

УДК: 616.31-614.2.

Я.В. КОРОСТ<sup>1</sup>, к. мед. н.; О.В. ГДЫРЯ<sup>2</sup>, к. мед. н.; О.А. АЛИФЕР<sup>1</sup>, М.М. ШИМОН<sup>1</sup><sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев<sup>2</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого/

## Сочетание гипотензивной и гиполипидемической терапии у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском

### Резюме

В данной статье приведены результаты исследований влияния комбинации ингибитора АПФ (лизиноприла) и антагониста кальция (амлодипина) при использовании у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска. Рассматривается также возможность применения комбинированной гипотензивной терапии лизиноприлом/амлодипином в сочетании с гиполипидемической терапией розувастатином у пациентов, имеющих высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск, связанный с наличием метаболического синдрома и/или сахарного диабета 2-го типа. Применение комбинированной терапии достоверно снижает показатели артериального давления до целевого уровня 140/90 мм рт.ст. и снижает десятилетний риск фатального сердечно-сосудистого заболевания по шкале SCORE у людей с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском.

**Ключевые слова:** кардиоваскулярный риск, метаболический синдром, Экватор, Мертенил

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире. Прогнозирование риска развития сердечно-сосудистых катастроф и назначение своевременной адекватной терапии в западных странах признано наиболее эффективным методом профилактики смертности и инвалидизации, вызванных этими заболеваниями. Основными элементами профилактических мер являются определение кардиоваскулярного риска и назначение наиболее современных препаратов для снижения артериального давления и показателей холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП).

### Стратификация риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Наиболее распространенным и доступным в повседневной клинической практике методом определения риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий является шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). В отличие от шкалы, основанной на Фрамингемском исследовании, SCORE учитывает не только риск возникновения коронарных событий, таких как смерть от ишемической болезни сердца (ИБС) и нефатальный инфаркт миокарда, но и другие сердечно-сосудистые события. При этом шкала SCORE принимает во внимание не только коронарные факторы риска. Использование именно этой шкалы предусмотрено Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ. Простота, доступность и наглядность позволяют использовать ее в медицинских учреждениях любого уровня и практически с любым уровнем технического оснащения, что дает возможность значительно расширить охват населения профилактическими

мерами, позволяющими снизить риск ССЗ. В соответствии с Европейскими рекомендациями 2003 года приоритетными группами пациентов для профилактики ССЗ являются пациенты с проявлениями коронарного, периферического или церебрального атеросклероза, пациенты без симптомов ССЗ, но с высоким уровнем риска развития фатальных сосудистых событий из-за сочетания нескольких факторов риска (вероятность развития фатальных сосудистых событий в ближайшие 10 лет  $\geq 5\%$ ), значительно выраженных одиночных факторов риска (общий холестерин  $\geq 8$  ммоль/л, ХС ЛПНП  $\geq 6$  ммоль/л), артериального давления (АД)  $\geq 180/110$  мм рт.ст., сахарного диабета (СД) 2-го типа или 1-го типа с микроальбуминурией. К числу пациентов, на которых рекомендуется распространять профилактические меры, относятся близкие родственники пациентов с ранним развитием ССЗ.

Шкала SCORE предполагает следующие критерии, определяющие высокий и очень высокий риск развития ССЗ в ближайшие 10 лет. При очень высоком риске у пациента имеются два и более факторов риска в сочетании с ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, перенесенная операция коронарного шунтирования или транслюминальная коронарная ангиопластика, документированная клинически значимая ишемия миокарда). Пациентами очень высокого кардиоваскулярного риска также являются те, у кого два или более факторов риска сочетаются с заболеваниями, эквивалентными по степени риска ИБС: периферическим атеросклерозом нижних конечностей, аневризмой аорты, атеросклерозом сонных артерий (транзиторная ишемическая атака или инсульт вследствие поражения сонных артерий или сужение просвета сонной артерии  $>50\%$ ), сахарным диабетом. Для пациентов очень высо-

кого риска риск развития тяжелой ИБС в течение 10 лет превышает 20%. При высоком (умеренно высоком) риске, определяемом по наличию двух и более факторов, составляет в течение ближайших 10 лет 10–20%. Факторами риска, влияющими на целевые уровни ХС ЛПНП, являются курение, артериальная гипертензия (показатель АД – более 140/90 мм рт.ст.), низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП (<40 мг/дл), а также раннее развитие ИБС в семейном анамнезе. Важным фактором риска является возраст (для мужчин – более 45 лет, для женщин – 55 лет).

В рутинной практике рекомендуется определять суммарный кардиоваскулярный риск в нескольких случаях: если об этом просит сам пациент; если пациент, обратившийся за консультацией, имеет симптомы, указывающие на наличие ССЗ, а также если при опросе выясняется, что пациент курит, жалуется на повышение АД, имеет семейную историю раннего развития ССЗ; каждому пациенту старше 30 лет, обратившемуся за консультацией. В зависимости от степени риска и показателей уровня ХС ЛПНП рекомендуются следующие алгоритмы действий. При риске <5% и показателях общего холестерина (ОХС)  $\geq 5$  ммоль/л – изменение образа жизни для достижения показателя ОХС <5 ммоль/л и ХС ЛПНП <3 ммоль/л с последующим наблюдением в течение пяти лет. При риске  $\geq 5\%$  и уровне ОХС  $\geq 5$  ммоль/л необходимо определить уровни ХС ЛПВП и триглицеридов, рекомендовать изменения в образе жизни и провести повторное исследование уровня липидов через 3 месяца. Если при повторном обследовании у такого пациента достигнуты уровни ОХС <5 ммоль/л, ХС ЛПНП <3 ммоль/л, пациенту необходимо рекомендовать дальнейшие изменения образа жизни и наблюдение один раз в год. Если риск при этом остается  $\geq 5\%$  – возможно применение препаратов для снижения ОХС до уровня <4,5 ммоль/л и ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л. При риске  $\geq 5\%$ , ОХС  $\geq 5$  ммоль/л или ХС ЛПНП  $\geq 3$  ммоль/л назначение лекарственной терапии является необходимостью наряду с изменениями в образе жизни. Медикаментозная терапия предполагает прием гипотензивных препаратов при показателе АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст., а также статины, если уровень ОХС  $\geq 5$  ммоль/л или ХС ЛНП  $\geq 3$  ммоль/л.

## Метаболический синдром и сахарный диабет как факторы высокого кардиоваскулярного риска

Около двух десятилетий назад основными признаками метаболического синдрома (МС) считалось висцеральное ожирение, атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность. Однако на рубеже нашего века в публикациях G. Reaven было показано, что основной причиной метаболического синдрома является инсулинорезистентность. В это же время МС был признан вторым по значимости после дислипидемии модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В 2004 году в уточнениях к Национальной образовательной программе по X-синдрому The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATP III) были внесены уточнения, в которых критериями МС было предложено считать висцеральное (абдоминальное) ожирение, атерогенную дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ), инсулинорезистентность и/или нарушение

толерантности к глюкозе, провоспалительный статус и тромбофилию. Наряду с названными ранее факторами очень высокого и высокого кардиоваскулярного риска, провоцирующими развитие ССЗ, метаболическими факторами являются высокий уровень триглицеридов, инсулинорезистентность, небольшие размеры частиц ЛПНП, провоспалительный статус и тромбофилия. Метаболический синдром, независимо от дислипидемии и наличия сахарного диабета, является фактором высокого риска развития ССЗ и значительно повышает риск смертности от этих заболеваний. В частности, при МС повышается относительный риск развития острого инфаркта миокарда на 26%, инсульта – на 69% (исследования UKPDS, неопубликованные данные, 2005). Данные исследования ARIC (2005) подтверждают линейное повышение риска ИБС с увеличением количества признаков МС, причем для женщин этот риск выше, чем для мужчин.

По данным ATP III в Западной Европе распространенность МС достигает 22,4%. Данные исследования DECOR показывают, что у 15% взрослого населения Западной Европы имеется МС. В Польше, близкой по эпидемиологии факторов риска и сердечно-сосудистой заболеваемости к Украине, МС диагностируют у 30% жителей. В соответствии с концепцией «сердечно-сосудистого континуума» МС является центральным предиктором ССЗ. Это связано с тем, что МС включает факторы риска, общие для АГ, ИБС, атеросклероза, цереброваскулярной болезни и сахарного диабета. Целью лечения МС является не только борьба с ожирением и дислипидемией, но также контроль АД и коррекция углеводного обмена.

Как уже было сказано, необходимым критерием постановки диагноза МС является наличие инсулинорезистентности, которая устанавливается по одному из признаков: СД 2-го типа, повышенный уровень глюкозы в крови натощак, нарушение толерантности к углеводам. В случае преобладания изменений углеводного обмена и при отсутствии ожидаемого эффекта от немедикаментозных мероприятий показано назначение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину.

Данные исследования UKPDS показывают, что при СД повышение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л повышает риск развития ИБС на 57%. Если в клинической картине МС преобладает дислипидемия, это служит основанием для назначения гиполипидемической терапии, а показаниями к ее назначению является, в том числе, высокий кардиоваскулярный риск. При наличии АГ назначается адекватная терапия гипотензивным препаратом, предпочтительным – комбинированным.

## Комбинированные гипотензивные препараты у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском

Ни один из классов гипотензивных препаратов (диуретики, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов) не обеспечивают 100% эффективности в снижении артериального давления у пациентов с АГ. В среднем препарат любой из этих групп дает возможность снизить АД на 10–15 мм рт.ст. При монотерапии удается достичь адекватного снижения давления (ниже показателя 140/90 мм рт.ст) в 20–30% случаев. Для достижения целевых уровней АД приходится назначать

2,5–3,5 различных препаратов. Именно поэтому предпочтение рекомендуется отдавать комбинированной гипотензивной терапии, которая должна быть доминирующей, в частности, у пациентов с очень высоким и высоким кардиоваскулярным риском. Причем важно, чтобы препарат не только способствовал снижению показателей АД, но и снижал возможность поражения органов-мишеней. Это, в частности, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), отвечающей за развитие АГ, прогрессирование поражений органов-мишеней, ремоделирование левого желудочка и ремоделирование сосудистого русла. Прежде всего, это ингибиторы АПФ. Особого внимания заслуживает комбинация ингибиторов АПФ с антагонистами кальция. Несомненными преимуществами обладают фиксированные комбинации гипотензивных препаратов, причем не только в силу более высокой эффективности, но и благодаря более высокой комплаентности. Фиксированная комбинация лизиноприла с амлодипином, в частности, в препарате Экватор (производитель – компания «Гедеон Рихтер», Венгрия) дает возможность обеспечить более простой прием. Чем меньше таблеток должен принять пациент – тем выше вероятность регулярного приема препарата и тем, соответственно, легче достичь желаемого терапевтического эффекта. Стандартная форма препарата Экватор имеет состав 5 мг амлодипина и 10 мг лизиноприла, а в форме «20/10» содержатся 20 мг лизиноприла и 10 мг амлодипина.

По результатам исследований ACCOMPLISH и ASCOT-BPLA была показана более высокая эффективность ингибитора АПФ и амлодипина в снижении частоты случаев сердечно-сосудистых событий в сравнении с использованием блокатора  $\beta$ -адренорецепторов с диуретиком или ингибитора АПФ с диуретиком. Эффективность комбинации, представленной в препарате Экватор, также была показана в исследовании GAMLET – была использована комбинация лизиноприла и амлодипина в сравнении с монотерапией лизиноприлом (10 мг) и амлодипином (5 мг).

## Сочетание гипотензивной и гиполипидемической терапии при высоком и очень высоком кардиоваскулярном риске

Наиболее важными инструментами снижения кардиоваскулярного риска является воздействие на такие факторы, как курение, сахарный диабет и гиперлипидемия. В руководствах Американского кардиологического колледжа, Американской кардиологической ассоциации, Американского общества гипертензии недавно была изменена оценка сердечно-сосудистых рисков и определены целевые уровни гипотензивной и гиполипидемической терапии. Как и ранее, эти руководства считают терапию статинами основой лечения гиперлипидемии. Среди всех статинов, отличающихся по степени выраженности действия (правастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин), наиболее эффективным является розувастатин, представитель III поколения статинов, позволяющий достичь снижения уровня ХС ЛПНП на 56% при приеме 40 мг в сутки. В некоторых исследованиях был показан более высокий эффект применения розувастатина в сравнении с аторвастатином в эквивалентных дозах по снижению уровня ХС ЛПНП и частоте достижения целевых уровней ХС ЛПНП у больных с дислипидемиями (исследования STELLAR,

DISCOVERY), с метаболическим синдромом (исследование COMETS), сахарным диабетом 2-го типа (исследование ANDROMEDA). Наиболее выраженное гиполипидемическое действие розувастатина по сравнению с другими статинами было показано в исследовании STELLAR, в котором розувастатин в различных дозах сравнивали с аторвастатином, правастатином и симвастатином. Результаты исследований доказывают, что розувастатин не только способствует снижению уровня ХС ЛПНП до целевого, но и дает возможность достичь повышения уровня ХС ЛПВП в большей степени, чем другие статины. По данным исследования REVERSAL он также замедляет прогрессирование атеросклероза и даже приводит к его регрессу (исследование ASTEROID). В исследовании TIGER, включавшем 2564 пациента в возрасте от 30 до 75 лет с АГ, СД 2-го типа или метаболическим синдромом, изучалось действие биоэквивалентного оригинальному розувастатину препарата Мертенил (производитель – компания «Гедеон Рихтер», Венгрия). Исследование показало достоверное снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП при лечении Мертенилом. Кроме того, отмечалось повышение уровня ХС ЛПВП на фоне лечения препаратом. Исследование «40х40», длившееся 24 недели и изучавшее эффективность препарата Мертенил в дозе 40 мг в сутки у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП при терапии другими статинами, привело к снижению уровня ОХС на 23%, ХС ЛПНП – на 35%.

Эффективность терапии лизиноприлом, амлодипином и розувастатином изучалась в исследовании ROZALIA, включившем 256 центров в Венгрии. В ходе исследования было изучено влияние на уровень АД, а также безопасность и переносимость комбинированной терапии. Она включала гипотензивный препарат Экватор и гиполипидемический препарат Мертенил. В исследовании приняли участие 2452 пациента с АГ в сочетании с СД 2-го типа, метаболическим синдромом или поражением артерий нижних конечностей. Комбинированное лечение назначалось на 6 месяцев, по прошествии которых целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. был достигнут у 91% пациентов, а показатель АД <150/90 мм рт.ст. зарегистрирован у 94% пациентов в возрасте 80 лет и старше. Комбинированная терапия лизиноприлом, амлодипином и розувастатином также привела к снижению показателей мочевой кислоты, глюкозы крови, С-реактивного белка и выраженности микроальбуминурии, что является прогностически важными показателями.

Терапия с применением фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина как гипотензивного средства и розувастатина как гиполипидемического средства у пациентов, относящихся к группе высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, а также имеющих заболевания почек, является эффективной возможностью не только улучшить комплаентность у пациентов, но и снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность вследствие ССЗ. Такая комбинированная терапия достоверно улучшает десятилетний риск фатального сердечно-сосудистого заболевания по шкале SCORE у людей с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список использованной литературы находится в редакции

## Резюме

### Поєднання гіпотензивної та гіполіпідемічної терапії у пацієнтів з високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком

Я.В. Корост<sup>1</sup>, О.В. Гдиря<sup>2</sup>, О.О. Аліфер<sup>1</sup>, М.М. Шимон<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Наведено результати досліджень впливу комбінації інгібітора АПФ (лізиноприлу) та антагоніста кальцію (амлодипіну) при застосуванні у пацієнтів високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику. Розглядається також можливість застосування комбінованої гіпотензивної терапії лізиноприлом/амлодипіном у поєднанні з гіполіпідемічною терапією розувастатином у пацієнтів, які мають високий і дуже високий кардіоваскулярний ризик, пов'язаний із наявністю метаболічного синдрому та/або цукрового діабету 2-го типу. Застосування комбінованої терапії достовірно знижує показники артеріального тиску до цільового рівня 140/90 мм рт.ст. і знижує десятирічний ризик фатального серцево-судинного захворювання за шкалою SCORE у людей з високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

**Ключові слова:** кардіоваскулярний ризик, метаболічний синдром, Екватор, Мертеніл

## Summary

### The combination of antihypertensive and lipid-lowering therapy in patients with high and very high cardiovascular risk

Ya.V. Korost<sup>1</sup>, O.V. Hdyria<sup>2</sup>, O.A. Alifer<sup>1</sup>, M.M. Shymon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup>Lviv National Medical University

The article deals with the results of researches on the effect of the combination of ACE inhibitor (lisinopril) and calcium antagonist (amlodipine) when used in patients with high or very high cardiovascular risk. There is also considered the possibility of combined antihypertensive therapy with lisinopril/amlodipine in combination with lipid-lowering therapy with rosuvastatin in patients with high and very high cardiovascular risk associated with metabolic syndrome and/or type 2 diabetes. Administration of the combination therapy significantly reduces blood pressure to the target level of 140/90 mmHg and reduces the SCORE scale ten-year risk of fatal cardiovascular disease in people with high and very high cardiovascular risk.

**Key words:** cardiovascular risk, metabolic syndrome, Equator, Mertenil