

Лечение артериальной гипертензии и дислипидемии в условиях реальной клинической практики. Исследование Синергия. Часть 2

Оксана Михайловна Драпкина^{1*}, Алексей Сергеевич Лишута²

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель. Изучить антигипертензивный и гиполипидемический эффект терапии, основанной на периндоприле, в том числе его комбинаций, и розувастатине в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Был проведен анализ медицинских карт пациентов, наблюдавшихся по поводу артериальной гипертензии (АГ), получавших лечение периндоприлом, амлодипином и розувастатином в рамках многоцентрового неинтервенционного исследования (СИНЕРГИЯ). В исследование включались пациенты с установленным диагнозом АГ и зарегистрированным повышенным уровнем холестерина. Препараты назначались врачами в разных дозах. Из медицинских карт пациентов были взяты данные об анамнезе, физическом статусе, измерениях артериального давления (АД), показателях липидограммы.

Результаты. Всего в анализ было включено 1736 пациентов (53% женщин); средний возраст 58,7 лет. 1322 пациента (76,2%) ранее получали антигипертензивную терапию и 807 (46,5%) – липидоснижающую терапию. В конце исследования отмечено снижение систолического и диастолического АД, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) во всех исследуемых группах ($p < 0,05$), что продемонстрировало адекватный антигипертензивный и липидоснижающий эффект применяемых схем лечения. Среднее снижение систолического АД колебалось от 20,5 до 41,4 мм рт. ст., а среднее снижение диастолического АД – от 8,8 до 22,2 мм рт. ст. Максимальное снижение систолического АД было отмечено в группе периндоприл 8 мг+амлодипин 10 мг+розувастатин 5 мг (41,4 мм рт.ст.), максимальное снижение диастолического АД – в группе периндоприла 8 мг+розувастатина 10 мг. Среднее снижение уровня ХС ЛПНП колебалось от 0,74 ммоль/л в группе периндоприл 4 мг+амлодипин 10 мг+розувастатин 5 мг до 1,75 ммоль/л в группе периндоприл 8 мг+амлодипин 10 мг+розувастатин 20 мг.

Заключение. Терапия периндоприлом, амлодипином и розувастатином привела к значимому снижению артериального давления и ХС ЛПНП во всех группах лечения. Изучение эффективности комплексной терапии у пациентов с АГ и дислипидемией в реальной клинической практике позволяет оценить возможный вклад фармакотерапии в снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, комбинированная фармакотерапия, периндоприл, амлодипин, розувастатин.

Для цитирования: Драпкина О.М., Лишута А.С. Лечение артериальной гипертензии и дислипидемии в условиях реальной клинической практики. Исследование Синергия. Часть 2. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):309-316. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-309-316>

Treatment of Arterial Hypertension and Dyslipidemia in Real Clinical Practice. The SYNERGY Study. Part 2

Oksana M. Drapkina^{1*}, Alexey S. Luishuta²

¹ State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study the antihypertensive and hypolipidemic effect of therapy based on perindopril, including its combinations, and rosuvastatin in real clinical practice.

Material and methods. Analysis of the medical records of patients observed for hypertension (HT) and treated with perindopril, amlodipine and rosuvastatin in the multicenter nonintervention SYNERGY study was performed. Patients with established diagnosis of HT and registered elevated cholesterol blood level were included into the study. The drugs were prescribed by doctors in different doses. Data on the disease history, physical status, blood pressure (BP) measurements, and lipid blood levels were taken from the patient's medical records.

Results. 1736 patients (53% of women) with the mean age of 58.7 years were included into the analysis. 1322 patients (76.2%) previously received antihypertensive therapy, and 807 (46.5%) – lipid-lowering therapy. Reduction in systolic and diastolic BP, low density cholesterol blood level was found at the end of the study in all study groups ($p < 0.05$). This demonstrated an adequate antihypertensive and lipid-lowering effect of the applied treatment regimens. The average decrease in systolic BP was from 20.5 to 41.4 mm Hg, and this in diastolic BP – from 8.8 to 22.2 mm Hg. The maximum reduction in systolic BP was found in the group of perindopril 8 mg+amlodipine 10 mg+rosuvastatin 5 mg (41.4 mm Hg), and this in diastolic BP – in the group of perindopril 8 mg+rosuvastatin 10 mg. The mean decrease in low density cholesterol blood level was from 0.74 mmol/L in the group of perindopril 4 mg+amlodipine 10 mg+rosuvastatin 5 mg up to 1.75 mmol/L in the group of perindopril 8 mg+amlodipine 10 mg+rosuvastatin 20 mg.

Conclusion: Therapy with perindopril, amlodipine and rosuvastatin resulted in significant reduction in BP and low-density cholesterol blood level in all the treatment groups. The study of the efficacy of combined therapy in patients with HT and dyslipidemia in real clinical practice makes it possible to evaluate the potential contribution of pharmacotherapy in reducing the risk of cardiovascular complications.

Keywords: arterial hypertension, dyslipidemia, combination pharmacotherapy, perindopril, amlodipine, rosuvastatin.

For citation: Drapkina O.M., Lishuta A.S. Treatment of Arterial Hypertension and Dyslipidemia in Real Clinical Practice. The SYNERGY Study. Part 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):309-316. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-309-316

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): drapkina@bk.ru

Received / Поступила: 13.06.2017

Accepted / Принята в печать: 14.06.2017

Артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия служат основными составляющими сердечно-сосудистого риска [1,2].

Артериальная гипертензия – глобальный фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, как геморрагического, так и ишемического [3]. Ведение пациентов с АГ тесно связано с другими факторами риска и сопутствующими заболеваниями, определяющими стратификацию абсолютного сердечно-сосудистого риска. Все эти факторы влияют на выбор антигипертензивного препарата. Фокус в выборе антигипертензивного препарата смещается в сторону комбинированной терапии, поскольку при монотерапии целевые уровни артериального давления (АД) достигаются лишь у ограниченного числа пациентов [3].

Адекватная антигипертензивная терапия значительно снижает риск развития смертельных и не смертельных сердечно-сосудистых осложнений АГ, таких как инсульт и инфаркт миокарда, и также общую и сердечно-сосудистую смертность [4]. Тем не менее, повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений связан не только с подъемом АД, но и с наличием дополнительных факторов риска, поражений органов-мишеней, сопутствующих клинических состояний [5]. Следовательно, с целью снижения общего риска сердечно-сосудистых осложнений требуется не только назначение антигипертензивной терапии, обеспечивающей достижения целевых уровней АД, но и максимально возможная коррекция существующих факторов риска, в т. ч. дислипидемии. Поскольку дислипидемия является одним из наиболее важных факторов риска, значение ее коррекции трудно переоценить [6].

Для нормализации липидного профиля необходимо соблюдение диетических рекомендаций и лечение липидоснижающими препаратами. К сожалению, нефармакологические методы лечения недостаточны для достижения оптимальных уровней общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). В данном случае пациенты нуждаются в назначении липидоснижающей терапии, в первую очередь – статинов.

При монотерапии у большинства пациентов с АГ, особенно с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет и почечная недостаточность, достичь целевого уровня АД крайне сложно [7]. Для достижения целевых значений АД большинство пациентов с АГ

нуждаются в назначении ≥ 2 антигипертензивных препаратов [3]. Кроме того, пациенты с АГ, особенно с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа или метаболическим синдромом, часто страдают атерогенной дислипидемией, характеризующейся повышением уровней триглицеридов и ХС ЛПНП при низком уровне холестерина липопротеидов высокой плотности [8]. Вследствие этого многие руководства по лечению АГ рекомендуют назначение комбинации нескольких лекарственных препаратов в одной таблетке [9].

Применение комплексной фармакотерапии у пациентов с АГ и дислипидемией в реальной клинической практике позволило бы оценить ее потенциальный вклад в снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Применение в лечении фиксированных комбинаций связано с повышением комфорта от терапии, а, следовательно, и повышением приверженности к лечению.

Цель настоящего исследования – изучить антигипертензивный и гиполипидемический эффект терапии, основанной на периндоприле, в том числе, в составе фиксированных комбинаций, и розувастатине в условиях реальной клинической практики

Материал и методы

Был проведен анализ карт пациентов, получавших лечение периндоприлом, амлодипином и розувастатином в рамках многоцентрового исследования СИНЕРГИЯ [10]. Это были пациенты с диагнозом АГ и повышенным уровнем ХС, которым назначалась комбинированная терапия розувастатином (Роксера®, КРКА), периндоприлом (Перинева®, КРКА) и/или комбинированным препаратом периндоприла и амлодипина (Дальнева®, КРКА). Пациенты принимали препарат однократно в сут.

Критерии включения в исследование – возраст не менее 18 лет, диагностированная артериальная гипертензия и дислипидемия.

Методы исследования включали в себя измерение АД по методу Короткова на правой и левой руке, пальпаторное измерение частоты пульса на правой и левой руке, измерение частоты сердечных сокращений, аускультацию сердца, анализ ЭКГ.

По данным лабораторных исследований оценивали липидный спектр, сывороточные уровни электролитов, креатинина и мочевой кислоты, активность печеночных трансаминаз.

Включенные в исследование пациенты были проинформированы о необходимости соблюдения ими диеты, режима приема и дозировки всех лекарственных препаратов, а также о возможном появлении нежелательных реакций.

За конечные точки эффективности были приняты изменения от исходного уровня САД, ДАД и ХС ЛПНП (к последнему визиту), а также частота достижения их целевых уровней. Таким образом, при сравнении групп лечения показатель САД был основным критерием оценки эффективности в отношении снижения артериального давления. Вторичной целью являлась оценка безопасности и переносимости проводимой терапии.

Статистический анализ. Сводная статистика включала размер выборки, частоты и соответствующие проценты для категориальных переменных. Для представления количественных (непрерывных) переменных были использованы методы описательной статистики. Исходные демографические и клинические характеристики были обобщены в группах лечения с использованием соответствующих методов описательной статистики. Для анализа данных использовались t-тесты Стьюдента, тесты χ^2 -квадрат и непараметрические тесты. Средние изменения от исходного сравнивались с использованием парных t-тестов для нормально распределенных популяций. Статистические тесты были 2-сторонними, статистическая значимость была установлена при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием SAS System Version 9.4 (SAS Institute, США).

Кроме того, группы ПАР (с одинаковой дозой периндоприла и амлодипина, независимо от дозы розувастатина) были объединены для проведения анализа САД и ДАД. Подобным образом группы ПАР с одинаковой дозой розувастатина (независимо от дозы периндоприла и амлодипина) были объединены с целью проведения анализа динамики уровней ХС ЛПНП. Аналогичное объединение и анализ проводились также для групп ПР (периндоприл+розувастатин).

Результаты

В общей сложности пять пациентов (0,3%) были преждевременно исключены из исследования из-за отсутствия данных о визите 2. Причины выбывания пациентов были неизвестны.

Большинство пациентов получали лечение всеми тремя лекарственными препаратами (периндоприл, амлодипин, розувастатин), тогда как некоторые получали комбинацию периндоприла и розувастатина или монотерапию периндоприлом. Описательная статистика представлена только для групп лечения, состоящих, как минимум, из 10 пациентов, получавших комбинированное лечение для АГ и дислипидемии.

Среди 1736 пациентов было 920 женщин (53%) и 816 мужчин (47%). Средний возраст пациентов составил 58,7 лет (от 20 до 91 лет). Пациентов в возрасте 65 лет и старше было 32,7%. Средняя масса тела была 83,8 кг (от 46 до 180 кг), средний индекс массы тела (ИМТ) был 29,3 кг/м², пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) было 44%.

Среди пациентов было 426 курильщиков (24,5%), 193 пациента (11,1%) имели нестабильную стенокардию в анамнезе, 216 (12,4%) – инфаркт миокарда в анамнезе, 95 (5,5%) – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, 623 (35,9%) – стабильную стенокардию, 778 (44,8%) – хроническую сердечную недостаточность, 368 (21,2%) – сахарный диабет (3% - 1 типа, 97% - 2 типа).

Исходные средние значения САД и ДАД составляли 160,2 и 93,3 мм рт. ст., соответственно, при этом 145 (8,5%) пациентов имели первую степень АГ, 927 (54,3%) – вторую и 634 (37,2%) – третью. Риск по шкале SCORE был оценен для 1674 пациентов. Низкий риск имели 136 (8,1%), умеренный – 512 (30,6%), высокий – 621 (37,1%) и высокий – 405 (24,2%) пациентов.

Гиполипидемическую терапию ранее получали 807 пациентов (46,5%), а антигипертензивную терапию – 1322 (76,2%) пациента. При этом монотерапию АГ получали 595 (45,3%) пациентов, комбинацию 2 препаратов – 518 (39,45%), 3 препаратов – 200 (15,2%) и 1 (0,1%) пациент имел 4 антигипертензивных средства. Наиболее часто назначались препараты эналаприла, амлодипина, лизиноприла, бисопролола, лозартана, индапамида, и периндоприла.

Некоторые клинико-демографические характеристики пациентов изучаемых групп ПР и ПАР представлены в табл. 1.

Наиболее представленными группами лечения были: ПР 8+10 (n=232), ПАР 4+5+10 (n=106), ПАР 8+5+10 (n=221), ПАР 8+10+10 (n=196), ПАР 8+10+20 (n=117).

Доля мужчин в группах лечения варьировалась от 22,7% до 73,1%, доля курильщиков – от 5% до 40%. Средний возраст на группу лечения был в пределах от 47,3 до 64,7 лет, средний ИМТ – от 25,9 до 31,4 кг/м².

Динамика артериального давления в группах

Среднее исходное значение САД – от 144,3 до 172,4 мм рт.ст., среднее значение ДАД – от 86,8 до 99,5 мм рт. ст. Наиболее высокое среднее исходное значение АД отмечено в группе ПАР 8+10+20 (172,4/99,5 мм рт.ст.). Среднее исходное значение ЧСС по группам лечения колебалось от 70,2 до 85,2 уд/мин, без значимого различия между группами.

Группа лечения ПАР, получавшая 8 мг периндоприла и 10 мг амлодипина, включала пациентов с более

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики

Группа лечения	n	Мужчины (%)	Курильщики (%)	Возраст (лет)	ИМТ (кг/м ²)
ПР 4+5	97	46,4	14,4	47,3±13,1	28,0±4,6
ПР 4+10	53	47,2	35,8	58,9±11,7	26,9±5,6
ПР 4+15	12	50,0	16,7	53,5±7,11	26,5±4,6
ПР 8+5	84	42,8	16,7	50,9±11,4	27,9±5,0
ПР 8+10	232	59,1	19,8	51,3±11,2	30,7±4,6
ПР 8+15	26	73,1	30,8	52,0±11,6	29,9±4,4
ПР 8+20	25	48,0	28,0	60,1±8,9	29,9±4,4
ПАР 4+5+5	51	29,4	23,5	59,2±11,4	27,4±3,7
ПАР 4+5+10	106	50,0	28,3	59,4±10,8	27,7±3,9
ПАР 4+5+15	20	60,0	35,0	56,1±10,1	25,9±3,2
ПАР 4+5+20	26	38,5	34,6	59,6±10,6	27,9±3,6
ПАР 4+10+5	22	22,7	13,6	61,6±12,0	30,3±4,2
ПАР 4+10+10	45	51,1	33,3	64,7±11,4	30,7±4,3
ПАР 4+10+15	19	36,8	5,3	65,0±7,3	28,1±4,3
ПАР 4+10+20	20	65,0	5,0	61,5±9,8	31,4±4,6
ПАР 8+5+5	57	38,6	29,8	60,4±10,2	27,8±3,1
ПАР 8+5+10	221	43,4	24,9	62,8±10,8	28,9±3,9
ПАР 8+5+15	72	48,6	18,1	62,1±12,0	29,5±4,7
ПАР 8+5+20	68	48,5	29,4	61,7±11,7	29,1±4,2
ПАР 8+10+5	18	50,0	33,3	64,4±10,4	30,1±4,1
ПАР 8+10+10	196	32,1	23,5	64,2±9,7	30,1±3,9
ПАР 8+10+15	96	53,1	39,6	62,3±9,0	31,1±4,9
ПАР 8+10+20	117	55,5	32,5	62,3±9,5	30,9±5,6

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение, если не указано иное
ИМТ – индекс массы тела, ПР – периндоприл+розувастатин с суточными дозами этих препаратов, ПАР – периндоприл+амлодипин+розувастатин с суточными дозами этих препаратов

высоким исходным уровнем САД и ДАД, по сравнению с пациентами в других группах лечения.

Динамика САД, ДАД и процент ответивших на лечение пациентов, по группам лечения приведены в табл. 2.

В конце исследования во всех группах лечения отмечено значимое снижение САД и ДАД по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$), что подтвердило адекватный антигипертензивный эффект всех схем лечения.

Среднее снижение САД на группу лечения составило от 20,5 (группа ПР 4+15) до 41,4 (группа ПАР 8+10+5) мм рт. ст., а среднее снижение ДАД – от 8,8 (группа ПР 4+15) до 22,2 (группа ПР 8+10) мм рт. ст.

Наибольшее снижение САД отмечено в большинстве групп ПАР по сравнению с соответствующими группами ПР (например, ПАР 4+5+5 по сравнению с ПР 4+5). В некоторых случаях снижение САД в группах ПАР было сравнимо со снижением САД в соответствующих группах ПР.

Снижение ДАД в конце исследования было статистически значимым по сравнению с исходными значениями во всех группах лечения.

Доля ответивших на лечение (достигших целевых уровней АД) пациентов на группу лечения колебалась от 61,1 до 100%. Среди пациентов, не ответивших на лечение, многие имели пограничное значение САД/ДАД – 140/90 мм рт. ст.

В группах лечения ПАР на фоне приема 4 мг периндоприла и 5 мг амлодипина отмечена 85-90% частота ответа; в группах лечения ПАР на фоне приема 4 мг периндоприла и 10 мг амлодипина – 61-77%; в группах лечения ПАР на фоне приема 8 мг периндоприла и 5 мг амлодипина – 76-88%; в группах лечения ПАР на фоне приема 8 мг периндоприла и 10 мг амлодипина – 66-74% частота ответа (табл. 2).

В табл. 3 и рис. 1 представлены обобщенные данные групп ПАР и ПР при одинаковой дозе периндоприла или периндоприла+амлодипина (независимо от дозы розувастатина) в отношении снижения АД.

По сравнению с исходными значениями САД и ДАД значительно снизились во всех группах лечения. Среднее снижение САД в группах лечения ПАР 4+5+р составило 27,5 мм рт. ст., в группах ПАР 4+10+р – 30,4 мм рт. ст., в группах ПАР 8+5+р – 32,0 мм рт. ст., в группах ПАР 8+10+р – 37,6 мм рт. ст. Во всех комбинациях

Table 2. Decrease in systolic and diastolic blood pressure at the end of the study, relative to baseline values
Таблица 2. Снижение систолического и диастолического артериального давления в конце исследования, по отношению к исходным значениям

Группа лечения	САД (мм рт.ст.)			ДАД (мм рт.ст.)		Достижение целевого АД (%)
	Исходно	Через 8 недель	Снижение через 8 нед	Исходно	Снижение через 8 нед	
ПР 4+5	146,9±9,0	123,8±9,2***	23,1±11,6	88,6±8,6	14,8±12,7	92,8
ПР 4+10	148,8±11,6	123,4±8,6***	25,4±11,7	88,7±8,1	12,7±9,2	94,3
ПР 4+15	144,3±10,4	123,8±7,5***	20,5±13,3	86,8±4,4	8,8±8,2	91,7
ПР 8+5	151,5±9,9	125,5±7,1***	26,4±11,8	90,5±6,4	13,0±8,9	94,0
ПР 8+10	158,1±11,5	124,2±6,8***	34,0±13,0	94,1±8,3	22,2±14,8	92,6
ПР 8+15	156,6±11,5	125,6±6,8***	31,0±11,4	93,0±8,3	20,0±13,9	92,3
ПР 8+20	160,1±13,5	128,2±8,1***	31,9±11,9	91,1±6,8	10,8±8,9	80,0
ПАР 4+5+5	153,3±13,8	126,0±8,6***	27,2±11,5	89,8±7,8	10,4±7,8	90,0
ПАР 4+5+10	155,3±12,2	127,9±8,2***	27,4±12,1	90,1±8,5	12,0±8,0	85,7
ПАР 4+5+15	153,2±10,9	126,2±6,4***	27,1±9,2	90,1±9,7	12,4±9,0	90,0
ПАР 4+5+20	155,7±18,8	127,2±10,1***	28,6±14,0	90,8±9,8	13,3±8,8	84,6
ПАР 4+10+5	160,7±12,7	130,1±7,8***	30,5±15,6	91,0±11,1	10,5±10,9	77,3
ПАР 4+10+10	163,6±18,3	131,9±9,7***	31,9±16,2	93,1±10,9	13,1±11,7	62,2
ПАР 4+10+15	163,4±18,4	136,5±16***	26,9±17,3	93,6±10,5	10,7±7,7	61,1
ПАР 4+10+20	161,9±15,4	131,8±7,5***	30,2±14,5	93,9±10,5	14,5±10,3	75,0
ПАР 8+5+5	160,0±12,4	128,7±7,5***	31,3±13,3	95,8±7,5	15,5±7,5	80,4
ПАР 8+5+10	162,6±14,1	129,9±8,0***	32,6±13,3	92,2±9,3	13,4±9,0	76,4
ПАР 8+5+15	162,8±12,5	128,8±7,2***	33,7±13,7	91,9±9,2	12,7±9,4	88,7
ПАР 8+5+20	160,3±14,2	131,3±9,7***	28,8±13,4	93,6±7,5	11,9±8,5	76,1
ПАР 8+10+5	171,9±15,0	130,6±7,3***	41,4±12,7	95,2±9,5	13,8±12,1	72,2
ПАР 8+10+10	166,8±15,8	131,1±8,7***	35,8±14,7	96,1±10,8	15,6±10,0	65,8
ПАР 8+10+15	169,1±15,8	131,5±7,9***	37,5±13,4	99,2±11,2	19,0±11,2	66,3
ПАР 8+10+20	172,4±15,2	132,0±7,5***	40,3±14,9	99,5±8,9	19,2±9,8	73,5

***p<0,05 по сравнению с исходным значением

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение

ПР – периндоприл+розувастатин с суточными дозами этих препаратов, ПАР – периндоприл+амлодипин+розувастатин с суточными дозами этих препаратов

отмечен дозозависимый эффект в отношении снижения САД. Наибольшее снижение САД отмечено в группе лечения с наиболее высокой дозой антигипертензивного комбинированного препарата.

Большее снижение САД наблюдалось в группах ПАР 4+5+р и ПАР 4+10+р по сравнению с группами ПР 4+р; также большее снижение САД отмечено в группах ПАР 8+5+р и ПАР 8+10+р, чем в группе ПР 8+р. Данное дополнительное снижение САД в группах ПАР, по сравнению с группами ПР, можно отнести за счет внесения вклада амлодипина в гипотензивный АД эффект.

Комбинированная терапия периндоприлом, амлодипином продемонстрировала дозозависимое снижение САД во всех четырех группах лечения.

Динамика уровней липидов

В табл. 4 представлены изменения в уровнях ХС ЛПНП по группам лечения. В целом во всех группах лечения отмечено большее снижение ХС ЛПНП на фоне приема более высоких доз розувастатина и меньшее снижение ХС ЛПНП на фоне приема более низ-

ких доз розувастатина. Выделяется группа ПАР 4+10+10, поскольку снижение ХС ЛПНП в этой группе было выше, чем ожидалось. Возможно, это связано с дизайном исследования – неинтервенционное нерандомизированное исследование. Максимальное абсолютное снижение ХС ЛПНП отмечено в группе ПР 8+20 (20 мг розувастатина), в которой пациенты имели самые высокие исходные уровни ХС ЛПНП. Минимальное абсолютное снижение ХС ЛПНП отмечено в группе ПР 4+5 (5 мг розувастатина). В конце исследования во всех группах лечения отмечено значимое снижение ХС ЛПНП (p<0,05).

Группы ПАР с одинаковой дозой розувастатина (независимо от дозы периндоприла и амлодипина) были объединены с целью проведения анализа динамики уровней холестерина ЛПНП. Подобным образом были объединены пациенты групп ПР, которые получали одинаковую дозу розувастатина независимо от дозы периндоприла (табл. 5, рис. 2).

При всех комбинациях отмечен дозозависимый эффект в отношении снижения ХС ЛПНП. Более высо-

Table 3. The difference in systolic and diastolic blood pressure at the end of the study in the combined groups of perindopril + amlodipine + rosuvastatin and perindopril + rosuvastatin

Таблица 3. Величина снижения систолического и диастолического артериального давления в конце исследования в объединенных группах ПАР и ПР

Группа лечения	Снижение САД (мм рт.ст.)	Снижение ДАД (мм рт.ст.)
ПР 4+р (n=184)	23,8±11,7	13,8±11,1
ПР 8+р (n=369)	31,9±12,9	18,9±13,9
ПАР 4+5+р (n=203)	27,5±11,9	11,8±8,2
ПАР 4+10+р (n=105)	30,4±15,8	12,4±10,6
ПАР 8+5+р (n=409)	32,0±13,4	13,3±11,1
ПАР 8+10+р (n=424)	37,6±14,5	17,3±10,4

Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение
 ПР – периндоприл+розувастатин с суточными дозами этих препаратов,
 ПАР – периндоприл+амлодипин+розувастатин с суточными дозами этих препаратов;
 р – все дозы розувастатина (5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг)

кие дозы розувастатина были связаны с более выраженным снижением ХС ЛПНП. Снижение ХС ЛПНП в группах ПАР было сравнимо со снижением ХС ЛПНП в соответствующих группах ПР (группы с одинаковой дозой розувастатина, но без амлодипина), за исключением группы ПР п+20, которая выделялась из-за высокой эффективности 20 мг розувастатина в отношении снижения ХС ЛПНП.

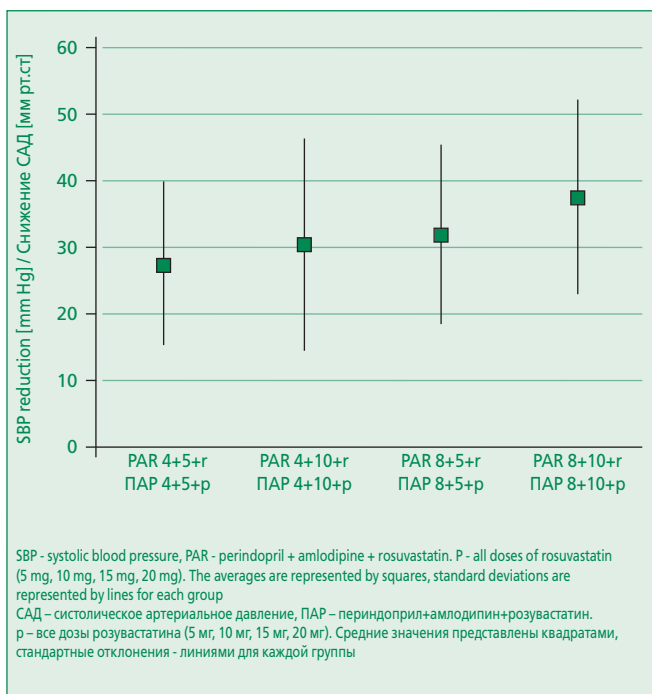


Figure 1. SBP reduction in the pooled PAR therapeutic groups

Рисунок 1. Снижение САД в объединенных группах ПАР

Безопасность

Анализ переносимости был проведен путем регистрации нежелательных явлений, изменений в лабораторных показателях и физических признаках, ЧСС, отклонений на электрокардиограмме.

После 4 нед лечения 7 из 1736 пациентов (0,4%) сообщили о нежелательных явлениях, тогда как 12 пациентов (0,7%) сообщили о нежелательных явлениях в конце исследования по завершении 8-недельной терапии. Нежелательные явления были несерьезными и не потребовали отмены препаратов.

Обсуждение

Целью этого исследования являлась оценка антигипертензивного эффекта лечения периндоприлом, амлодипином и гиполипидемического эффекта розувастатина. Результаты продемонстрировали снижение САД, ДАД и ХС ЛПНП по сравнению с исходными значениями во всех группах лечения. При рассмотрении данных результатов можно отметить, что большее снижение САД было обусловлено более высокими дозами периндоприла и амлодипина. Например, в конце исследования в группах ПАР 8+10+20 и ПАР 8+10+5 отмечено снижение САД почти на 40 мм рт. ст., тогда как в группах ПАР 4+5+20 и ПАР 4+5+5 САД снизилось менее чем на 30 мм рт. ст., большее снижение ДАД было обусловлено более высокими дозами периндоприла и амлодипина. Это хорошо продемонстрировано в объединенных группах ПАР (табл. 3, рис. 1). Пациенты, по-

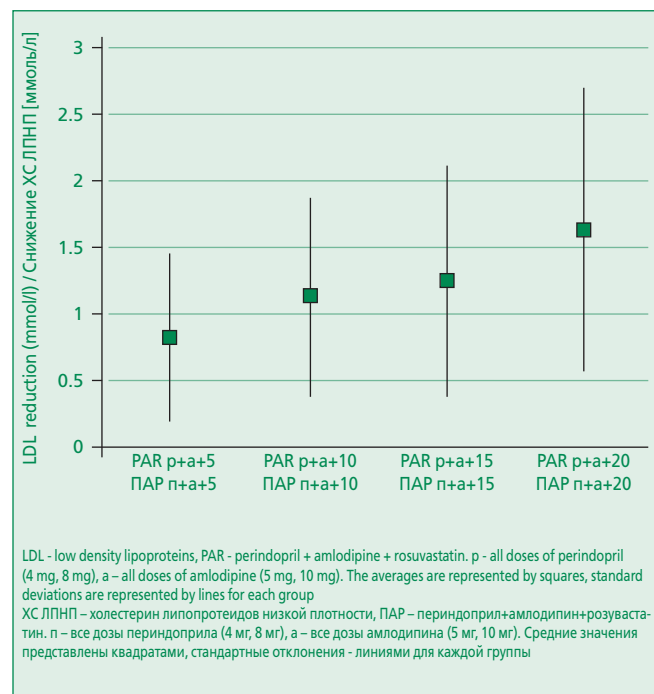


Figure 2. LDL reduction in the pooled PAR therapeutic groups

Рисунок 2. Снижение ХС ЛПНП в объединенных группах ПАР

Table 4. Changes in LDL levels at the beginning and end of the study and the mean difference from the baseline levels

Таблица 4. Динамика уровней ЛПНП в начале и конце исследования и средние изменения от исходных уровней

Группа лечения	n	ХС ЛПНП (ммоль/л)		
		Исходно	Через 8 нед	Изменение от исходного уровня
ПАР 4+5+5	50	3,34±0,90	2,56±0,60*	0,80±0,59
ПАР 4+5+10	91	3,37±0,80	2,45±0,64*	0,92±0,79
ПАР 4+5+15	18	3,63±0,95	2,29±0,60*	1,34±0,97
ПАР 4+5+20	25	4,06±1,36	2,40±0,52*	1,66±1,31
ПАР 4+10+5	21	3,11±0,97	2,40±0,71*	0,74±0,66
ПАР 4+10+10	41	3,79±0,97	2,50±0,66*	1,31±0,86
ПАР 4+10+15	19	4,15±1,05	2,90±0,71*	1,25±0,86
ПАР 4+10+20	11	3,58±1,13	2,36±0,46*	1,12±0,99
ПАР 8+5+5	56	3,43±0,85	2,60±0,80*	0,82±0,59
ПАР 8+5+10	200	3,64±0,81	2,58±0,66*	1,06±0,67
ПАР 8+5+15	60	3,66±0,92	2,33±0,72*	1,33±0,80
ПАР 8+5+20	53	4,06±1,02	2,46±0,74*	1,49±0,98
ПАР 8+10+5	17	3,58±0,77	2,54±0,70*	1,05±0,84
ПАР 8+10+10	185	3,66±0,89	2,41±0,64*	1,26±0,72
ПАР 8+10+15	90	3,52±0,88	2,30±0,57*	1,20±0,85
ПАР 8+10+20	97	4,14±1,08	2,32±0,75*	1,75±1,05

*p<0,05 по сравнению с исходным значением
Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.
ПАР – периндоприл+амлодипин+розувастатин с суточными дозами этих препаратов

Table 5. Changes in LDL levels during study and mean differences with rosuvastatin doses in the groups perindopril + amlodipine + rosuvastatin

Таблица 5. Динамика уровней ЛПНП за время исследования и средние изменения в зависимости от доз розувастатина в объединенных группах ПАР

Группа	ХС ЛПНП (ммоль/л)		
	Исходно	Через 8 нед	Снижение от исходного
ПР п+5	3,09±0,83	2,35±0,59	0,76±0,68
ПР п+10	3,59±0,91	2,40±0,62	1,20±0,83
ПР п+15	3,79±0,94	2,59±0,63	1,38±0,80
ПР п+20	4,68±1,16	2,60±0,72	2,08±1,31
ПАР п+а+5	3,37±0,88	2,55±0,71	0,83±0,63
ПАР п+а+10	3,61±0,86	2,48±0,66	1,13±0,74
ПАР п+а+15	3,62±0,95	2,37±0,66	1,25±0,85
ПАР п+а+20	4,07±1,10	2,37±0,71	1,63±1,07

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности,
ПР – периндоприл+розувастатин, ПАР – периндоприл+амлодипин+розувастатин;
п – все дозы периндоприла (4 мг, 8 мг), а – все дозы амлодипина (5 мг, 10 мг)

лучавшие одинаковые дозы периндоприла и амлодипина, были объединены для того, чтобы показать, что более высокие дозы периндоприла и амлодипина приводят к большему снижению САД и ДАД. Сравнение снижения САД в объединенных группах ПАР (пациенты, принимавшие одинаковую дозу периндоприла и амлодипина, независимо от дозы розувастатина) и снижения САД в соответствующих группах ПР (пациенты, принимавшие одинаковую дозу периндоприла, независимо от дозы розувастатина) показывает, что эффективность в отношении снижения САД лучше в группах ПАР. Это можно объяснить тем, что амлодипин является частью терапии в группах ПАР. Таким образом, дополнительное снижение САД явилось вкладом, внесенным в терапию амлодипином.

Во всех группах снижение ХС ЛПНП в конце исследования было статистически значимым по сравнению с исходными значениями. По сводному анализу (рис. 2) наибольшее снижение ХС ЛПНП было достигнуто в группе ПАР п+а+20 (розувастатин 20 мг), как и ожидалось, а наименьшее – в группе ПАР п+а+5 (розувастатин 5 мг).

Изучение эффективности комплексной терапии у пациентов с АГ и дислипидемией в реальной клинической практике позволило бы оценить возможности фармакотерапии в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Некоторые клинические исследования и мета-анализы показали, что антигипертензивные и гиполипидемические средства значимо снижают риск ИБС, инсульта и смерти у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [11-14]. Количество исследований, в которых авторы пытались скорректировать несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний одновременно, ограничено. Так, в исследованиях ALLHAT и ASCOT проводилась раздельная рандомизация пациентов в группу контроля АД и группу контроля ХС [15].

В рекомендациях ESH/ESC приведены два разных целевых уровня АД: <140/90 мм рт. ст. для пациентов с низким средним риском, и <130/80 мм рт. ст. для пациентов с высоким риском (с сахарным диабетом, цереброваскулярным или почечным заболеванием) [16]. Рекомендованные целевые уровни ХС ЛПНП составляют <3 ммоль/л (<115 мг/дл) для пациентов группы низкого или умеренного сердечно-сосудистого риска [17].

Целевые уровни как диастолического артериального давления (ДАД), так и систолического артериального давления (САД) определены в соответствии с действующими рекомендациями. Однако существуют убедительные доказательства того, что уровень САД превосходит ДАД в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий. Кроме того, достижение контроля над САД приобретает все большее значение среди пожилых пациентов. Несмотря на растущее признание важ-

ности САД в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний целевые уровни САД по-прежнему не достигаются у значительной части пациентов. Лечение комбинированными препаратами является подходом, который предлагает преимущества применения нескольких препаратов в одной таблетке и уменьшает сложность режима приема препаратов, что способствует повышению приверженности к лечению [18]. При этом высокая приверженность к терапии будет ассоциирована со снижением сердечно-сосудистого риска у больных, повышением качества жизни пациентов и снижением смертности [19–21].

Заключение

Изучение эффективности комплексной терапии у пациентов с АГ и дислипидемией в реальной клинической практике позволяет оценить возможный вклад фар-

макотерапии в снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Продемонстрированное в ходе настоящего исследования значимое дозозависимое снижение во всех группах САД, ДАД, а также уровня ХС ЛПНП является доказательством эффективности применявшихся препаратов (Роксера®, Перинева®, Дальнева®). Данное исследование продемонстрировало, что в клинической практике возможно добиться реального воздействия на сердечно-сосудистый риск за счет влияния на такие факторы, как АГ и дислипидемия.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией KRKA, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Assistance in the publication of the article was provided by KRKA Company, that did not affect the authors' own opinion.

References / Литература

1. Stamler J., Wentworth D., Neaton J.D. Prevalence and prognostic significance of hypercholesterolemia in men with hypertension. Prospective data on the primary screeners of the multiple risk factor intervention trial. *Am J Med.* 1986;80(Suppl 2A):33–9
2. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560–72
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.* 2014;23(1):3–16.
4. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998;351(9118):1755–62.
5. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations. (Fourth revision). *Sistemnie Gipertenzii.* 2010;3:5–26. (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26]
6. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for to prevent and treat atherosclerosis. Russian Guidelines. Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Checked by Jun 06, 2017. (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Проверено 22.06.2017]
7. Lithell H., Hansson L., Skoog I., et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21(5):875–86
8. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219
9. Dusing R. Optimizing blood pressure control through the use of fixed combinations. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:321–5
10. Drapkina O.M., on behalf of SYNERGY researchers. Combination Therapy of High-Risk Patients in Real Clinical Practice. Results of SYNERGY Study. Part 1. Antihypertensive Branch. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):155–163. (In Russ.) [Драпкина О.М., от имени исследователей СИ-НЕРГИЯ. Комбинированная терапия пациентов высокого риска в условиях реальной клинической практики. Результаты исследования СИ-НЕРГИЯ. Часть 1. Антигипертензивная ветвь. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(2):155–163]
11. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326(7404):1423
12. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;326(7404):1427–31
13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981–97
14. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Lancet.* 2003;361(9364):1149–58.
15. Winocour P. Drug therapy for prevention of cardiovascular disease - should surrogate measures be abandoned? *Clin Med.* 2005;5:282–7
16. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219
17. Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635–701
18. Mourad J.J. The evolution of systolic blood pressure as a strong predictor of cardiovascular risk and the effectiveness of fixed-dose ARB/CCB combinations in lowering levels of this preferential target. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(6):1315–25
19. Hilleman D.E. Adherence and health care costs with single-pill fixed-dose combinations in hypertension management. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(1):93–100
20. Kostapanos M.S., Elisaf M.S., Mikhailidis D.P. Targeting cardiovascular risk: the impact of age, gender and compliance to treatment. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(9):1415–9.
21. Zyoude S.H., Al-Jabi S.W., Sweileh W.M., et al. Health-related quality of life associated with treatment adherence in patients with hypertension: a cross-sectional study. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2981–3.

About the Authors:

Oksana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Acting Director, State Research Centre for Preventive Medicine

Alexey S. Lishuta – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, и.о. директора ГНИЦ ПМ
Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова