

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Терапевтические возможности применения комбинированного препарата, содержащего лизиноприл, амлодипин и розувастатин: систематический обзор

Гиляревский С.Р.<sup>1\*</sup>, Голшмид М.В.<sup>1</sup>, Бенделиани Н.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт коронарной и сосудистой хирургии, консультативно-диагностический центр, НИИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия

**Цель.** Оценить влияние приема фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина на уровень артериального давления (АД) и холестерина липопротеинов низкой плотности в крови (ХС ЛНП) у пациентов с артериальной гипертензией при наличии выраженной гиперхолестеринемии или в ее отсутствие.

**Материал и методы.** Для анализа были отобраны статьи, опубликованных на русском языке. В результате поиска в базе данных eLibrary по ключевому слову «эквамер» было найдено 6 статей, которые удовлетворяли критериям включения в систематический обзор. В таких статьях были представлены результаты 5 обсервационных клинических исследований. Эффективность применения фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина преимущественно оценивали по динамике уровня систолического и диастолического АД, а также динамике концентрации ХС ЛНП. Кроме того, в части исследований изучалось влияние приема фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина на такие дополнительные показатели, как центральное давление в аорте и его индекс приращения, а также скорость пульсовой волны между сонной и бедренной артерией. В одном исследовании оценивали влияние фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина на уровень АД и концентрацию ХС ЛНП, а также на указанные ранее дополнительные показатели у пациентов, которые перенесли коронавирусную инфекцию с тяжелым поражением легких.

**Результаты.** Полученные в ходе выполнения систематического обзора данные свидетельствуют об эффективности применения фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина для снижения уровня АД и концентрации ХС ЛНП у широкого круга пациентов с разным исходным риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и разными исходными уровнями АД и ХС ЛНП.

**Заключение.** Полученные данные подтверждают целесообразность более частого использования фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина в клинической практике лечения пациентов с АГ и высоким или средним риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая пациентов с сопутствующей гиперхолестеринемией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная терапия, амлодипин, лизиноприл, розувастатин.

**Для цитирования:** Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г. Терапевтические возможности применения комбинированного препарата, содержащего лизиноприл, амлодипин и розувастатин: систематический обзор. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):480-488. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-13.

### Therapeutic Options for the Single Pill Combination of Lisinopril, Amlodipine and Rosuvastatin: a Systematic Review

Gilyarevsky S.R.<sup>1\*</sup>, Golshmid M.V.<sup>1</sup>, Bendeliani N.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Institute of Coronary and Vascular Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the effect of taking a single pill combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin on blood pressure (BP) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in hypertensive patients with or without severe hypercholesterolemia.

**Material and methods.** Articles published in Russian were selected for analysis. Six articles that met the criteria for inclusion in a systematic review were found by searching the eLibrary database for the keyword "equamer". The results of 5 observational clinical studies were presented in these articles. The effectiveness of the fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin was assessed mainly by changes in the level of systolic and diastolic blood pressure, the concentration of LDL cholesterol. In addition, the effects of fixed-dose amlodipine, lisinopril, and rosuvastatin on central aortic pressure and its increment index, as well as carotid-femoral pulse wave velocity, were studied in part of the studies. The effect of the fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin on blood pressure and LDL-C concentration, as well as on these additional indicators, in patients who had a coronavirus infection with severe lung damage was studied in one study.

**Results.** Evidence from a systematic review demonstrates the efficacy of single pill combination amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in reducing blood pressure and LDL-C in a wide range of patients with different baseline risk of developing cardiovascular complications and different baseline levels of blood pressure and LDL-C.

**Conclusion.** The data obtained confirm the feasibility of more frequent prescription of the single pill combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in clinical practice for the treatment of hypertensive patients with high or moderate risk of developing cardiovascular diseases, including patients with concomitant hypercholesterolemia.

**Keywords:** hypertension, combination therapy, amlodipine, lisinopril, rosuvastatin.

## Введение

Усовершенствование терапии, направленной на максимальное снижение риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), остается одной из актуальных задач современной кардиологии [1,2]. Несмотря на доступность измерения артериального давления (АД) и эффективных антигипертензивных препаратов (АГП), в последние годы отмечается тенденция к ухудшению качества лечения пациентов с АГ. Такая тенденция отмечается не только в странах с низким или средним доходом на душу населения [3], но и в странах с высоким уровнем дохода [4]. Очевидно, что неудовлетворительное качество лечения пациентов с АГ обусловлено, прежде всего, так называемой терапевтической инертностью [5] и низкой степенью соблюдения предписанного режима терапии [6].

Применение комбинированных АГП в виде так называемых фиксированных комбинаций (ФК) давно считается оптимальным подходом к лечению пациентов с АГ, в том числе, в качестве начальной терапии, и такая тактика закреплена во всех вариантах европейских рекомендаций по лечению пациентов с АГ [7-9]. Более того, результаты крупных наблюдательных исследований свидетельствуют о существенном улучшении степени соблюдения предписанного режима антигипертензивной терапии при применении «фиксированных комбинаций» [10].

В соответствии с последним вариантом клинических рекомендаций Международного общества по тактике лечения пациентов с АГ 2020 г. выделяют четыре этапа антигипертензивной терапии, из которых два первых состоят в применении комбинированной двух компонентной терапии, включающей блокатор ренин-ангиотензиновой системы [ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II] и дигидропиридинового антагониста кальция (АК), в первую очередь, амлодипина как АК с наиболее доказанной эффективностью по влиянию на прогноз [11]. На первом этапе применяют такую комбинированную терапию с использованием низких доз включенных в нее компонентов, а на втором этапе – с применением полных доз.

Достаточно ли только эффективного снижения АД для максимального уменьшения остаточного риска

развития осложнений ССЗ у пациентов с АГ? Можно ли снизить такой риск, добавляя к антигипертензивной терапии препараты, относящиеся к другим классам, например, антиагреганты?

Недавно опубликованные результаты Кокрановского систематического обзора и мета-анализа 6 крупных рандомизированных исследований (РКИ), в которые в целом было включено около 60 000 пациентов, свидетельствовали о том, что прием антиагрегантов с целью первичной профилактики не влиял на смертность пациентов с АГ [12]. И хотя прием ацетилсалициловой кислоты в таких случаях, возможно, снижает риск развития осложнений ССЗ, такой эффект сопровождается увеличением риска развития тяжелых кровотечений почти в 2 раза [12].

В то же время много лет назад в ходе выполнения РКИ были получены данные, свидетельствующие об эффективности применения статинов с целью первичной профилактики осложнений ССЗ у пациентов с АГ даже при умеренном повышении уровня холестерина (ХС) в крови как для снижения риска развития инфаркта миокарда [13], так и ишемического инсульта [14]. Более того, результаты анализа данных об участниках исследования ASCOT-LLA позволяют предположить аддитивный эффект сочетанного применения амлодипина и статина на риск развития осложнений ишемической болезни сердца у пациентов с АГ [15].

Несмотря на то, что нет необходимости в дополнительных доказательных данных, подтверждающих эффективность сочетанного применения лизиноприла, амлодипина и розувастатина у пациентов с АГ и повышенным риском развития осложнений ССЗ, результаты исследований по оценке эффективности ФК, содержащей такие компоненты, представляются важным. Они могут напомнить врачам о терапевтических возможностях такой ФК и способствовать преодолению терапевтической инертности, особенно касающейся добавления статина к стандартным антигипертензивным препаратам.

В связи с этим нами был выполнен систематический анализ, цель которого состояла в обобщении имеющейся доказательной информации об эффектах применения Эквамера – ФК лизиноприла, амлодипина и розувастатина (ФК ЛАР) в клинической практике лечения пациентов с АГ.

## Материал и методы анализа

Выполнен поиск в отечественной базе данных eLibrary по ключевому слову «эквимер» всех статей, опубликованных на русском языке. Поиск статей, опубликованных в журналах, выполняли с учетом включения ключевого слова в названии публикации, аннотации, перечне ключевых слов. Поиск не ограничивали определенными датами опубликования статей.

Учитывая существенные различия исследований по числу включенных пациентов, продолжительности наблюдения и оцениваемым показателям, выполнение мета-анализа данных, полученных с помощью систематического анализа, представлялось неприемлемым. В связи с этим в ходе выполнения систематического анализа мы ограничились описанием результатов исследований, которые были отобраны с помощью указанного алгоритма.

С помощью такого алгоритма поиска в базе данных eLibrary было найдено 20 статей (рис. 1). Одна статья была отозвана из журнала из-за некорректных заимствований. Из 19 оставшихся статей 9 представляли

собой несистематический обзор [20,22-27,30,34], 1 публикация – описание клинического наблюдения [37], 1 публикация – интервью с экспертом [21], 1 – результаты фармакологического исследования [35], 1 исследование, в котором оценивали влияние ФК ЛАР только на показатели когнитивных функций и депрессии (в отсутствие данных о влиянии терапии на уровни АД и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [33]. Такие публикации были исключены из дальнейшего анализа. Из оставшихся 6 публикаций, посвященных результатам клинических исследований в 2-х были представлены результаты одного и того же исследования [31,32]. Таким образом, в анализ были включены результаты 5 обсервационных исследований [28,29,31,32,36,38]. Основные характеристики таких исследований представлены в табл. 1.

## Результаты

Основные характеристики 5 обсервационных исследований, отобранных для анализа, отчетливо свидетельствуют об обоснованности отказа от объединения

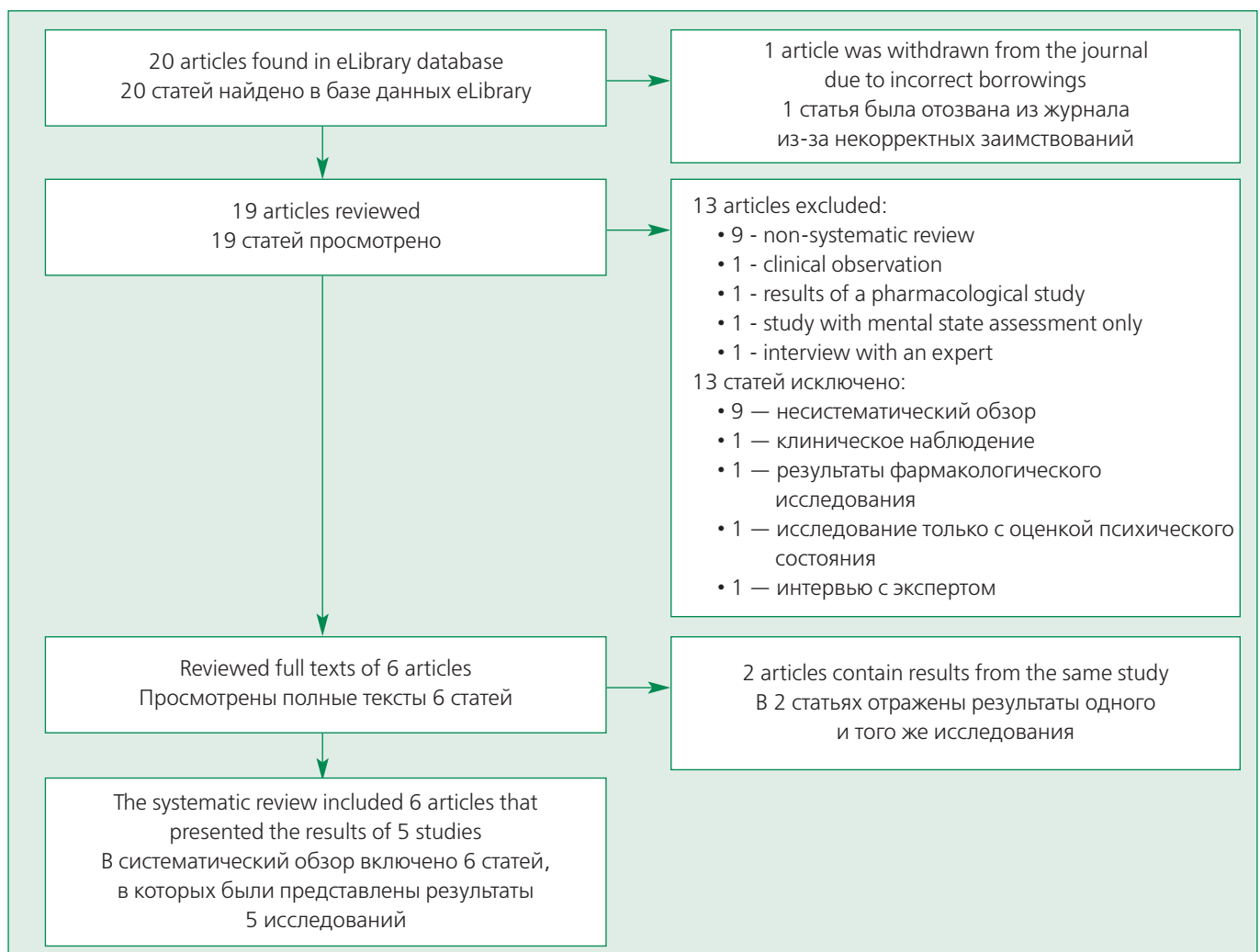


Figure 1. Scheme for selecting articles for inclusion in a systematic review

Рисунок 1. Схема отбора статей для включения в систематический обзор

**Table 1. Main characteristics of the studies included in the analysis to assess the effect of taking Equamer on the level of blood pressure and LDL cholesterol**

**Таблица 1. Основные характеристики включенных в анализ исследований по оценке влияния приема Эквамера на уровень АД и ХС ЛНП в крови**

Автор (год) [ссылка]	Тип исследования	n	Характеристика пациентов	Продолжительность наблюдения	Группы пациентов	Влияние приема ФК ЛАР на уровень АД	Влияние приема ФК ЛАР на уровень ХС ЛНП
Бланкова З.Н., Асланян Н.С. (2017) [28]	Проспективное обсервационное	113	Пациенты с АГ и нестенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий. САД: 127 мм рт.ст. ДАД: 79 мм рт.ст. ХС ЛНП: 3,9 ммоль/л	12 мес	Одна группа приема ФК ЛАР	-4 мм рт.ст. <sup>a</sup> -4 мм рт.ст. <sup>a</sup>	-1,9 ммоль/л*
Савенков М.П. и соавт. (2017) [29]	Проспективное обсервационное	38	Высокий или очень высокий риск развития осложнений ССЗ у 60 и 40% пациентов соответственно. Исходные уровни САД: 138/174 мм рт.ст. ДАД: 87/104 мм рт.ст. ХС ЛНП: 2,95/4,35 ммоль/л	6 мес	Группа перевода на ФК ЛАР с приема амлодипина, лизиноприла и розувастатина в виде «свободной комбинации» (n=28), группа впервые начавших прием ФК ЛАР (n=12)	Группа перевода: САД -6 мм рт.ст.; ДАД -3 мм рт.ст. Группа начавших: САД -40 мм рт.ст. ДАД -15 мм рт.ст.	Группа перевода: +0,42 ммоль/л Группа начала: -2,03 ммоль/л
Недогода С.В. и соавт. (2018) [31,32]	Проспективное обсервационное	60	Пациенты с АГ, принимавшие двухкомпонентную антигипертензивную терапию, включающую тиазидный диуретик; СРВ > 10 м/с САД: 156,2 мм рт.ст. ДАД: 97,6 мм рт.ст. ХС ЛНП: 4,1 ммоль/л	24 нед	Одна группа приема ФК ЛАР	САД -24,5 мм рт.ст. ДАД -20,6 мм рт.ст.	-1,6 ммоль/л
Сергиенко И.В. и соавт. (2019) [36]	Проспективное обсервационное	702	Гиперхолестеринемия ± АГ САД: 152 мм рт.ст. <sup>b</sup> ДАД: 88 мм рт.ст. <sup>b</sup>	12 мес	Группа розувастатина (n=390) Группа ФК ЛАР (n=190) Группа розувастатин+ФК ЛА (n=122)	Группы ФК ЛАР и розувастатин+ФК ЛА: САД -20 мм рт.ст. ДАД -12 мм рт.ст.	-2,7 ммоль/мл
Недогода С.В. и соавт. (2021) [38]	Проспективное обсервационное	30	Пациенты с АГ, перенесшие COVID-19 САД: 152,6 мм рт.ст. ДАД: 89,1 мм рт.ст. ХС ЛНП: 4,55 ммоль/л	12 нед	Одна группа приема ФК ЛАР	САД: -23,1 мм рт.ст. ДАД: -8,2 мм рт.ст.	-2,13 ммоль/л

<sup>a</sup> группа перевода на ФК ЛАР со свободных комбинаций/группа начала приема ФК ЛАР, <sup>b</sup> динамика АД оценивалась у пациентов с АГ, которые соблюдали предписанный режим терапии (n=271); \*представлено в виде медианы снижения уровня АД и концентрации ХС ЛНП. В остальных случаях – в виде среднего значения.

ФК ЛАР – фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина, розувастатина (Эквамер), ФК ЛА – фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина (Экватор), САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, СРВ – скорость пульсовой волны

их результатов с помощью мета-анализа (см. табл. 1). Так, исследования различались не только по числу включенных в исследование пациентов и продолжительности наблюдения за ними, но также по исходным уровням АД, концентрации ХС ЛНП. Кроме того, в ходе выполнения нескольких исследований оценивали такие дополнительные показатели, как скорость пуль-

совой волны между сонной и бедренной артерией (СРВ<sub>сб</sub>), уровень центрального аортального давления (ЦАД), индекс приращения ЦАД и суточное мониторирование артериального давления (СМАД) [31,32,38], инсулинорезистентность (индекс НОМА-IR) [31,32], а также маркеры фиброза (уровень С-концевого телопептида коллагена типа I – СІТР и

C-концевого пропептидапроколлагена типа I – PINP) [28].

Полученные в ходе выполнения всех 5 исследований свидетельствовали о существенном снижении АД и концентрации ХС ЛНП. Так, диапазон снижения систолического артериального давления (САД) составлял от 3 до 40 мм рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) – от 3 до 20,6 мм рт.ст., ХС ЛНП – от 1,6 до 2,7 мм рт.ст. Выраженность снижения АД и концентрации ХС ЛНП зависела от исходного уровня таких показателей: чем выше исходный уровень, тем больше было снижение.

Представляют интерес особенности влияния применения ФК ЛАР на определенные косвенные показатели, которые изучались в ходе выполнения исследований. В связи с этим обосновано подробнее остановиться на исследованиях, включенных в обзор.

В исследование З.Н. Бланковой и Н.С. Асланян [28] было включено 113 пациентов с АГ и нестенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий (90% женщины, медиана возраста 65 лет), большая часть которых до включения в исследование принимали комбинированную антигипертензивную терапию, но только 19% принимали статины. В целом 10-летний расчетный риск развития тяжелых осложнений ССЗ у участников исследования был низким [медиана оценки по Фремингемской шкале 8,3%, межквартильный диапазон (85,3; 12,4)]. Эквамер применяли в виде таблеток, содержащих амлодипин, лизиноприл и розувастатин в дозах 5, 10 и 10 мг соответственно или 5, 10 и 20 мг соответственно (медиана применяемых доз амлодипина, лизиноприла и розувастатина составила 5, 10 и 20 мг соответственно).

Прием ФК ЛАР в течение 12 мес привел к снижению САД на 3,9% [со 127 (116; 139) до 123 (115; 131) мм рт.ст.,  $p < 0,01$ ], уровня ДАД на 4% [с 79 (72; 89) до 75 (70; 83) мм рт.ст.,  $p < 0,01$ ] и концентрации ХС ЛНП на 46% [с 3,9 (3,1; 4,6) до 2,0 (1,8; 2,3) ммоль/л,  $p < 0,01$ ] от исходных уровней. Кроме того, отмечено статистически значимое снижение СРВ<sub>сб</sub> с 11,0 (9,0; 12,2) до 9,4 (8,4; 10,2) м/с, индекса приращения с 31 (25; 35) до 26 (21; 32), а также сердечно-лодыжечного индекса с 7,2 (6,6; 8,3) до 7,0 (6,6; 7,9) м/с. Прием ФК ЛАР сопровождался также статистически значимым снижением концентрации биомаркеров фиброза: PINP с 49,8 (33; 67) до 35 (21; 52) мг/дл и СИР с 0,44 (0,24; 0,6) до 0,3 (0,18; 0,46) мг/дл.

В проспективное наблюдательное исследование М.П. Савенкова и соавт. [29] было включено 38 пациентов с высоким и очень высоким риском развития осложнений ССЗ, но при отсутствии в анамнезе тяжелых сопутствующих заболеваний или осложнений ССЗ. Было сформировано 2 группы: группа перевода пациентов с приема ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (лизиноприл 10 мг/сут, эналаприл 10-20 мг/сут или периндоприл 4-8 мг/сут), АК (амлодипин 2,5-5 мг/сут) и статина (розувастатин или аторвастатин 10-20 мг/сут) в виде «свободной комбинации» на прием Эквамера (n=28) и группа приема ФК ЛАР в качестве начальной терапии (n=12), в которую были включены пациенты с исходным уровнем АД  $\geq 160/100$  мм рт.ст. и уровнем общего ХС  $\geq 6,0$  ммоль/л и ХС ЛНП  $\geq 4,0$  ммоль/л в отсутствие предшествующего регулярного приема антигипертензивных и гиполипидемических препаратов. Продолжительность наблюдения пациентов достигала 6 мес.

В группе перевода на ФК ЛАР со «свободных комбинаций» в течение 6 мес САД снизилось со  $138,0 \pm 10,1$  до  $132,0 \pm 9,7$  мм рт.ст. и ДАД с  $87,0 \pm 7,9$  до  $84,0 \pm 7,3$  мм рт.ст., а концентрация ХС ЛНП статистически незначимо увеличилась с  $2,95 \pm 0,23$  до  $3,37 \pm 0,34$  ммоль/л. Вполне закономерно в группе применения ФК ЛАР в качестве начальной терапии отмечено более выраженное снижение АД и уровня ХС ЛНП. Так, в этой группе течение 6 мес САД снизилось со  $174,0 \pm 12,3$  до  $134,0 \pm 12,9$  мм рт.ст. и ДАД со  $104,0 \pm 9,9$  до  $89,0 \pm 8,8$  мм рт.ст., а концентрация ХС ЛНП – с  $4,35 \pm 0,35$  до  $2,31 \pm 0,30$  ммоль/л. Не отмечено существенного изменения уровня биохимических показателей функции печени в период приема ФК ЛАР, и в целом переносимость препарата была хорошей. Побочные эффекты в виде отеков лодыжек, выраженность которых уменьшалась, несмотря на продолжение терапии, были отмечены у 3 пациентов.

В проспективное многоцентровое наблюдательное исследование, выполненное С.В. Недогодой и соавт. [31,32] было включено 60 пациентов, которые до начала исследования применяли двухкомпонентную антигипертензивную терапию, включающую тиазидный диуретик, в течение предшествующих 6 мес. Всех пациентов переводили на прием Эквамера, продолжительность терапии которым составляла 24 нед. В ходе выполнения исследования по данным измерения АД в медицинском учреждении отмечено статистически значимое снижение САД (со  $156,1 \pm 9,3$  до  $134,8 \pm 9,1$  мм рт.ст.) и ДАД (с  $98,1 \pm 12,0$  до  $79,7 \pm 4,3$  мм рт.ст.), а также статистически значимое сходное снижение САД и ДАД по данным СМАД как в дневное, так и ночное время. Концентрация ХС ЛНП статистически значимо снизилась в среднем с  $4,1 \pm 1,2$  до  $2,4 \pm 1,1$  ммоль/л в отсутствие увеличения концентрации биохимических показателей функции печени. Кроме того, прием ФК ЛАР сопровождался снижением СРВ<sub>сб</sub>, САД и индекса приращения САД и на 15,9; 13,5 и 8,4% соответственно ( $p < 0,01$  для всех показателей), а также положительным влиянием на метаболические показатели и уровень воспаления, что проявлялось

в уменьшении резистентности к инсулину, снижением концентрации лептина и С-реактивного белка. Следует отметить, что наиболее выраженные положительные эффекты перевода пациентов на прием ФК ЛАР отмечался у пациентов, которые до включения в исследования принимали двухкомпонентную антигипертензивную терапию, включающую гидрохлоротиазид в виде тиазидного диуретика.

Обсервационное исследование с использованием рандомизации при выборе тактики лечения у части пациентов (И.В. Сергиенко и соавт. [36]) было самым крупным из работ, включенных в систематический обзор. В него в двух федеральных центрах было включено 702 пациента жителей Москвы и Московской области 18 лет и старше с выраженной гиперхолестеринемией (концентрация общего ХС  $\geq 7,5$  ммоль/л и/или ХС ЛНП  $\geq 4,9$  ммоль/л. В ходе выполнения исследования было сформировано 3 группы. В группе 1 (пациенты без АГ;  $n=390$ ) назначали розувастатин в начальной дозе 10 мг/сут с последующим увеличением дозы при недостаточно эффективном снижении концентраций ХС ЛНП. В группы 2 и 3 включали пациентов с гиперхолестеринемией и АГ, а для определения тактики лекарственной терапии у пациентов таких групп использовали рандомизацию (метод конвертов). В группе 2 пациенты ( $n=190$ ) принимали Эквамер (5/10/10 мг), а в группе 3 ( $n=122$ ) – розувастатин 10 мг (Мертенил) и фиксированную комбинацию амлодипина 5 мг и лизиноприла 10 мг (Экватор). Продолжительность наблюдения пациентов достигала 12 мес. В ходе выполнения исследования терапия в целом не изменялась, но при необходимости допускалось увеличение доз. У 20,9% пациентов концентрация триглицеридов в крови превышала 2,3 ммоль/л, что стало основанием для дополнительного назначения фенофибрата по 145 мг/сут. В целом у пациентов, которые соблюдали предписанный режим терапии ( $n=590$ ), концентрация общего ХС и ХС ЛНП снизилась на 41 и 47,4% соответственно. Побочные эффекты терапии в целом были отмечены у 4,6%, но ни в одном случае они не были причиной прекращения исследуемого препарата. Исходный уровень САД и ДАД в подгруппе пациентов, соблюдавших предписанный режим терапии ( $n=271$ ), составлял  $152 \pm 11$  и  $88 \pm 6$  мм рт.ст. соответственно, и в течение 12 мес САД и ДАД снизились в среднем на 20 и 12 мм рт.ст. соответственно. Смертельных исходов в ходе выполнения исследований не было. Следует отметить, что хотя в ходе выполнения исследования оценивали частоту развития неблагоприятных клинических исходов, исследование не имело достаточной статистической мощности для оценки развития таких исходов. В связи с этим не представляется обоснованным трактовать результаты исследования, которые касаются частоты

развития неблагоприятных исходов. Таким образом, применение гиполипидемической и антигипертензивной терапии с помощью розувастатина, лизиноприла и амлодипина, в том числе, при использовании ФК ЛАР в качестве такой терапии, было эффективным у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и АГ, и такая терапия хорошо переносилась.

В проспективное обсервационное исследование (С.В. Недогода и соавт., [32]) независимо от предшествующего применения антигипертензивных препаратов было включено 30 пациентов с АГ (56% женщины; средний возраст  $35,0 \pm 8,9$  года; индекс массы тела  $30,2 \pm 3,0$  кг/м<sup>2</sup>), которые перенесли новую коронавирусную инфекцию с развитием двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией с тяжелым или очень тяжелым течением. Всем пациентам назначали Эквамер (5/10/10 мг). По данным измерения в медицинском учреждении в течение 12 нед после начала приема ФК ЛАР статистически значимо снизилось как САД (со  $152,6 \pm 10,2$  до  $128,4 \pm 3,5$  мм рт.ст.), так и ДАД (с  $89,1 \pm 7,3$  до  $78,2 \pm 5,3$  мм рт.ст.). Сходные данные о динамике АД были получены и с помощью СМАД.

Кроме того, в ходе наблюдения прием ФК ЛАР сопровождался статистически значимым снижением СРВ<sub>сб</sub> (с  $11,8 \pm 2,0$  до  $9,0 \pm 1,3$  м/с), а также снижением центрального САД (со  $145,2 \pm 10,8$  до  $127,2 \pm 4,2$  мм рт.ст.), индекса приращения центрального САД (с  $37,2 \pm 5,5$  до  $33,8 \pm 3,6$  мм рт.ст.).

В течение 12 мес применение ФК ЛАР сопровождалось статистически значимым снижением концентрации общего ХС (с  $6,50 \pm 0,74$  до  $4,44 \pm 0,39$  ммоль/л) и концентрации ХС ЛНП (с  $4,55 \pm 0,67$  до  $2,42 \pm 0,39$  ммоль/л) в отсутствие существенного изменения биохимических показателей функции печени.

## Обсуждение

Результаты систематического обзора статей, опубликованных на русском языке, позволяют считать, что использование комбинированного препарата, содержащего амлодипин лизиноприл и розувастатин, т.е. Эквамера, сопровождается эффективным снижением уровня АД и концентрации ХС ЛНП, а также характеризуется хорошей переносимостью.

Данные о высокой эффективности и безопасности применения ФК ЛАР, в том числе, и в качестве начальной терапии, отмеченные в ходе выполнения данного систематического обзора, представляются важными, так как использование таких препаратов становится одним из основных подходов к преодолению терапевтической инертности при лечении пациентов с АГ. Так, по данным F. Rea и соавт. [5], которые были получены в ходе выполнения крупного обсервационного исследования, включавшего 125635 пациентов с АГ в возрасте от 40 до 85 лет, начальная монотерапия

антигипертензивным препаратом (у 100982 пациентов) по сравнению с начальной терапией с использованием ФК (у 24653 пациентов) сопровождалась существенно меньшей частотой применения комбинированной терапии, которая через 6 мес, 1, 2 и 3 года составила 22, 27, 32 и 36% соответственно, в то время как в группе начальной комбинированной терапии ее продолжения через такие же интервалы времени достигли 85, 82, 79 и 78% соответственно.

Следует отметить, что в ходе выполнения нескольких исследований, включенных в систематический обзор, было отмечено положительное влияние приема ФК ЛАР на СПВ<sub>сб</sub>, ЦАД и индекс приращения ЦАД. Такие данные представляются важными с учетом результатов исследования CAFÉ [16], цель которого состояла в проверке гипотезы о том, что применение режимов применения антигипертензивных препаратов, которые основаны на приеме амлодипина или атенолола, приведет к разному влиянию на уровень ЦАД, несмотря на сходное влияние на уровень АД в плечевой артерии. Дополнительная цель исследования состояла в оценке силы связи между результатами измерения ЦАД и частотой развития осложнений ССЗ. Различия между исследуемыми группами в уровне ЦАД всего в 3-4 мм рт.ст. сопровождалось снижением риска развития инсульта на 25%; примерно такое же снижение риска развития инсульта на 27% отмечено и в основной части исследования в группе амлодипина по сравнению с группой атенолола. По мнению одного из авторов исследования CAFE B. Williams разницей в уровне ЦАД можно было объяснить различия между группами по частоте развития неблагоприятных клинических исходов [17].

Наконец, следует отметить актуальность данных, которые были получены в исследовании С.В. Недогоды и соавт. [38], по оценке эффективности применения ФК ЛАР у пациентов с АГ, которые перенесли COVID-19 с развитием двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией с тяжелым или очень тяжелым течением. Недавно были опубликованы результаты исследования, включавшего 912 пациентов, вакцинированных против COVID-19 не менее 3 раз, но у которых в последующем в период распространения штамма Омикрон развилась новая коронавирусная инфекция, и 15,9% из них потребовалась госпитализация [18]. Полученные данные свидетельствовали о том, что АГ, наряду с такими факторами, как пожилой возраст, хроническая болезнь почек, инфаркт миокарда в анамнезе или наличие сердечной недостаточности была независимым фактором риска госпитализации пациентов в связи с тяжелым течением инфекции. Следует отметить, что наличие АГ имело наиболее сильную связь с тяжелым течением новой

коронавирусной инфекции по сравнению с другими указанными факторами риска. Очевидно, что в период высокой распространенности COVID-19 или высокого риска ее сохранения использование препаратов, которые не только эффективно снижают АД и уровень липидов в крови, но и оказывают положительное влияние на состояние сосудов и уровне, представляется особенно важным.

**Ограничения исследования.** Главным ограничением анализа было отсутствие объединения результатов с помощью мета-анализа. Однако, как указывалось ранее, существенные различия между исследованиями по объему выборки, а также исходным характеристикам, включая исходный уровень АД и ХС ЛНП и продолжительности наблюдения, стало основанием для отказа от объединения результатов исследований с помощью мета-анализа. В то же время такая практика выполнения в такой ситуации систематического обзора без мета-анализа, по-видимому, достаточно распространена. В тех случаях, когда эффекты приема комбинированного препарата не изучались в ходе выполнения нескольких РКИ, выполнение мета-анализа для оценки эффективности его использования обычно не проводят. Так, несмотря на то, что недавно было выполнено достаточно крупное РКИ по оценке эффективности применения комбинированного препарата, содержащего амлодипин и бисопролол, при обобщении данных об эффектах такого препарата авторы анализа ограничились систематическим обзором исследований, которые в большинстве случаев (как и для Эквамера) были обсервационными [19]. Как бы там ни было, установленное в ходе выполнения систематического обзора однонаправленное и статистически значимое положительное влияние приема ФК ЛАР на уровень АД и концентрацию ХС ЛНП у широкого круга пациентов с АГ и достаточно высоким риском развития осложнений ССЗ позволяет считать результаты анализа источником доказательной информации, подтверждающим обоснованность более широкого использования препарата в клинической практике.

## **Заключение**

Результаты систематического обзора клинических исследований свидетельствуют о том, что применение ФК ЛАР у широкого круга пациентов, имеющих разный исходный уровень АД и ХС ЛНП, приводит к эффективному снижению уровня САД и ДАД, а также концентрации ХС ЛНП. Прием ФК ЛАР сопровождался хорошей переносимостью. Кроме того, получены данные о положительном влиянии приема препарата на показатели жесткости сосудов и ряд других маркеров высокого риска развития осложнений ССЗ.

**Отношения и Деятельность.** Статья опубликована при поддержке компании Гедеон Рихтер, но представители компании не участвовали в подготовке систематического анализа и написании статьи.

**Relationships and Activities.** The article was published with the support of the Gedeon Richter company, but the representatives of the company did not participate in the preparation of the systematic analysis and writing of the article.

## References / Литература

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al.; Atlas Writing Group, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43(8):716-99. DOI:10.1093/eurheartj/ehab892.
3. Schutte AE, Srinivasapura Venkateshmurthy N, Mohan S, Prabhakaran D. Hypertension in Low- and Middle-Income Countries. *Circ Res*. 2021;128(7):808-26. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.318729.
4. Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, et al. Trends in blood pressure control among US adults with hypertension, 1999-2000 to 2017-2018. *JAMA*. 2020;324:1190-200. DOI:10.1001/jama.2020.14545.
5. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancía G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension*. 2018;72(4):846-53. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308.
6. Nielsen JØ, Shrestha AD, Neupane D, Kallestrup P. Non-adherence to anti-hypertensive medication in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of 92443 subjects. *J Hum Hypertens*. 2017;31(1):14-21. DOI:10.1038/jhh.2016.31.
7. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(6):1011-053. DOI:10.1097/00004872-200306000-00001.
8. Mancía G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(9):1751-62. DOI:10.1097/HJH.0b013e3282f0580f.
9. Williams B, Mancía G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
10. Bramlage P, Schmidt S, Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension-An analysis of 81 958 patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(4):705-15. DOI:10.1111/jch.13240.
11. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
12. Shantsila E, Kozielec-Siołkowska M, Lip GY. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;7:CD003186. DOI:10.1002/14651858.CD003186.pub4.
13. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.; ASCOT investigators. 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 multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
14. Kushiro T, Mizuno K, Nakaya N, et al.; Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese Study Group. Pravastatin for cardiovascular event primary prevention in patients with mild-to-moderate hypertension in the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study. *Hypertension*. 2009;53(2):135-41. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.120584.
15. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al.; ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006;27(24):2982-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehl403.
16. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
17. Williams B. CAFE — The Conduit Artery Functional Endpoint Study. American Heart Association 2005 Scientific Sessions [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.medscape.org/viewarticle/518570>.
18. Ebinger J, Driver M, Joung S, et al. Hypertension and Excess Risk for Severe COVID-19 Illness Despite Booster Vaccination. *Hypertension*. 2022;101161HYPERTENSIONAHA12219694. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19694.
19. Hostalek-Gottwald U, Gaciong Z. A growing evidence base for the fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine to manage hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(7):1047-53. DOI:10.1080/03007995.2022.2072087.
20. Baryshnikova GA, Chorbinskaya SA, Stepanova II, Lyalina SV. Poly pill as a means to increase the effectiveness of the treatment of patients with high cardiovascular risk. *Difficult Patient*. 2015;13(7):6-11 (In Russ.) [Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Лялина С.В. Полипилюла как средство увеличить эффективность лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Трудный Пациент*. 2015;13(7):6-11].
21. Kobalava ZhD. Professor Zh.D. Kobalava: "A new generation triple combination - Equamer - seems to be one of the most interesting innovations with high practical significance for the treatment of high-risk arterial hypertension" *Effective Pharmacotherapy*. 2015;(34):4-6 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д. Профессор Ж.Д. Кобалава: "Тройная комбинация нового поколения - препарат Эквамер - представляется одной из наиболее интересных инноваций с высокой практической значимостью для лечения артериальной гипертонии высокого риска" *Эффективная Фармакотерапия*. 2015;(34):4-6].
22. Moiseev SV. Fixed combination of lisinopril/amlodipine/rosuvastatin in the treatment of arterial hypertension associated with dyslipidemia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2015;24(5):69-74 (In Russ.) [Моисеев С.В. Фиксированная комбинация лизиноприла/ амлодипина/розувастатина в лечении артериальной гипертонии, сочетающейся с дислипидемией. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2015;24(5):69-74].
23. Gilyarevsky SR, Golshmid MV, Kuzmina IM, et al. "Recent history" of drug therapy in patients with arterial hypertension: is it only antihypertensive therapy? *Consilium Medicum*. 2016;18(5):36-42 (In Russ.) [Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М., и др. «Новейшая история» лекарственной терапии больных артериальной гипертонией: только ли антигипертензивная терапия? *Consilium Medicum*. 2016;18(5):36-42]. DOI:10.26442/2075-1753\_2016.5.36-42.
24. Nebieridze DV. Topical issues in the treatment of patients with high-risk arterial hypertension: the role of the new Equamer fixed combination. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(42);12-6 (In Russ.) [Небиеридзе Д.В. Актуальные вопросы лечения пациентов с артериальной гипертонией высокого риска: роль новой фиксированной комбинации Эквамер. *Эффективная Фармакотерапия*. 2016;(42);12-6].
25. Nedogoda SV. A fixed combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor with a calcium antagonist and a statin is the first evidence-based poly pill. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2016;4(11):30-7 (In Russ.) [Недогода С.В. Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента с антагонистом кальция и статином - первая политаблетка с позиций доказательной медицины. *Кардиология: Новости, Мнения, Обучение*. 2016;4(11):30-7].
26. Ostromova OD. At the reception of a patient of high and very high risk: what the doctor should do in real clinical practice. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(42):30-45 (In Russ.) [Остроумова О.Д. На приеме больной высокого и очень высокого риска: что должен предпринять врач в реальной клинической практике. *Эффективная Фармакотерапия*. 2016;(42):30-45].
27. Baryshnikova GA, Chorbinskaya SA. New possibilities for the treatment of patients with high cardiovascular risk are opening up. *Consilium Medicum*. 2017;19(10):13-8 (In Russ.) [Барышникова Г.А., Чорбинская С.А. Открываются новые возможности лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Consilium Medicum*. 2017;19(10):13-8].
28. Blankova ZN, Aslanyan NS. Influence of combination therapy on the condition 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.
29. Savenkov MP, Ivanov SN, Mikhailusova MP, et al. Fixed etiopathogenetic combination of drugs for the treatment of arterial hypertension. *Medical Advice*. 2017;(11):12-6 (In Russ.) [Савенков М.П., Иванов С.Н., Михайлузова М.П., и др. Фиксированная этиопатогенетическая комбинация препаратов для лечения артериальной гипертонии. *Медицинский Совет*. 2017;(11):12-6].
30. Spiryakina YaG, Orlova NV. Possibilities of the fixed combination of amlodipine / lisinopril / rosuvastatin in improving adherence to modern therapy in patients with arterial hypertension. *Medical Alphabet*. 2018;1(12):25-30 (In Russ.) [Спирякина Я.Г., Орлова Н.В. Возможности фиксированной комбинации амлодипина / лизиноприла / розувастатина в улучшении приверженности современной терапии пациентов с артериальной гипертонией. *Медицинский Алфавит*. 2018;1(12):25-30].
31. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Improvement in blood pressure control, organ protection and correction of metabolic disorders in patients with arterial hypertension when switching from dual combinations, including a diuretic, to a combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin. *Systemic Hypertension*. 2018;15(2):24-31 (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., и др. Улучшение контроля артериального давления, органопroteкции и коррекция метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертонией при переводе с двойных комбинаций, включающих диуретик, на комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин. *Системные Гипертензии*. 2018;15(2):24-31]. DOI:10.26442/2075-082X\_2018.2.24-31.
32. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, 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 метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертонией. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;4(156):49-55]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-4-49-5514.



33. Agarkov NM, Okhotnikov OI, Korneeva SI, et al. Psychological continuum of elderly patients suffering from arterial hypertension in metabolic syndrome during chronotherapy with amlodipine, lisinopril and rosuvastatin fixed combination. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):4312 (In Russ.) [Агарков Н.М., Охотников О.И., Корнеева С.И., и др. Психологический континуум пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, на фоне хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина. *Российский Кардиологический Журнал*. 2021;26(2):4312]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4312.
34. Gubareva IV. The need for the use of Equamer in patients with coronary heart disease. *Cardiology: News, Opinions, Education*. 2019;7(3):65-72 (In Russ.) [Губарева И.В. Необходимость применения Эквамера у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология: Новости, Мнения, Обучение*. 2019;7(3):65-72].
35. Kirova TS, Elchishcheva YuB. Joint spectrophotometric determination of amlodipine, rosuvastatin and lisinopril in a medicinal preparation. *Bulletin of Biotechnology and Physical-Chemical Biology*. Yu.A. Ovchinnikov. 2019;15(2):32-8 (In Russ.) [Кырова Т.С., Ельчищева Ю.Б. Совместное спектрофотометрическое определение амлодипина, розувастатина и лизиноприла в лекарственном препарате. *Вестник Биотехнологии и Физико-химической Биологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2019;15(2):32-8].
36. Sergienko IV, Ansheles AA, Drapkina OM, et al. The ANICHKOV study: the effect of combined antihypertensive and lipid-lowering therapy on cardiovascular complications in high and very high risk patients. *Ter Arkhiv*. 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.
37. Kuzheleva EA, Garganeeva AA, Torim YuYu, Pushnikova EYu. The use of the combined drug Equamer in the fight for therapeutic efficacy and adherence to treatment. *Polyclinic*. 2021;(2):39-42 (In Russ.) [Кузжелева Е.А., Гарганеева А.А., Торим Ю.Ю., Пушникова Е.Ю. Применение комбинированного препарата Эквамер в борьбе за терапевтическую эффективность и приверженность лечению. *Поликлиника*. 2021;(2):39-42].
38. Nedogoda SV, Ledyayeva AA, Chumachek EV, et al. Optimization of blood pressure control, organoprotection and metabolic disorders using a fixed combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin in patients with arterial hypertension after a new coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4766 (In Russ.) [Недогода С.В., Ледеяева А.А., Чумачек Е.В., и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Российский Кардиологический Журнал*. 2021;26(12):4766]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4766.

*About the Authors / Сведения об авторах:*

**Гиляревский Сергей Руджерович** [Sergey R. Gilyarevsky]

ORCID 0000-0002-8505-1848

**Голшмид Мария Владимировна** [Maria V. Golshmid]

ORCID 0000-0002-9865-4998

**Бенделиани Нана Георгиевна** [Nana G. Bendeliani]

ORCID 0000-0003-3102-1958