

A. Kónyi¹, Z. Sárszegi¹, G. Hild², B. Gaszner¹

¹Coromed Kft., частная кардиологическая практика, Печ, Венгрия;

²Печский университет, медицинский факультет, кафедра биофизики, Печ, Венгрия/

Безопасность и эффективность комбинации антигипертензивной и холестеринснижающей терапии у пациентов из группы высокого/очень высокого риска

Резюме

Цель. Контроль сердечно-сосудистых (СС) факторов риска – важнейший аспект в борьбе с атеросклеротическими осложнениями. В 6-месячном проспективном неинтервенционном исследовании оценивали безопасность и эффективность комбинированного препарата лизиноприл-амлодипин плюс розувастатин.

Материалы и методы. Пациенты с легкой/умеренной гипертензией и гиперхолестеринемией из группы высокого/очень высокого СС риска получали лизиноприл-амлодипин (10/5; 20/5 или 20/10 мг в сутки) плюс розувастатин (10 или 20 мг в сутки). Первичная конечная точка: систолическое/диастолическое артериальное давление, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Результаты исследования. За 6 месяцев 91% из 2241 пациента, включенных в анализ, достигли целевых показателей артериального давления (<140/90 мм рт.ст.); в отношении ХС ЛПНП целевых уровней <3, <2 и 1,8 ммоль/л достигли 67%, 49% и 40% пациентов соответственно. Нежелательные явления (4,4%) были, по большей части, легкой степени.

Выводы. Терапия комбинацией лизиноприл-амлодипин плюс розувастатин хорошо переносилась пациентами и была эффективна при легкой/умеренной артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии у пациентов из группы высокого/очень высокого СС риска.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, лизиноприл-амлодипин, розувастатин

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности, как в Венгрии, так и во всем мире. И по прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ситуация не изменится в ближайшие 10 лет [1]. Из сердечно-сосудистых (СС) факторов риска к наиболее частым, но контролируемым, относятся артериальная гипертензия (АГ) и нарушения профиля липидов крови. Результаты многих крупных исследований указывают на необходимость достижения и удержания целевых показателей по факторам риска (артериальное давление – АД, липиды крови) с целью снижения уровня смертности [2–9].

Адекватный контроль АД с помощью монотерапии достигается лишь у 30% пациентов, поэтому в большинстве случаев требуется комбинированная терапия [7, 8]. Согласно данным разных клинических исследований (HOT, UKPDS, RENAAL), включавших пациентов с высоким СС риском, для достижения и удержания АД в пределах целевых значений приходилось одновременно применять два и более препарата [10–12].

Хотя последнее руководство рекомендует более высокие целевые показатели АД (<140/90 мм рт.ст.) по сравнению с рекомендациями Европейского общества гипертензии (ESH) / Европейского общества кардиологов (ESC) для пациентов с высоким и очень высоким риском (2007), две трети таких пациентов, тем не менее, вынуждены использовать комбинированную терапию. Новое руководство по-прежнему отдает предпочтение комбинированным препаратам с фиксированными дозами двух

компонентов в лечении пациентов из групп высокого риска, так как compliance пациентов тем лучше, чем меньше количество принимаемых таблеток [7, 8].

Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с блокатором кальциевых каналов позволяет достичь эффективного контроля АД и клинически доказательной защиты органов-мишеней (благодаря уменьшению толщины слоя интима-медиа сонной артерии и снижению гипертрофии левого желудочка) вне зависимости от показателей АД [13–17]. Так, в исследовании ACCOMPLISH было показано, что комбинация ИАПФ с блокатором кальциевого канала превосходила комбинацию ИАПФ с диуретиком в отношении снижения частоты СС осложнений, хотя оба варианта терапии дали сопоставимый результат в отношении снижения уровня АД [6].

Уже в 1995 году в исследовании MRFIT было доказано, что одновременное увеличение систолического АД и уровня общего холестерина экспоненциально повышает СС заболеваемость. С тех пор во многих крупных рандомизированных контролируемых исследованиях было подтверждено, что статины снижают СС риск как при первичной, так и при вторичной профилактике [18–23]. Актуальные международные (ESC/Европейское общество атеросклероза [EAS]) и локальные (5-я Венгерская сердечно-сосудистая консенсусная конференция) рекомендации предполагают применение липидоснижающей терапии с помощью эффективных, хорошо переносимых статинов вплоть до достижения целевых

показателей [9, 24]. Европейское руководство (ESC/EAS), опубликованное в июле 2011 года, значительно увеличило популяцию пациентов, попадающих в группу высокого СС риска, и обратило особое внимание на необходимость расширенного применения статинов для достижения строгих целевых показателей.

Согласно современным руководствам розувастатин является статином умеренной/высокой выраженности действия [25–31]. Он хорошо переносится и в большинстве случаев помогает достичь целевых показателей холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) при первичной и вторичной профилактике (по результатам исследований STELLAR, MERCURY I, ASTEROID, METEOR, CENTAURUS) [21, 26–29]. В исследовании STELLAR терапия розувастатином оказалась более эффективной по сравнению с аторвастатином, симвастатином и правастатином в достижении целевого уровня ХС ЛПНП. Более того, розувастатин способствовал значительному повышению продукции холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [26].

Лизиноприл–амлодипин – эффективная и часто используемая комбинация двух длительно действующих средств со сходными фармакокинетическими свойствами [32]. В Венгрии подобный комбинированный препарат доступен в широком диапазоне дозировок (10/5; 20/5; 20/10 мг), что позволяет индивидуализировать лечение и достигать целевых уровней АД.

В Венгрии доля пациентов с высоким СС риском, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, возросла с 14% в 2004 году до 40% в 2011 году согласно данным общей практики [33, 34]. Динамика значительная, тем не менее, остается 60% пациентов (и даже больше, если учесть пациентов с очень высоким СС риском), не достигших целевых показателей. Вот на это и нужно направить усилия с целью снижения СС смертности в нашей стране.

Первичной целью данного неинтервенционного исследования, проведенного в Венгрии, было исследование эффективности фиксированной комбинации лизиноприла–амлодипина в качестве антигипертензивного средства (Lisinorm®, Richter Gedeon Nyrt, Будапешт, Венгрия) и розувастатина как липидоснижающей терапии (Xeter®, Richter Gedeon Nyrt, Будапешт, Венгрия) у пациентов с легкой или умеренной АГ и гиперхолестеринемией из групп высокого или очень высокого СС риска. Вторичной целью исследования была оценка у этих пациентов безопасности и переносимости одновременного приема лизиноприла–амлодипина и розувастатина.

Пациенты и методы

Дизайн исследования: проспективное, обсервационное, неинтервенционное. Последующее наблюдение проводилось на протяжении 6 месяцев. Всего было запланировано 4 визита пациента в центр исследования: первичный, 1-й месяц, 3-й месяц и 6-й месяц.

Отбор пациентов

Всего 2452 пациента из групп высокого и очень высокого СС риска с легкой (I ст.) или умеренной (II ст.) АГ и гиперхолестеринемией было включено в исследование в 256 центрах на терри-

тории Венгрии. Обследование и диагностику проводили терапевт, кардиолог, невропатолог, семейный врач.

Возраст пациентов, соответствующих критериям включения, был ≥ 18 лет. Пациенты либо не получали лечения по поводу АГ, либо уже лечились, но не достигли целевого уровня АД. Пациенты были распределены в следующие группы: бессимптомное течение у пациентов с высоким СС риском ($\geq 140/90$ мм рт.ст.); пациенты с сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом, патологией коронарных или периферических артерий ($\geq 130/80$ мм рт.ст.) и пациенты в возрасте ≥ 79 лет ($\geq 150/90$ мм рт.ст.).

В отношении гиперхолестеринемии критерий включения базировался на степени превышения целевого уровня ХС ЛПНП согласно классификации СС риска: у бессимптомных пациентов с высоким СС риском уровень ХС ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л; с высоким СС риском (СД, патология коронарных или периферических артерий) ХС ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л; в группе очень высокого риска $\geq 1,8$ ммоль/л.

Критерии исключения учитывали противопоказания к приему лизиноприла–амлодипина (10/5; 20/5; 20/10 мг) и розувастатина (10 мг и 20 мг), перечисленные в инструкциях соответствующих препаратов. Пациенты исключались при наличии известной аллергии или гиперчувствительности к ИАПФ, блокаторам кальциевых каналов, статинам либо при наличии тяжелой почечной патологии, злокачественного новообразования, ненадежной контрацепции, либо пациентки на момент исследования были беременны или кормили грудью.

Конечные точки

Первичные конечные точки: показатели систолического и диастолического АД, ХС ЛПНП сыворотки крови, амбулаторный мониторинг артериального давления (АМАД) (для анализа подгрупп) исходно и на 6-й месяц исследования (измерения проводили с одинаковой частотой каждые 20 минут в течение суток); общая оценка изменений врачом (ООИВ) – оценивает общее функционирование на каждом визите по сравнению с исходным состоянием.

Целевые показатели АД и ХС ЛПНП были ниже уровней, перечисленных в критериях включения по каждой группе риска (см. выше). Важно помнить, что авторы начинали исследование на основе руководств ESH/ESC (2007) и Венгерских рекомендаций по гипертензии (2011) [7, 24], но в 2013 году согласно новому руководству ESH/ESC [8] были установлены новые целевые пороги ($< 140/90$ мм рт.ст. и $< 140/85$ мм рт.ст. для больных СД), отменившие порог $130/80$ мм рт.ст., который авторы использовали в данном исследовании для пациентов из групп высокого и очень высокого риска.

Лечение признавалось эффективным, если показатели АД и ХС ЛПНП при приеме лизиноприла–амлодипина и розувастатина были ниже целевых порогов для этих групп риска на визите месяц 6-й.

Вторичными конечными точками были нежелательные реакции и прочие показатели безопасности. Количество, тяжесть и частота прекращения приема исследуемых препаратов из-за нежелательных явлений регистрировалась лечащим врачом.

Измерения пульса и АД проводили после отдыха в течение 5 минут, в положении сидя, на обеих руках, два раза подряд с промежутком в 2 минуты между измерениями. АД измеряли с использованием автоматического тонометра и манжетки для верхней конечности.

Лабораторное обследование проводилось согласно соответствующим руководствам и выполнялось следующим образом.

На исходном этапе (визит включения пациента) определялись: уровень глюкозы в крови, ХС ЛПНП, мочевины и креатинин в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации, активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), креатинкиназы (КК), общий холестерин, ХС ЛПВП, триглицериды, натрий и калий сыворотки крови, мочевая кислота, микроальбуминурия, С-реактивный белок (СРБ), карбамид. На визитах 2, 3 и 4 (месяцы 1-й, 3-й и 6-й) лабораторные анализы производили повторно после периода голодания не менее 10 часов. Также проводилось определение индекса массы тела (ИМТ). Проведение АМАД было обязательным, и данные зарегистрированы только у 9 пациентов, поэтому статистический анализ результатов АМАД не проводился. ООИВ проводилась на визитах 2, 3 и 4 (месяцы 1-й, 3-й и 6-й), во время которых состояние пациентов сравнивалось с исходным. Степень изменений оценивалась лечащим врачом (шкала от 0 до 7).

Десятилетний риск фатального ССЗ вычислялся по таблице SCORE. Модель учитывает следующие факторы риска: возраст, пол, курение, систолическое АД, уровень общего холестерина и ХС ЛПВП [35].

Медикаментозное лечение

Комбинированная терапия лизиноприлом–амлодипином начиналась с доз 10/5; 20/5 или 20/10 мг в сутки. Стартовая доза определялась лечащим врачом; при АГ I ст. преимущественно назначали дозу 10/5 мг, при II ст. – 20/5 или 20/10 мг. Розувастатин исходно назначали в дозе 10 или 20 мг в сутки в зависимости от стратификации риска; пациентам из группы очень высокого риска или тем, кто уже принимал статины, назначали стартовую дозу 20 мг в сутки. При необходимости дозу постепенно повышали для достижения целевых показателей АД или ХС ЛПНП [7, 22]. В любой момент доза могла корректироваться согласно протоколам и требованиям инструкций препаратов из соображений эффективности и переносимости лечения. Если при приеме максимальных дозах препаратов не удавалось достичь целевых уровней АД и ХС ЛПНП, назначалось дополнительное лечение в соответствии с руководствами Венгерского общества гипертензии и других профессиональных протоколов. По окончании исследования пациенты продолжали принимать медикаментозное лечение в соответствии с профессиональными руководствами [7, 24].

Сбор и хранение данных

Данные пациентов фиксировались на информационных бланках согласно протоколу исследования. Исправления

внесенной информации производились в соответствии с правилами обработки и защиты данных. Метод идентификации пациентов гарантировал конфиденциальность информации. Исследование было утверждено национальным наблюдательным комитетом и комиссией по этике (номер регистрации ЕТТ ТУКЕВ 9273/2013/EKU).

Статистический анализ

Данные анализировались в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики и Международной конференции по гармонизации (EU-GCP/ICH). Кроме стандартных методов статистического анализа (среднее значение, стандартное отклонение [SD], медиана, коэффициент Стьюдента), все клинические и лабораторные данные также анализировались с помощью корреляционного и вариативного методов анализа. Различия в показателях между первым и последним визитами оценивали с доверительным интервалом (ДИ) 95%: уровень вероятности $p < 0,05$ расценивался как достоверный.

Результаты исследования

Из 2452 пациентов, включенных в исследование, данные 2241 пациента вошли в статистический анализ. Данные 211 пациентов были исключены по причине отклонений от протокола (в основном из-за незавершенности документации).

В таблице 1 приведены демографические данные пациентов. Средний возраст исследуемых составил $63,2 \pm 11,4$ года, средний ИМТ – $29,1 \pm 4,1$ кг/м², количество мужчин составило 45,2%. Согласно рекомендациям 5-й Венгерской сердечно-сосудистой консенсусной конференции [24] по оценке риска 6,8% пациентов попали в категорию очень высокого СС риска. У 48% пациентов отмечалась легкая АГ (I ст.) и у 52% пациентов – умеренная АГ (II ст.). 32% пациентов не получали ранее антигипертензивного лечения. 68% пациентов уже принимали соответствующие препараты, как указано в таблице 1, из них 65% получали монотерапию, а 35% – комбинированную терапию.

Исходные биохимические показатели, липидный профиль и уровни АД у пациентов с СД (34% от всех пациентов) сравнивались с такими же показателями пациентов без СД. Отмечались более высокие уровни триглицеридов и мочевой кислоты, более низкие – ХС ЛПВП, выше АД и ИМТ при СД 2-го типа по сравнению с популяцией пациентов без СД (табл. 2).

Влияние лизиноприла–амлодипина на артериальное давление

В таблице 3 отражена динамика систолического и диастолического АД за время приема лизиноприла–амлодипина и розувастатина. Показатели и систолического, и диастолического АД достоверно снизились к моменту визита 2 (месяц 1-й) по сравнению с исходным визитом и продолжали уменьшаться до конца исследования (визит 4; месяц 6-й).

Уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) было расценено клинически незначимым, но статистически достовер-

ным за 6 месяцев лечения при сравнении с исходным показателем (75,3±8,0 уд./мин против 73,3±5,9 уд./мин; $p < 0,05$). Лизиноприл-амлодипин был эффективен вне зависимости от принимаемых ранее препаратов: систолическое и диастолическое АД снижалось приблизительно одинаково как у пациентов, принимавших препараты, так и у пациентов, не получавших ранее лечение ($p = 0,25$ и $p = 0,33$ соответственно, для снижения уровня систолического и диастолического АД). У пациентов с СД, метаболическим синдромом или патологией периферических артерий не

было достоверного снижения АД по сравнению с пациентами без данной сопутствующей патологии.

На рисунке 1А изображено распределение различных дозировок лизиноприла-амлодипина (10/5; 20/5; 20/10 мг). Более высокие дозы требовались для большей части пациентов в каждой группе для достижения целевых показателей.

Эффективность лечения лизиноприлом-амлодипином

Целевое АД ниже 140/90 мм рт.ст. было достигнуто у 68% бессимптомных пациентов с высоким СС риском к первому месяцу и у 91% – к шестому месяцу лечения. Целевое АД ниже 130/80 мм рт.ст. было достигнуто у 30% пациентов с СД, метаболическим синдромом, патологией коронарных или периферических артерий к первому месяцу терапии, показатель почти удвоился (57%) к шестому месяцу лечения. Среди пациентов в возрасте старше 79 лет целевое АД <150/90 мм рт.ст. отмечено у 94% пациентов к моменту окончания исследования ($n = 176$).

Влияние розувастатина на уровень липидов

Как показано в таблице 4, уровень общего холестерина и ХС ЛПНП достоверно снизился за первый месяц лечения и продолжил снижаться вплоть до завершения лечения (месяц 6-й). Наблюдалось выраженное снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови, тогда как количество ХС ЛПВП достоверно увеличилось ($p < 0,05$). Подобное же снижение уровня липидов отмечалось и среди пациентов с СД и метаболическим синдромом по сравнению с пациентами без СД (данные не приводятся). На рисунке 1В изображено распределение дозировок розувастатина (10 мг в сутки, 20 мг в сутки) и повышение дозы препарата с течением времени.

Эффективность лечения розувастатином

Целевой уровень ХС ЛПНП <3 ммоль/л был достигнут у 59% бессимптомных пациентов с высоким СС риском к третьему месяцу и у 67% – к шестому месяцу лечения. После 6 месяцев лечения 49%

Табл. 1. Описательные параметры пациентов, вошедших в анализ данных.

Параметр	Пациенты (n = 2241)
Возраст (лет), среднее значение ± среднее квадратичное отклонение	63,2 ± 11,4
Кол-во мужчин (%); среднее значение ± среднее квадратичное отклонение	45,2
Масса тела (кг); среднее значение ± среднее квадратичное отклонение	82,4 ± 16,0
Рост (см); среднее значение ± среднее квадратичное отклонение	168,3 ± 8,6
ИМТ (кг/м ²); среднее значение ± среднее квадратичное отклонение	29,1 ± 4,1
Активные курильщики (%)	29
Патология коронарных артерий (%)	27
Патология периферических артерий (%)	35
Сахарный диабет (%)	34
Метаболический синдром (%)	38
Очень высокий риск сердечнососудистых заболеваний (%)	6,8
Высокий риск сердечнососудистых заболеваний (%)	93,2
Высокий риск сердечнососудистых заболеваний без симптомов (%)	47
Гипертензия I степени (%)	48
Гипертензия II степени (%)	52
Антигипертензивные средства (%)	68
ИАПФ (%)	56
β-блокаторы (%)	22
Блокаторы кальциевых каналов (%)	20
Диуретики (%)	23
Статины (%)	48
Аспирин и/или клопидогрель (%)	44

Табл. 2. Исходный метаболический профиль, липидный профиль и показатели АД у пациентов, страдающих СД и без него (среднее значение ± среднее квадратичное отклонение).

Параметр	СД2	Без СД2	Показатель p
ИМТ (кг/м ²)	30,9 ± 4,6	28,1 ± 4,0	<0,05
Триглицериды (ммоль/л)	2,6 ± 1,3	2,0 ± 1,1	<0,05
Мочевая кислота (μмоль/л)	335,2 ± 89,8	310,2 ± 80,3	<0,05
ЛПВП (ммоль/л)	1,28 ± 0,9	1,49 ± 0,7	<0,05
Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	92,1 ± 9,0	89,0 ± 8,4	<0,05

Табл. 3. Изменения систолического и диастолического АД в течение 6 месяцев приема лизиноприла-амлодипина (среднее значение ± среднее квадратичное отклонение).

Параметр	Месяц	Кол-во пациентов (n = 2241)	Показатель p
Систолическое кровяное давление (мм рт.ст.)	0	159,9 ± 13,3	
	1	136,9 ± 10,9	<0,05
	3	132,9 ± 10,4	<0,05
	6	129,5 ± 9,1	<0,05
Диастолическое кровяное давление (мм рт.ст.)	0	90,0 ± 8,6	
	1	81,5 ± 6,9	<0,05
	3	79,6 ± 6,8	<0,05
	6	78,1 ± 6,1	<0,05

пациентов (с высоким СС риском, т.е. с СД, патологией коронарных или периферических артерий, n=1543) достигли целевого показателя <2,5 ммоль/л, а порог <1,8 ммоль/л наблюдался в 40% случаев (группа очень высокого риска, n=152). Пациентам, ранее безуспешно получавшим статины, переключение на розувастатин позволило чаще добиваться целевого уровня ХС ЛПНП <3 ммоль/л – в 51% случаев, <2,5 ммоль/л – 42%, <1,8 ммоль/л – 28%.

Влияние лечения на показатель риска по классификации SCORE

Расчетный 10-летний риск фатального ССЗ достоверно улучшился в среднем на 6,2% у мужчин и на 2,7% у женщин после лечения лизиноприлом–амлодипином и розувастатином (p<0,05; см. табл. 4).

Влияние лечения на ООИВ

По данным опросника ООИВ, оцениваемого лечащим врачом, состояние пациентов в результате исследуемого лечения изменилось следующим образом: значительно улучшилось – 63,2%, улучшилось – 20,8%, минимально улучшилось – 8,7%, без изменений – 6,7%, минимально ухудшилось – 0,58%.

Динамика лабораторных показателей во время лечения

Исследуемое лечение привело к значительному клиническому и статистически достоверному снижению показателей

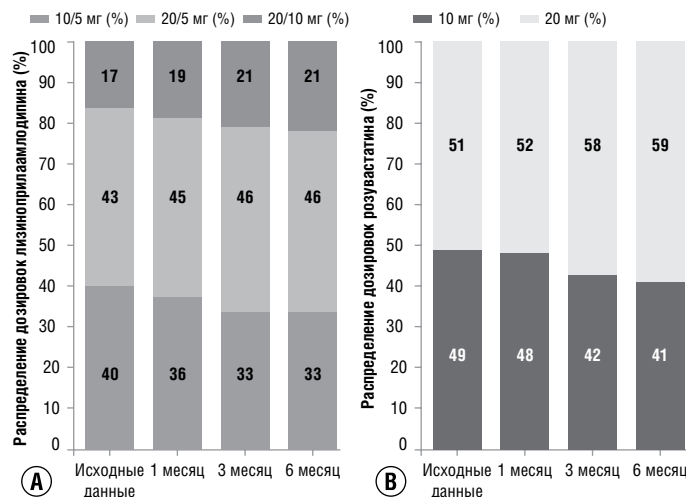


Рисунок. Распределение дозировок лизиноприла–амлодипина и розувастатина в течение 6 месяцев терапии

общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов, мочевой кислоты, микроальбумина в суточной моче, С-реактивного белка (СРБ) и глюкозы крови (см. табл. 4). Отмечено клинически незначимое, но достоверное уменьшение содержания калия в сыворотке крови (p<0,05). Изменения показателей АЛАТ, карбамида, креатинина и натрия оказались недостоверными (см. табл. 4). Повышение уровней АсАТ, КК и ХС ЛПВП было достоверным, но клинически незначимым. По данным авторов, уровень КК, превышающий 200 IU, встречался у 0,92% пациентов, а АсАТ свыше 60 IU – у 0,9% пациентов. Случаев клинически

Табл. 4. Изменения лабораторных показателей и риска SCORE в течение 6 месяцев приёма лизиноприла-амлодипина (среднее значение ± среднеквадратичное отклонение).

Параметр	Исходные показатели (n = 2241)	Месяц 1 (n = 2201)	Месяц 3 (n = 2213)	Месяц 6 (n = 2241)
Уровень глюкозы крови (ммоль/л)	6,3 ± 1,9	6,0 ± 1,6*	5,9 ± 1,5*	5,7 ± 1,3*
Общий холестерин (ммоль/л)	6,4 ± 1,1		5,0 ± 1,0*	4,8 ± 0,9*
ЛПНП (ммоль/л)	3,8 ± 1,1		2,8 ± 0,9*	2,6 ± 0,8*
ЛПВП (ммоль/л)	1,42 ± 0,7		1,48 ± 0,4*	1,5 ± 0,4*
Триглицериды (ммоль/л)	2,2 ± 1,1		1,8 ± 0,8*	1,7 ± 0,7*
Аспаратаминотрансфераза (ед/л)	26,3 ± 11,7	26,9 ± 11,6*	27,0 ± 11,7*	27,1 ± 11,5*
Аланинаминотрансфераза (ед/л)	27,6 ± 15,7	27,8 ± 10,8	27,7 ± 12,8	27,8 ± 11,8
Мочевина (ммоль/л)	6,4 ± 1,9	6,3 ± 1,7	6,4 ± 1,8	6,4 ± 1,7
Креатинин (μмоль/л)	82,3 ± 20,8	82,4 ± 17,0	82,2 ± 19,0	82,1 ± 18,3
Натрий (ммоль/л)	139,7 ± 3,7	139,8 ± 3,5	139,5 ± 3,8	139,6 ± 3,6
Калий (ммоль/л)	4,37 ± 0,43	4,37 ± 0,41	4,35 ± 0,44	4,33 ± 0,44*
Креатинкиназа (ед/л)	99,5 ± 60,7	107,1 ± 91,0*	106,1 ± 98,0*	104,6 ± 60,3*
С-реактивный белок (мг/л)	3,86 ± 2,40			3,43 ± 2,14*
Мочевая кислота (μмоль/л)	318,2 ± 84,3			299,9 ± 71,9*
Микроальбумин в суточной моче (мг/л)	25,4 ± 60,3			20,4 ± 43,1*
Риск по SCORE для мужчин (%)	11,3 ± 5,8			5,1 ± 3,9*
Риск по SCORE для женщин (%)	5,9 ± 3,1			3,2 ± 2,8*

Примечание: * Достоверное (p < 0.05) отличие от исходных показателей.

значимого повышения АсАТ (<3 максимальных норм в двух последовательных определениях) и КК (<10 максимальных норм при наличии соответствующих мышечных симптомов) отмечено не было.

Нежелательные явления и прекращение лечения

У 98 (4,4%) из 2241 пациентов, включенных в исследование, развились нежелательные реакции, связанные с получаемой в течение 6 месяцев терапией. Подавляющее большинство из 148 нежелательных реакций были легкой степени, и лишь четыре оказались умеренной тяжести. Все они не требовали госпитализации. Наиболее частые нежелательные реакции: сухой кашель (3,1%), отек нижних конечностей (2,2%), боль в мышцах (1,1%), головокружение (0,2%). У 9 пациентов был прекращен прием лизиноприла–амлодипина и у 10 – розувастатина. Причины прекращения лечения: пропущенные визиты в центры исследования в двух случаях, сухой кашель (5 пациентов), отек нижних конечностей (2 пациента), боль в мышцах (8 пациентов).

Обсуждение

Наиболее важный инструмент для сокращения частоты осложнений атеросклероза – это устранение СС факторов риска. Самыми важными факторами являются курение, наличие СД, АГ и гиперлипидемия. Недавно опубликованные европейские и американские руководства (ESC, Американский кардиологический колледж [ACC]/Американская кардиологическая ассоциация [AHA], Американское общество гипертензии [ASH]) существенно изменили оценку СС рисков и определение целевых показателей, необходимых при антигипертензивной и дислипидемической терапии [8, 9, 25, 36].

Необходимо отметить, что эти руководства по-прежнему рассматривают терапию статинами как краеугольный камень в лечении гиперлипидемии. Все статины снижают уровень ХС ЛПНП, однако отличаются по степени выраженности данных свойств. Среди всех статинов (правастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин) розувастатин – наиболее эффективное средство для снижения уровня ХС ЛПНП: прием 40 мг в сутки розувастатина дает снижение показателя на 56% [37].

В недавно опубликованном Европейском руководстве по гипертензии ни одна из пяти основных групп препаратов (блокаторы β -адренорецепторов, ИАПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) II типа, блокаторы кальциевых каналов, диуретики) не была отмечена как препарат выбора при монотерапии [8]. Однако было отмечено, что комбинированная терапия предпочтительнее с целью улучшения комплаенса пациентов, в особенности для тех, у которых были проблемы в этом отношении [8, 38]. При выборе комбинированной терапии ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ, БАР II типа) рекомендуется использовать в комбинации с диуретиками или блокаторами кальциевых каналов.

Комбинация ИАПФ и блокаторов кальциевых каналов пролонгированного действия позволяет эффективно контролировать кровяное давление, защитить органы-мишени и уменьшить количество СС осложнений [6, 14, 15].

Авторы анализировали безопасность и эффективность лечения с помощью фиксированной комбинации лизиноприла–амлодипина в качестве антигипертензивного средства и розувастатина как антигиперлипидного средства у пациентов с АГ легкой или средней степени и гиперхолестеремией, которые относятся к группе высокого или очень высокого СС риска. Преимущество данного 6-месячного observationalного исследования заключается в большом количестве включенных в исследование пациентов, а также включением пациентов с высокой степенью риска с сопутствующими заболеваниями и установленными множественными факторами риска. Долгосрочный контроль факторов риска с помощью большого количества лекарственных средств часто представляет проблему для пациентов и ухудшает комплаенс. Фиксированная комбинация лизиноприла–амлодипина с широким спектром дозировок (10/5; 20/5; 20/10 мг) предоставляет возможность индивидуально подбирать схему терапии и достигать целевого уровня АД без применения дополнительных лекарственных средств. Это потенциально может существенно улучшить комплаенс в долгосрочной перспективе и снизить СС заболеваемость и смертность.

В соответствии с полученными результатами терапия с применением лизиноприла–амлодипина выявила эффективность у большинства пациентов с высоким и очень высоким показателем риска. У бессимптомных пациентов с АГ и высоким СС риском показатели АД были ниже целевого уровня (140/90 мм рт.ст.) у 68% пациентов в течение первых трех месяцев лечения и у 91% – к концу 6-го месяца терапии. При наличии сопутствующих заболеваний (СД, патология коронарных и периферических сосудов) целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст. был достигнут к окончанию исследования у 57% пациентов. Необходимо отметить, что в середине срока исследования руководство ESC/ESH по гипертензии от 2013 года [8] установило новые целевые уровни АД (<140/90 мм рт.ст. и <140/85 мм рт.ст. для больных СД), что противоречило целевому уровню 130/80 мм рт.ст., который использовался в данном исследовании.

На этапе включения в исследование пациентов с высоким и очень высоким СС риском их АД не достигало целевого уровня, несмотря на то, что более чем две трети этих пациентов ранее получали антигипертензивную терапию. С клинической точки зрения очень важно достигнуть целевого уровня у пациентов данной группы. В соответствии с полученными результатами можно эффективно контролировать АД с помощью комбинации лизиноприла–амлодипина у пациентов, которые в прошлом получали лечение, но не могли достигнуть целевого уровня АД. Авторы обнаружили, что лечение с помощью лизиноприла–амлодипина эффективно снижает систолическое и диастолическое АД как у пациентов, не получавших ранее лечение, так и у тех, кто ранее получал антигипертензивную лекарственную терапию.

Сопутствующий прием розувастатина достоверно снизил уровень ХС ЛПНП: целевой показатель <3,0 ммоль/л наблюдался

у 67% пациентов после 6 месяцев лечения, <2,5 ммоль/л – у 49% пациентов и показатель <1,8 ммоль/л – у 40% пациентов. Снижение уровня общего холестерина и триглицеридов (25% и 23%) и повышение уровня ХС ЛПВП (6%) также были достоверными. Особое внимание следует обратить на достоверное улучшение липидного профиля у пациентов группы очень высокого СС риска, 48% из которых ранее получали статины, но так и не достигли целевого показателя ХС ЛПВП. Переход на прием розувастатина позволил таким пациентам чаще достигать целевых показателей <2,5 ммоль/л (42%) и даже <1,8 ммоль/л (28%). Это особенно важно для контроля АД и уровня липидов у пациентов с СД 2-го типа и метаболическим синдромом, так как оба состояния связаны с повышенной СС заболеваемостью и смертностью [39, 40].

По наблюдениям авторов, у пациентов с АГ и дислипидемией при СД 2-го типа отмечаются более высокие исходные показатели триглицеридов, мочевой кислоты и ИМТ, а также более низкий уровень ХС ЛПВП, чем у пациентов без СД. У пациентов с СД 2-го типа и метаболическим синдромом динамика АД и показателей липидов крови в данном исследовании была достоверной и сопоставимой с таковой у пациентов без СД. Так, не обнаружено достоверной разницы между группами пациентов с СД и без него в отношении антигипертензивной и антигиперлипидемической эффективности комбинированной терапии лизиноприлом–амлодипином и розувастатином.

Прием лизиноприла–амлодипина и розувастатина привел к значительному снижению показателя СРБ, что соответствует результатам исследования JUPITER [30]; хотя в данном случае степень снижения была меньше (12% против 37%). Это вероятно можно объяснять различиями в клинических показателях пациентов, включенных в оба исследования: снижение показателя СРБ и дальнейшее снижение уровня СС осложнений в исследовании JUPITER наблюдалось у пациентов с исходно нормальным показателем ХС ЛПВП, но повышенным СРБ. Необходимо отметить, что при лечении лизиноприлом–амлодипином и розувастатином отмечено клинически умеренное, но статистически достоверное снижение независимых лабораторных показателей, таких как уровень мочевой кислоты, микроальбумина в суточной моче и глюкозы крови.

Повышение уровней АсАТ и КК было минимальным в клиническом смысле, но статистически достоверным. Эти данные также соответствуют результатам исследования JUPITER, хотя они были недостоверны по сравнению с группой плацебо по этим двум параметрам [30]. Также в данном исследовании установлено, что повышение уровня КК было наиболее незначительным в группе розувастатина [31].

Комбинацию лизиноприла–розувастатина пациенты переносили хорошо. За время исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных реакций. Наиболее частыми побочными явлениями были следующие: сухой кашель (3,1%), отек нижних конечностей (2,2%), боль в мышцах (1,1%), головокружение (0,2%). Лечение пришлось прекратить у 19 пациентов чаще всего из-за сухого кашля и боли в мышцах. ООИВ показала, что большинство пациентов были отнесены к категории – значительное улучшение состояния (63,2%) или улучшение (20,8%).

Основные выводы

Контроль СС факторов риска, в частности, АГ и гиперлипидемии, – наиболее важный инструмент для сокращения атеросклеротических осложнений.

В данном крупном 6-месячном проспективном наблюдательном исследовании была проведена оценка безопасности и эффективности применения комбинированного препарата лизиноприла–амлодипина (10/5; 20/5 или 20/10 мг в сутки) и розувастатина (10 или 20 мг в сутки) у пациентов с легкой или умеренной АГ и гиперхолестеринемией и высоким или очень высоким СС риском.

За 6 месяцев 91% пациентов достигли целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) с помощью лечения, основанного на приеме лизиноприла–амлодипина.

Прием розувастатина эффективно снизил уровень ХС ЛПВП: по истечении 6 месяцев лечения целевой показатель <3 ммоль/л был достигнут у 67% пациентов, 49% достигли уровня <2,5 ммоль/л и 40% – 1,8 ммоль/л. Снижение АД и ХС ЛПВП было аналогичным как у пациентов с СД 2-го типа, так и без диабета, а также при сравнении пациентов как не лечившихся ранее, так и пациентов, получавших ранее лечение.

К окончанию исследования наблюдалось значительное снижение уровня С-реактивного белка, мочевой кислоты, микроальбумина в суточной моче и уровня глюкозы в крови.

Частота возникновения нежелательных явлений была низкой (4,4%), и большинство из них были легкой степени.

В рамках проведения данного крупного наблюдательного исследования комбинация лизиноприл–амлодипин плюс розувастин хорошо переносилась и была эффективной у пациентов с легкой или умеренной АГ и гиперхолестеринемией и высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Долгосрочный контроль факторов риска с помощью комбинации лизиноприла–амлодипина и розувастатина дает возможность индивидуализировать терапию и поддерживать целевые показатели АД и ХС ЛПВП.

Это необходимо для значительного улучшения комплаенса в отдаленной перспективе и позволяет снизить СС заболеваемость и смертность, что отражено в улучшении данных по шкале риска SCORE. Данное исследование было проведено на генеральной выборке с высокой частотой обращения к врачам. Ограничение данного 6-месячного проспективного наблюдательного исследования лежит в небольшом сроке наблюдения. Необходимы дальнейшие исследования в отношении СС осложнений.

Выводы

Комплекс фиксированной комбинации лизиноприла–амлодипина и розувастатина может эффективно и безопасно использоваться у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском для лечения легкой или умеренной артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии.

В исследовании принимали участие препараты Lisonorm[®], Richter Gedeon Nyrt (lisinopril+amlodipin) и Xeter[®], Richter Gedeon NyRT (rosuvastatin). В Украине данные препараты зарегистрированы под торговыми марками Экватор и Мертенил (Гедеон Рихтер, Венгрия).

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Статья переведена издательством «Медикс групп» по материалам, предоставленным компанией Рихтер Гедеон.

Впервые опубликовано: Journal of Comparative Effectiveness Research. – 2016. – Vol. 5 (4). – P. 355–364.

Резюме

Безпека та ефективність комбінації антигіпертензивної та холестерин-знижуючої терапії у пацієнтів із групи високого/дуже високого ризику

A. Kónyi¹, Z. Sárszegi¹, G. Hild², B. Gaszner¹

¹Coromed Kft., приватна кардіологічна практика, Печ, Угорщина;

²Печський університет, медичний факультет, кафедра біофізики, Печ, Угорщина

Мета. Контроль серцево-судинних (СС) факторів ризику найважливіший аспект у боротьбі з атеросклеротичними ускладненнями. У 6-місячному проспективному неінтервенційному дослідженні оцінювали безпеку та ефективність комбінованого препарату лізиноприл-амлодипін плюс розувастатин.

Матеріали і методи. Пацієнти з легкою/помірною гіпертензією і гіперхолестеринемією з групи високого/дуже високого СС ризику отримували лізиноприл-амлодипін (10/5; 20/5 або 20/10 мг на добу) плюс розувастатин (10 або 20 мг на добу). Первинна кінцева точка: систолічний/діастолічний артеріальний тиск, холестерин ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ).

Результати дослідження. За 6 місяців 91% із 2241 пацієнта, включених до аналізу, досягли цільових показників артеріального тиску (<140/90 мм рт.ст.); щодо ХС ЛПНГ – цільових рівнів <3, <2 та 1,8 ммоль/л досягли 67%, 49% і 40% пацієнтів відповідно. Небажані явища (4,4%) були здебільшого легкого ступеня.

Висновки. Терапію комбінацією лізиноприл-амлодипін плюс розувастатин пацієнти переносили добре, дана комбінація була ефективною при легкій/помірній артеріальній гіпертензії та гіперхолестеринемії у пацієнтів з групи високого/дуже високого СС ризику.

Ключові слова: серцево-судинний ризик, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, лізиноприл-амлодипін, розувастатин

Summary

Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol-lowering therapy in high-/very high-risk patients

A. Kónyi¹, Z. Sárszegi¹, G. Hild², B. Gaszner¹

¹Coromed Kft., Cardiology private practice, Pécs, Hungary

²Department of Biophysics, Faculty of Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary

Aim: Controlling cardiovascular (CV) risk factors is paramount in reducing atherosclerotic events. This 6-month prospective noninterventional trial assessed the safety and effectiveness of fixed-combination lisinopril-amlodipine plus rosuvastatin.

Patients & methods: Patients with mild/moderate hypertension and hypercholesterolemia, at high-/very high-CV risk, received lisinopril-amlodipine (10/5, 20/5 or 20/10 mg/day) plus rosuvastatin (10 or 20 mg/day).

Primary end points: systolic/diastolic blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol. Results: At 6 months, 91% of 2241 evaluable patients achieved blood pressure target (<140/90 mmHg); low-density lipoprotein cholesterol targets, <3, <2.5 and 1.8 mmol/l, were achieved by 67, 49 and 40% of patients, respectively. Adverse events (4.4%) were mostly mild.

Conclusion: Lisinopril-amlodipine plus rosuvastatin was well tolerated and effective in patients with mild/moderate hypertension and hypercholesterolemia at high/very high CV risk. First draft submitted: 10 January 2016; Accepted for publication: 13 April 2016;

Keywords: cardiovascular risk, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, hypertension, lisinopril-amlodipine, rosuvastatin