

ROSALIA: эффективность и безопасность комбинированной антигипертензивной и холестерин-снижающей терапии (лизиноприл-амлодипин и розувастатин) в популяциях пациентов высокого и очень высокого риска

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место по смертности во всем мире, в частности в Венгрии. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в течение следующего 10-летнего периода сердечно-сосудистые заболевания будут по-прежнему ведущей причиной смерти [1]. Комбинированное применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокатора кальциевых каналов длительного действия лизиноприл/амлодипин (торговое название препарата – Экватор) выделяется среди комбинированных антигипертензивных стратегий лечения артериальной гипертензии наличием дополнительных свойств защиты органов-мишеней (уменьшение толщины интима-медиа сонной артерии и гипертрофии левого желудочка), которые могут быть продемонстрированы независимо от уровня артериального давления (АД) [3, 4].

Исследование множественных факторов риска MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) в 1995 году показало, что сочетание повышения систолического артериального давления и уровня общего холестерина приводит к значительному росту сердечно-сосудистой заболеваемости. С тех пор многочисленные контролируемые рандомизированные клинические исследования с участием большого количества участников доказали, что проведение первичной и вторичной профилактики с применением статинов приводит к снижению количества сердечно-сосудистых событий (4S, липидного, AFCAPS) [5–8]. С помощью тестов визуализации (IVUS – исследование коронарных артерий с использованием специального внутрисосудистого датчика малого диаметра, CIMT – ультрасонографическая оценка толщины интимы-медии сонной артерии) было также доказано, что при снижении более чем на 50% по отношению к исходному уровню холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) не только замедляется рост атеросклеротических бляшек (исследование REVERSAL), но также наблюдается их регресс (исследование ASTEROID) [9, 10]. В протоколах Европейской ассоциации кардиологов по лечению дислипидемий (ESC/EAS 2011) и 5-й Венгерской консенсусной конференции по сердечно-сосудистой патологии рекомендуется применение гиполипидемической терапии до достижения целевых уровней холестерина (ХС) ЛПНП. В случае высокого кардиоваскулярного риска целевое значение ХС ЛПНП должно быть <2,5 ммоль/л, а при очень высоком риске <1,8 ммоль/л и/или снижение на >50% от исходного уровня, если целевой уровень не может быть достигнут. Протокол Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA), изданный в ноябре 2013 года, привел к изменению парадигмы. Согласно рекомендациям нового протокола было предложено отказаться от целевых значений уровня ХС ЛПНП в первичной и вторичной профилактике атеросклероза. Эффективность гиполипидемической терапии предложено определять по величине процентного снижения уровня ХС ЛПНП: среднеэффективное (снижение на 35–50%) или высокоэффективное (снижение >50%) в зависимости от выраженности сердечно-сосудистого риска пациента.

Розувастатин (торговое название препарата – Мертелил) является одним из наиболее эффективных и хорошо переносимых статинов. Применение этого препарата будет способствовать достижению значения целевого уровня ХС ЛПНП в контексте первичной и вторичной профилактики большинству пациентов (исследования STELLAR, MERCURY I) [11, 12].

В исследовании ROSALIA проводился анализ эффективности и безопасности комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприл/амлодипин с фиксированной дозой в сочетании с холестерин-снижающей терапией розувастатином у пациентов с легкой или умеренной артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. **Целью** данного 6-месячного клинического проспективного observationalного неинвазивного исследования (номер этического разрешения: ЕТТ ТУКЕВ 8096-1/2012/ЕКУ) было выявить, у какого количества пациентов, участвующих в исследовании по применению комбинированной терапии с фиксированной дозой препаратов лизиноприл/амлодипин (10 мг/5 мг, 20 мг/5 мг, 20 мг/10 мг), эффективно снижается изначально повышенное артериальное давление до целевого уровня. Что касается липидного профиля, было проведено определение количества пациентов, у которых ранее не был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП в результате применения других статинов, но в результате применения розувастатина (10 мг и 20 мг) данный уровень был достигнут.

Вторичная цель состоит в том, чтобы оценить безопасность и переносимость одновременной лизиноприл/амлодипин и розувастатин терапии, неблагоприятные (побочные) эффекты, возникающие после начала терапии, частоту таких событий и процент побочных эффектов, приводивших к отмене терапии.

Материалы и методы исследования

Отбор пациентов

В исследование было включено 2452 пациента с легкой и умеренной степенью артериальной гипертензии с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Исследование проводилось в 256 медицинских центрах врачами общей прак-

тики и специалистами кардиологами. Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- мягкая (степень 1) или умеренная (степень 2) артериальная гипертензия (АГ) у пациентов, ранее не получавших антигипертензивную терапию, или при отсутствии эффективности проводившейся ранее терапии, которая не привела к достижению целевого уровня артериального давления: больные с высоким кардиоваскулярным риском и бессимптомной АГ при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.; пациенты с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца и атеросклерозом артерий нижних конечностей при уровне АД $\geq 130/80$ мм рт.ст.; пациенты с АГ в возрасте старше 79 лет при уровне АД $\geq 150/90$ мм рт.ст.;
- гиперхолестеринемия, уровень ХС ЛПНП выше целевого уровня, определение которого основывалось на сердечно-сосудистом риске: в случае отсутствия симптомов поражения сердечно-сосудистой системы и высоком сердечно-сосудистом риске уровень ХС ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л; в случае высокого сердечно-сосудистого риска (наличие сахарного диабета, метаболического синдрома, ишемической болезни сердца и атеросклероза артерий нижних конечностей) уровень ХС ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л; в группе очень высокого риска уровень ХС ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л;
- ознакомление пациента с содержанием информационной брошюры и подписание предварительного заявления о согласии.

Пациенты не принимались в исследование, если имели противопоказания, перечисленные в инструкциях по применению лизиноприла, амлодипина и розувастатина; непереносимость ИАПФ, статинов, блокаторов кальциевых каналов.

Каждому включенному в 6-месячное исследование пациенту определяли: скорость клубочковой фильтрации, креатинин в сыворотке крови, общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды, уровни Na^+ и K^+ в сыворотке крови, С-реактивного протеина, печеночных трансаминаз (АсАТ и АлАТ), мочевой кислоты,

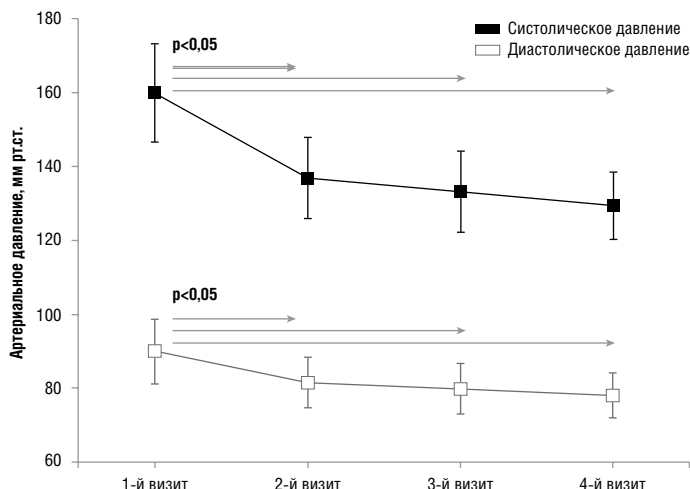


Рис. 1. Динамика снижения систолического и диастолического артериального давления на фоне лизиноприл/амлодипин терапии

уровень микроальбуминурии. Проводили определение индекса массы тела, суточное мониторирование АД.

При повторных визитах (через 1, 3, 6 месяцев) были проведены повторные лабораторные исследования (согласно общепринятой методике).

В исследовании применялись следующие лекарственные средства: лизиноприл/амлодипин (Экватор) в форме таблеток (10 мг/5 мг, 20 мг/5 мг, 20 мг/10 мг); розувастатин (Мертенил) в форме таблеток (10 мг, 20 мг).

Медикаменты выдавались под наблюдением медицинского персонала.

Во время всех последующих посещений была возможность коррекции дозы согласно критериям эффективности или переносимости соответствующих препаратов.

Данные больных регистрировали в исследовательской форме на основе протокола.

Проводилась статистическая оценка полученных данных. Обработка полученных результатов осуществлялась в соответствии со стандартами EUGCP/ICH. Кроме обычных стандартных исследований (среднее, SD, медиана, Т-тест), статистический анализ клинических и лабораторных данных проводили с помощью корреляционного и дисперсионного анализа (95% доверительный интервал между начальным и конечным визитом) с достоверным уровнем вероятности ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

В общей сложности 2452 пациента были введены в исследование, в конце исследования были обработаны в общей сложности данные 2241 пациента; в 211 случаях пациенты были исключены из-за несоблюдения протокола (преимущественно неполной документации).

Средний возраст пациентов составил $63,2 \pm 11,4$ года. На основе оценки риска, предложенной 5-й терапевтической консенсусной конференцией, в группу очень высокого кардиоваскулярного риска были отнесены 6,8% больных (158 пациентов). Гипертоническая болезнь 1-й степени тяжести была выявлена у 48% пациентов, 2-я степень – у 52%. Ранее не получали антигипертензивную терапию 32% пациентов, в то время как 68% получали лекарственную терапию: 65% монотерапию и 35% – комбинированную.

Влияние лизиноприл/ амлодипин терапии на артериальное давление

Динамика снижения систолического и диастолического АД на фоне приема комбинации лизиноприл/амлодипин показана на рисунке 1. По отношению к исходному визиту, ко 2-му визиту величины систолического и диастолического АД достоверно уменьшились. Как результат титрования дозы лизиноприл/амлодипин уровень АД наиболее выражено был снижен к 6-му месяцу (4-й визит).

Снижение частоты сердечных сокращений было небольшим в клиническом смысле, но тем не менее достоверным к 6-му месяцу терапии, по сравнению с начальным значением ($75,3 \pm 8,0$ /мин. и $73,3 \pm 5,9$ /мин. соответственно; $p < 0,05$).

Пациенты, которые получали ранее гипотензивную терапию, реагировали аналогично пациентам, не получавшим ее, в плане снижения артериального давления.

Применяемые дозы препарата лизиноприл/амлодипин

Распределение дозы таблетированного препарата лизиноприл/амлодипин, использованного в данном исследовании (10 мг/5 мг, 20 мг/5 мг, 20 мг/10 мг), показано на рисунке 2.

Эффективность лизиноприл/амлодипин терапии

Авторы считали, что терапия лизиноприл/амлодипин была эффективной, если АД было ниже целевого значения для группы риска. В результате титрования дозы целевое значение АД <140/90 мм рт.ст. было достигнуто у 68% больных ко 2-му визиту и у 91% – к 4-му визиту (рис. 3). Целевое значение АД <130/80 мм рт.ст. было достигнуто у 30% пациентов к моменту 2-го посещения и у 57% – к 4-му визиту. Важно подчеркнуть, что в 2013 году рекомендациями по лечению артериальной гипертензии ESC/ESH, опубликованными во время проведения исследования, был упразднен целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст. Целевой уровень АД для пациентов старше 79 лет считался АД <150/90 мм рт.ст., и 94% больных в этой подгруппе (n=176) достигли целевого значения АД в течение 6 месяцев терапии.

Влияние терапии розувастатином на уровни липидов

Изменение уровня общего холестерина и ХС ЛПНП после применения розувастатина показано на рисунке 4. По отношению к исходному значению, ко 2-му визиту уровни общего холестерина и сывороточного ХС ЛПНП достоверно снизились, а как результат титрования дозы степень этого снижения была наиболее выражена к 4-му визиту (6-й месяц). Уровень триглицеридов в сыворотке крови также достоверно снижались, а уровень ХС ЛПВП достоверно увеличивался в течение периода наблюдения (p<0,05).

Применяемые дозы розувастатина

Распределение доз розувастатина, которые применялись в данном исследовании (10 мг, 20 мг), показаны на рисунке 5.

Эффективность терапии розувастатином

Авторы рассматривали терапию розувастатином эффективной, если уровень сывороточного ХС ЛПНП был ниже целевого значения для группы риска. Как следствие – титрования дозы целевое значение <3,0 ммоль/л было достигнуто у 59% пациентов к 3-му визиту и у 67% – к 4-му визиту (рис. 6). В ответ на 6-месячную терапию розувастатином доля пациентов, достигших целевого значения ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л, составила 49%, в то время как целевого значения <1,8 ммоль/л достигли 40% пациентов.

Побочные эффекты

В течение 6 месяцев исследования авторы наблюдали побочные эффекты, которые могут быть связаны с терапией, у 98 (4,5%) из 2241 пациента, взятого на исследование. Большая часть, в общей сложности 148 побочных эффектов, были легкой интенсивности и в 4 случаях – умеренной интенсивности. События не требовали лечения в больнице. Большинство побочных эффектов составляли сухой кашель (3,1%), отечность ног (2,2%), боль в мыш-

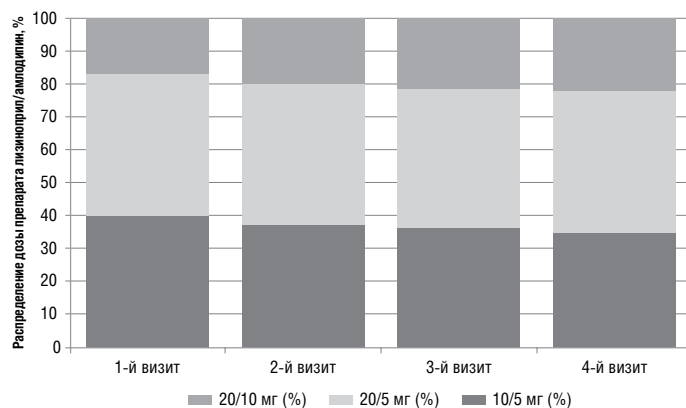


Рис. 2. Распределение дозы таблетированного препарата лизиноприл/амлодипин

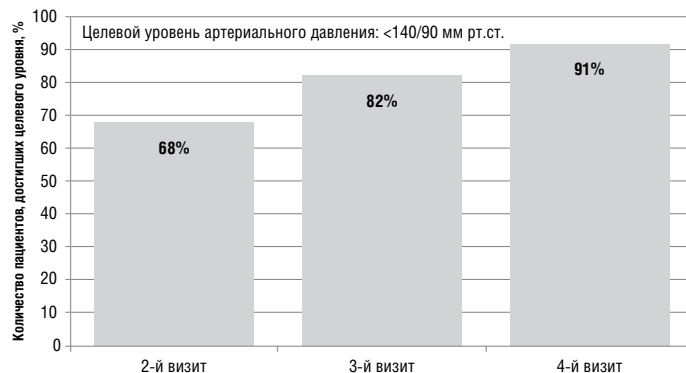


Рис. 3. Количество пациентов, достигших целевого уровня артериального давления

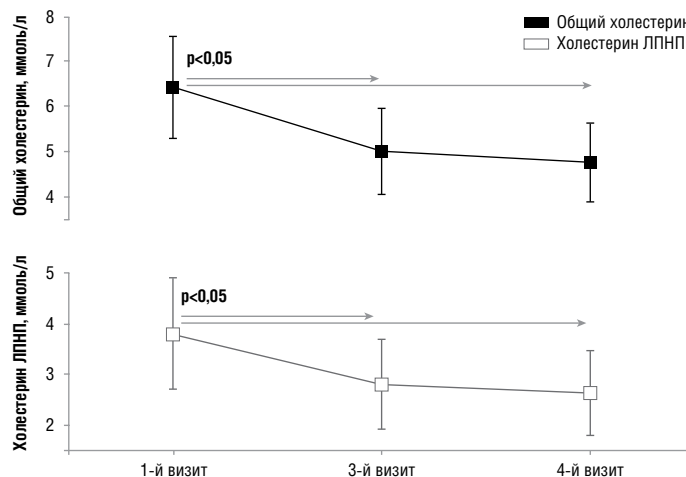


Рис. 4. Изменение общего холестерина и холестерина ЛПНП после применения розувастатина

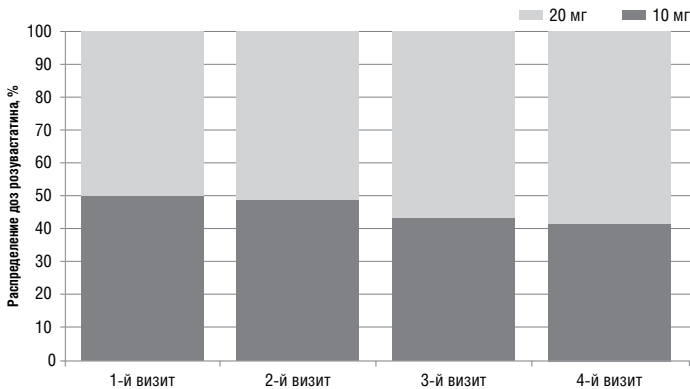


Рис. 5. Распределение доз розувастатина

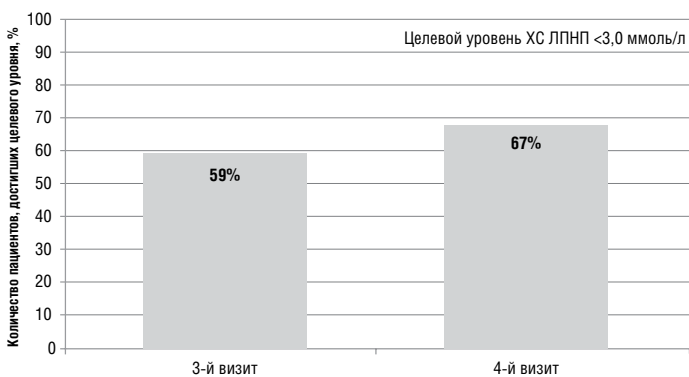


Рис. 6. Количество пациентов, достигших целевого уровня холестерина ЛПНП

цах (1,1%), головокружение (0,2%). Лизиноприл/амлодипин терапия была приостановлена в общей сложности в 9 случаях и розувастатин терапия – в 10 случаях. Причины этого были неяска на контрольный визит – в 2 случаях, сухой кашель (5 случаев), отечность ног (2) и боль в мышцах (2).

Резюме

В данном клиническом исследовании авторы проанализировали эффективность и безопасность антигипертензивной лекарственной терапии комбинацией лизиноприл/амлодипин с фиксированной дозой и холестерин-снижающего препарата розувастатина в свободной лекарственной форме при комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей гиперхолестеринемией с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском. Пациенты, которые получали ранее гипотензивную терапию, реагировали аналогично пациентам, не получавшим ее для снижения артериального давления.

В данном исследовании непрерывное использование розувастатина значительно снижало уровень холестерина ЛПНП: при

6-месячной терапии 67% пациентов достигли целевого значения ниже 3,0 ммоль/л.

На основании результатов данного клинического исследования и литературных данных можно сделать вывод о том, что гипотензивная лекарственная терапия комбинацией лизиноприл/амлодипин с фиксированной дозой в сочетании с розувастатином может эффективно и безопасно использоваться у пациентов с артериальной гипертензией легкой или умеренной степени и сопутствующей гиперхолестеринемией с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Статья адаптирована издательством «Медикс групп» по материалам, предоставленным компанией Рихтер Гедеон. Оригинал впервые опубликован в журнале *Cardiologia Hungarica* 2015

Список использованной литературы

1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, World health statistics. – ISBN 978 92 4 156359, 2008.
2. Kiss I. A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei [Professional and organisational guidelines for the adult and paediatric treatment of hypertension disease]. Position statement and protocol of the Hungarian Society of Hypertension // *Hypertonia és Nephrologia* [Hypertension and Nephrology]. – 2008. – Vol. 12 (S2). – P. 85–156.
3. Tedesco M.A. et al. Effects of monotherapy and combination therapy on blood pressure control and target organ damage: a randomized prospective intervention study in a large population of hypertensive patients // *J. Clin. Hypertens.* – 2006. – Vol. 8. – P. 634–641.
4. Okin R.M. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 2324–2349.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.
6. Lipid Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: the Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study group // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1349–1357.
7. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study // *JAMA.* – 1998. – Vol. 279. – P. 1615–1622.
8. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1267–1278.
9. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 1071–1080.
10. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 1556–1565.
11. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 152–160.
12. Schuster H., Barter P.J., Stender S. et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study // *Am. Heart. J.* – 2004. – Vol. 147. – P. 705–712.