., Sipahy I., et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. JAMA. 2006;295(13):1556-65. DOI:10.1001/jama.295.13.jpc60002.
10. Ridker P., Fonseca F., Genest J., et al. JUPITER Trial Study Group Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. Am J Cardiol. 2007;100:1659-64. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.09.072.
11. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A. et al. Optimization of blood pressure control, organ protection and metabolic disorders using a fixed combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin in patients with arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2018;4(156):49-55 (In Russ.) [Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопroteкции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. Российский Кардиологический Журнал. 2018;4(156):49-55]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-4-49-55.
12. Blankova Z. N., Aslanyan N. S. The effect of combination therapy on the state of the vascular wall in patients with high cardiovascular risk. Systemic Hypertension. 2017;14(2):51-5 (In Russ.) [Бланкова З. Н., Асланян Н. С. Влияние комбинированной терапии на состояние сосудистой стенки у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Системные Гипертензии. 2017;14(2):51-5]. DOI:10.26442/2075-082X_14.2.51-55.

About the Authors:

Olga V. Fedorishina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

Konstantin V. Protasov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

Anna M. Torunova – MD, Assistant, Chair of Therapy, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect own opinion of the authors.

13. Ageev F.T., Blankova Z.N., Samsonova N.S. The effect of transferring patients with arterial hypertension and high cardio; vascular risk with conventional antihypertensive therapy for therapy with a triple fixed combination with ROZUvAstatin: the ALROSA study. Kardiologiya. 2018;(S3):46-54 (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Самсонова Н.С. Эффект перевода пациентов с Артериальной гипертензией и высоким сердечно; сосудистым риском с обычной гипотензивной терапии на терапию тройной фиксированной комбинацией с РОЗУвАстатином: исследование «АлРОЗА». Кардиология. 2018;(S3):46-54].
14. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;31(7):1281-357. DOI:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
15. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Cooch V.M., et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340:1111-5. DOI:10.2147/VHRM.S17801.
16. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis. 2007; 23(1): 75-80. DOI:10.1159/000097034.
17. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. New Jersey: Humana Press; 2001.
18. Strazzullo P., Kerry S.M., Barbato A., et al. Do statins reduce blood pressure? a meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension. 2007;49(4):792-8. DOI:10.1161/01.HYP.0000259737.43916.42.
19. Mikhin V.P., Zhilyaeva Y.A., Vorotyntseva V.V., et al. Hypolipidemic and pleiotropic efficacy of rosuvastatin in patients with arterial hypertension with high cardiovascular risk under long-term outpatient monitoring. Russian Journal of Cardiology. 2016;(12):90-6 (In Russ.) [Михин В.П., Жилыева Ю.А., Воротынцев В.В., и др. Гиполипидемическая и плеiotропная эффективность розувастатина у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском в условиях длительного амбулаторного наблюдения. Российский Кардиологический Журнал. 2016;(12):90-6]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-12-90-96.
20. Schaefer C.A., Blatzheim A.K., Passon S.G., et al. Modulation of carotid strain by statin therapy in atherosclerosis patients. Vasa. 2017;46(2):108-15. DOI:10.1024/0301-1526/a000596.
21. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circ Res. 2017; Jan 6;120(1):229-243. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
22. Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Dralova O.V. Advantages and relevance of the clinical use of the triple combination of an ACE inhibitor perindopril with rosuvastatin and indapamide in patients with arterial hypertension and dyslipidemia. Russian Journal of Cardiology. 2017;(147):139-50 (In Russ.) [Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Дралова О.В. Преимущества и актуальность клинического применения тройной комбинации ингибитора АПФ периндоприла с розувастатином и индапамидом у больных с артериальной гипертензией и дислипидемией. Российский Кардиологический Журнал. 2017; (147):139-50]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-7-139-150.
23. Karpov YA. Triumvirate study: cardio risk reduction; vascular complications in patients with hypertension using a three-component combination of antihypertensive and lipid-lowering drugs. Kardiologiya. 2015;55(9):10-5 (In Russ.) [Карпов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно; сосудистых осложнений у больных АГ с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. Кардиология. 2015;55(9):10-5].

Сведения об авторах:

Федоришина Ольга Васильевна – к.м.н., доцент, кафедра кардиологии и функциональной диагностики, ИГМАПО

Протасов Константин Викторович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ИГМАПО

Торунова Анна Михайловна – ассистент, кафедра терапии, ИГМАПО