

Эпидемиологическое наблюдательное исследование по оценке коморбидности и эффективности применения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина у больных с артериальной гипертонией «ФЕНОТИП-АГ»

Савенков М.П.^{1*}, Иванов С.Н.², Борщевская М.В.¹, Окунева И.Н.¹, Иванова С.В.², Савенкова А.М.¹, Душкин Р.В.³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Госпиталь для ветеранов войн №2, Москва, Россия

³ ООО «Агентство искусственного интеллекта», Москва, Россия

Цель. Изучить распространенность сопутствующих заболеваний, влияющих на выбор лечения артериальной гипертонии (АГ), а также эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина (ФК ЛАР).

Материал и методы. В 24 городах России с ноября 2020 г. по март 2021 г. проведено наблюдательное эпидемиологическое исследование, в котором приняло участие 626 врачей и 13037 больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском и дислипидемией, принимавших ФК ЛАР. Изучались частота сопутствующих заболеваний, динамика артериального давления (АД), уровня общего холестерина (ОХС), глюкозы крови и нежелательные явления за время наблюдения. Сбор данных осуществлялся во время 3-х визитов больных с интервалами 4 и 12 нед и регистрировался врачами через интернет-портал.

Результаты. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания выявлены у всех больных, в 38,7% случаев – от 2 до 5 заболеваний. Наиболее часто у больных отмечались: ишемическая болезнь сердца (43,1%), метаболический синдром (36,6%), сахарный диабет (25,2%), хроническая сердечная недостаточность (24,9%), цереброваскулярные заболевания (12,3%) и хроническая обструктивная болезнь легких (0,5%). В качестве стартового лечения врачами использовалась ФК ЛАР с минимальными дозами компонентов (у 41,1% пациентов) или с усиленным антигипертензивным или гиполипидемическим воздействием, исходя из опыта предшествующего лечения пациента. За время наблюдения отмечено снижение уровня систолического и диастолического АД, а также ОХС – соответственно на 20,9%, 16,9% и 29,7%. Целевые уровни систолического АД были достигнуты у 97,6% больных, диастолического – у 99,6%, а ОХС ≤ 5 ммоль/л, ≤ 4 ммоль/л и ≤ 3 ммоль/л – у 94,5%, 68,6% и 23,5% больных соответственно. Существенной динамики уровня гликемии получено не было. Лечение хорошо переносилось больными. Среди немногочисленных побочных эффектов (0,63%) чаще отмечалось развитие сухого кашля, отеков ног и головной боли. Приверженность к лечению составила 92,7%.

Заключение. Современный фенотип АГ включает сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, что обосновывает необходимость совместного применения антигипертензивной и гиполипидемической терапии. В наблюдательном исследовании для этих целей была эффективно использована тройная ФК ЛАР, позволившая эффективно контролировать АД и корректировать нарушения липидного обмена. Низкая частота побочных эффектов и хорошая переносимость приема ФК ЛАР сопровождалась высокой приверженностью больных к лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, антигипертензивная терапия, гиполипидемическая терапия, фиксированная комбинация.

Для цитирования: Савенков М.П., Иванов С.Н., Борщевская М.В., Окунева И.Н., Иванова С.В., Савенкова А.М., Душкин Р.В. Эпидемиологическое наблюдательное исследование по оценке коморбидности и эффективности применения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина у больных с артериальной гипертонией «ФЕНОТИП-АГ». *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):528-536. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-14.

Epidemiological Observational Study on the Assessment of the Comorbidity and the Efficacy of the Treatment of Hypertensive Patients with Single Pill Combination of Lisinopril, Amlodipine and Rosuvastatin "PHENOTYPE-AG"

Savenkov M.P.^{1*}, Ivanov S.N.², Borschevskaya M.V.¹, Okuneva I.N.¹, Ivanova S.V.², Savenkova A.M.¹, Dushkin R.V.³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Hospital for War Veterans №2, Moscow, Russia

³ LLC "Agency of Artificial Intellect", Moscow, Russia

Aim. To study the prevalence of comorbidity affecting the choice of antihypertensive treatment, as well as the efficacy and safety of the application of a single pill combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin (SPC LAR) in hypertensive patients.

Material and methods. Observational epidemiological study with the participation of 626 doctors and 13037 hypertensive patients with high cardiovascular risk and dyslipidemia treated with SPC LAR were held in 24 cities of Russia from November 2020 to March 2021. Prevalence and types of comorbidity, changes of blood pressure (BP), of total cholesterol (TC) and blood glucose levels and adverse events were studied during observation. Patients had 3 visits – initially, after 4 and 12 weeks. The obtained data was recorded by doctors through a web portal.

Results. Concomitant cardiovascular diseases found in all patients (in 38.7% of cases – from 2 to 5 diseases). The most commonly diseases were coronary artery disease (43.1%), metabolic syndrome (36.6%), diabetes (25.2%), chronic heart failure (24.9%), cerebrovascular diseases (12.3%) and chronic obstructive pulmonary disease (0.5%). SPC LAR with minimal doses of components (in 41.1% of patients) or with reinforced antihypertensive or hypocholesterolemic effects, based on the experience of treatment, the patient was prescribed as starting treatment with doctors. Reducing the level of systolic and diastolic BP, as well as the level TC, respectively, by 20.9%, 16.9% and 29.7% found during the study. Target levels of systolic BP were achieved in 97.6% of patients, diastolic BP – in 99.6%, and target levels TC ≤ 5 mmol/l, ≤ 4 mmol/l and ≤ 3 mmol/l were achieved,

respectively, in 94.5%, 68.6% and 23.5% patients. No significant dynamics of the level of glycemia were not found. The treatment was well tolerated by patients. Side effects found in 0.63% of patients (more often there was a dry cough, feet edema and headache). Commitment to treatment was 92.7%.

Conclusion. The modern hypertension phenotype has cardiovascular atherosclerosis-associated diseases, which justifies the need to combine antihypertensive and hypolipidemic therapy. Triple SPC LAR, which effectively controlled the blood pressure and improved the violation of lipid metabolism was prescribed to patients in this observational study. The low frequency of side effects and good tolerance of treatment was accompanied by a high adherence of patients to treatment.

Keywords: arterial hypertension, dyslipidemia, antihypertensive therapy, hypolipidemic therapy, single pill combination.

For citation: Savenkov M.P., Ivanov S.N., Borschevskaya M.V., Okuneva I.N., Ivanova S.V., Savenkova A.M., Dushkin R.V. Epidemiological Observational Study on the Assessment of the Comorbidity and the Efficacy of the Treatment of Hypertensive Patients with Single Pill Combination of Lisinopril, Amlodipine and Rosuvastatin "PHENOTYPE-AG". *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):528-536. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-14.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mpsavenkov@mail.ru

Received/Поступила: 04.08.2021

Accepted/Принята в печать: 10.08.2021

Введение

Несмотря на большое количество проведенных клинических исследований, посвященных артериальной гипертензии (АГ), эффективность контроля артериального давления (АД) на практике остается неудовлетворительной. В Европейских рекомендациях по АГ 2018 г. констатируется, что «несмотря на наличие доказательств возможности снижения АД с помощью высокоэффективных и хорошо переносимых методов лечения в виде изменения образа жизни и приема лекарств, показатели контроля АД остаются низкими во всем мире и далеки от удовлетворительных по всей Европе» [1]. Аналогичная ситуация отмечается в Российской Федерации (РФ), что отражено в национальных рекомендациях по АГ 2020 г. [2].

Более чем тридцатилетний опыт доказательной медицины показал, что эффективно контролировать АД с помощью одного антигипертензивного препарата не представляется возможным. Последнее связывают с индивидуальным разнообразием патогенетических механизмов повышения АД и наличием сопутствующих заболеваний (коморбидностей). Изменившиеся условия жизни, старение населения и сопутствующие заболевания существенно изменили фенотип АГ (совокупность признаков и свойств эволюционного развития заболевания), что далеко не всегда учитывалось в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и в реальной практике. Вместе с тем РКИ сыграли очень важную роль в оценке эффективности лекарственных препаратов и их комбинаций, на основе чего и были сформулированы современные принципы антигипертензивной терапии, и, в частности, необходимость более раннего применения нескольких препаратов с взаимодополняющими механизмами действия,

фиксированных в одной таблетке для увеличения приверженности к лечению. Важным этапом в развитии этого направления явилось создание тройной фиксированной лекарственной комбинации из двух антигипертензивных средств (ингибитор АПФ лизиноприл и блокатор кальциевых каналов [БКК] амлодипин) с гиполипидемическим средством розувастатином (ФК ЛАР). Создание ФК ЛАР реализовало важную практическую задачу по одновременному комплексному воздействию на АГ и атеросклероз. Неразрывность этих патологических процессов и необходимость их совместного лечения особо подчеркивалась выдающимся отечественным клиницистом А.Л. Мясниковым [3].

Лизиноприл, амлодипин и розувастатин имеют убедительную доказательную базу в отношении положительного влияния на АД, липидный профиль крови, прогноз и качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Созданию ФК ЛАР предшествовали этапы последовательного раздельного, а затем совместного применения, в том числе, в виде ФК лизиноприла с амлодипином и розувастатина, которые подтвердили высокую терапевтическую эффективность и безопасность лечения, а также позволили определить наиболее эффективные сочетания дозировок препаратов, 4 варианта которых были зафиксированы в единой капсуле (полипилюле) [4-6].

Важную роль в выборе ФК ЛАР сыграло наличие взаимодополняющих фармакокинетических и фармакодинамических свойств препаратов, обеспечивших аддитивность и хронологическую последовательность терапевтических реакций с наименьшим риском метаболических конфликтов, в частности, в печени. Ключевую роль в последнем сыграл лизиноприл, не

требующий метаболической активации в печени, сохраняющий по этому признаку свою уникальность среди длительно действующих ингибиторов АПФ. Клинический опыт применения ФК ЛАР почти у 4 тыс больных с высоким сердечно-сосудистым риском, связанным с АГ и дислипидемией, показал высокую эффективность препарата в снижении систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, холестерина липопротеинов низкой плотности (соответственно на 25%, 17% и 40%), показателей сосудистой ригидности, маркеров фиброза и воспаления. Частота развития побочных эффектов при приеме ФК ЛАР в клинических исследованиях не превышала 5% [5-10].

На современном этапе возникла необходимость углубленного анализа коморбидных состояний у больных АГ и оценки эффективности и безопасности ФК ЛАР в условиях реальной клинической практики.

Цель настоящего исследования – изучение распространенности сопутствующих заболеваний, влияющих на выбор лечения АГ, а также эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина.

Материал и методы

Многоцентровое наблюдательное исследование было проведено в метео-нестабильные и холодные периоды года: с 1 ноября 2020 г. по 31 марта 2021 г. в 24 городах Российской Федерации с участием 626 врачей терапевтов и кардиологов амбулаторного звена здравоохранения (Москва – 141, Барнаул – 18, Владивосток – 11, Волгоград – 23, Вологда – 3, Екатеринбург – 23, Ижевск – 5, Казань – 30, Калининград – 3, Красноярск – 17, Краснодар – 35, Крым – 6, Нижний Новгород – 31, Нижний Тагил – 5, Новосибирск – 24, Иркутск – 24, Омск – 21, Оренбург – 10, Ростов-на-Дону – 24, Санкт-Петербург – 57, Хабаровск – 17, Челябинск – 18, Череповец – 3, Уфа – 15).

Клиническую базу данных проекта составили результаты лечения препаратом ФК ЛАР 13037 пациентов с исходным АД > 140/90 мм рт.ст. и содержанием общего холестерина (ОХС) в крови > 6 ммоль/л. Лечение проводилось в амбулаторных условиях. Результаты анализировались по трем визитам пациентов: визит 1 (нед 0) – включение в наблюдательную программу пациента, принимавшего антигипертензивную и липидснижающую терапию ФК ЛАР (Эквимер®) или одновременно назначаемыми отдельными компонентами комбинации, назначенную ранее в амбулаторных условиях, визит 2 – 4-я нед наблюдения, визит 3 – 12-я нед наблюдения).

Назначение ФК ЛАР (Эквимер®, Геден Рихтер) осуществлялось лечащими врачами по общепринятым критериям, в т.ч., на основе инструкции по применению препарата. Препарат приобретался пациентами само-

стоятельно. Выбор фиксированных в комбинации доз осуществлялся с учетом результатов ранее применявшегося лечения, а также в соответствии с последующей динамикой показателей до достижения целевых уровней. Результаты лечения фиксировались лечащими врачами самостоятельно в электронном виде на выделенном сайте. Протокол исследования включал информацию о пациенте, диагнозе, основных клинико-демографических характеристиках пациента (пол, возраст, сопутствующие заболевания), исходных уровнях и динамике АД, ОХС, глюкозы крови, безопасности лечения. Общее количество валидных протоколов составило 12813, дефектных протоколов – 224 (1,72%).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью сервиса Google Spreadsheets с применением корреляционного и факторного анализа, а также метода главных компонент для оценки коморбидности. Расчет р-значения проводился на основании распределения хи-квадрат и точного теста Фишера.

Результаты

В настоящее исследование вошли 12813 больных АГ в возрасте от 35 до 80 лет. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Основную часть обследованных составили больные среднего (43,3%) и пожилого (48,7%) возрастов. Анамнестическая длительность АГ составила более 3 лет. До включения в исследование большинству пациентов проводилась антигипертензивная и гиполипидемическая терапия, однако целевые уровни АД и ОХС достигнуты не были. Исходно АГ 1 степени (АД 140-159/90-99 мм рт. ст.) была выявлена у 53,4% больных, 2 степени (АД 160-179/100-109 мм рт. ст.) – у 32,2%, 3 степень (АД > 180/110 мм рт. ст.) – у 14,4% больных.

Наличие факторов риска и сопутствующих заболеваний позволили отнести обследованных больных к группам высокого и очень высокого сердечно-со-

Table 1. Distribution of patients by sex and age groups

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрастным группам

Возраст (лет)	Все пациенты, n (%)	Пол, n (%)	
		мужчины	женщины
<40	291 (2,27)	203 (69,76)	88 (30,24)
40-59	5550 (43,32)	2878 (51,86)	2672 (48,14)
60-74	6245 (48,74)	2701 (43,25)	3544 (56,75)
>75	727 (5,67)	243 (33,43)	484 (66,57)
Всего	12813	6025 (47,02)	6788 (52,98)

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака

Table 2. Distribution of comorbidity

Таблица 2. Распределение коморбидных состояний

Коморбидные состояния	n (%)
ИБС	5520 (43,1)
МС	4690 (36,6)
СД	3360 (26,2)
ХСН	3197 (24,9)
ЦВБ	1572 (12,3)
ХОБЛ	61 (0,5)
Сочетание 3 заболеваний	
АГ+ИБС+ХСН	1045 (8,2)
АГ+МС+ИБС	656 (5,1)
АГ+МС+СД	604 (4,7)
АГ+СД+ИБС	426 (3,3)
АГ+ИБС+ЦВБ	183 (1,4)
АГ+МС+ЦВБ	166 (1,3)
АГ+МС+ХСН	159 (1,2)
АГ+СД+ХСН	112 (0,9)
АГ+СД+ЦВБ	118 (0,9)
АГ+ИБС+ЦВБ	51 (0,4)
Всего	3520 (27,4)
Сочетание 4 заболеваний	
АГ+СД+ИБС+ХСН	336 (2,6)
АГ+МС+СД+ИБС	304 (2,4)
АГ+ИБС+ХСН+ЦВБ	133 (1,0)
АГ+МС+СД+ЦВБ	102 (0,8)
АГ+МС+СД+ХСН	76 (0,6)
АГ+СД+ИБС+ЦВБ	43 (0,3)
Всего	994 (7,8)
Сочетание 5 заболеваний	
АГ+МС+СД+ИБС+ХСН	289 (2,3)
АГ+СД+ИБС+ХСН+ЦВБ	43 (1,1)
АГ+МС+СД+ИБС+ЦВБ	33 (0,3)
Всего	365 (2,8)
Сочетание 6 заболеваний	
АГ+МС+СД+ИБС+ХСН+ЦВБ	79 (0,6)
Всего с ≥2 коморбидными состояниями	5058 (39,4)

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МС – метаболический синдром, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

судистого риска. Распределение коморбидных состояний представлено в табл. 2. Почти в 40% случаев у больных имелось сочетание АГ с 2-5 различными заболеваниями. Большинство заболеваний имело атеросклеротическую природу, что и обосновало выбор комбинированного лекарственного препарата ФК ЛАР с антигипертензивным и антисклеротическим эффектами.

Table 3. Change in systolic and diastolic blood pressure during the observation period

Таблица 3. Изменение систолического и диастолического АД за время наблюдения

Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 3
САД, мм рт.ст.	161,7±15,2	136,5±12,4	127,9±8,9*
ДАД, мм рт.ст.	94,2±10,1	82,5±8,1	78,3±6,41*

* - p<0,05 по сравнению с исходным значением
 САД – систолическое артериальное давление,
 ДАД – диастолическое артериальное давление

Table 4. Change in the level of total cholesterol and blood glucose during the observation

Таблица 4. Изменение уровня общего холестерина и глюкозы крови за время наблюдения

Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 3
ОХС, ммоль/л	6,4±1,02	5,1±1,01	4,5±0,85*
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,8±1,37	5,4±0,98	5,3±0,9

* - p<0,05 по сравнению с исходным значением
 ОХС – общий холестерин

В результате применения ФК ЛАР был достигнут стойкий антигипертензивный эффект, характеризовавшийся снижением как САД, так и ДАД (табл. 3), и смещением распределения уровней АД в сторону нормальных величин (рис. 1). Через 12 нед наблюдения САД снизилось на 20,9%, ДАД – на 16,9% от исходного уровня. Целевой уровень САД (≤ 140 мм рт.ст.) был отмечен у 81,4% пациентов на визите через 4 нед и у 97,6% – через 12 нед. Целевой уровень ДАД (≤ 90 мм рт.ст.) был достигнут соответственно в 96,2% и 99,6% случаях.

Эффективное снижение АД в процессе лечения происходило у больных всех возрастов, но оно было несколько менее выражено со стороны ДАД у больных более пожилого возраста (рис. 2).

Больные, включенные в исследование, имели повышенный уровень ОХС. Исходно в 70,3% случаев уровень ОХС был $>6,0$ ммоль/л. Уже через 4 нед у больных отмечено снижение показателя, сохранившееся и через 12 нед (табл. 4), что приводило к перераспределению уровней ОХС в сторону целевых значений (рис. 3). За время наблюдения уровень ОХС снизился на 29,7%, при этом ОХС ≤ 5 ммоль/л был достигнут у 77,0% больных через 4 нед и у 94,5% через 12 нед наблюдения. Целевые уровни ОХС ≤ 4 и ≤ 3 ммоль/л соответственно были достигнуты у 68,6% и 23,5% больных. Существенной динамики со стороны глюкозы крови в процессе лечения не происходило.

Выявленная динамика АД и ОХС зависела от доз лизиноприла, амлодипина и розувастатина. Последние

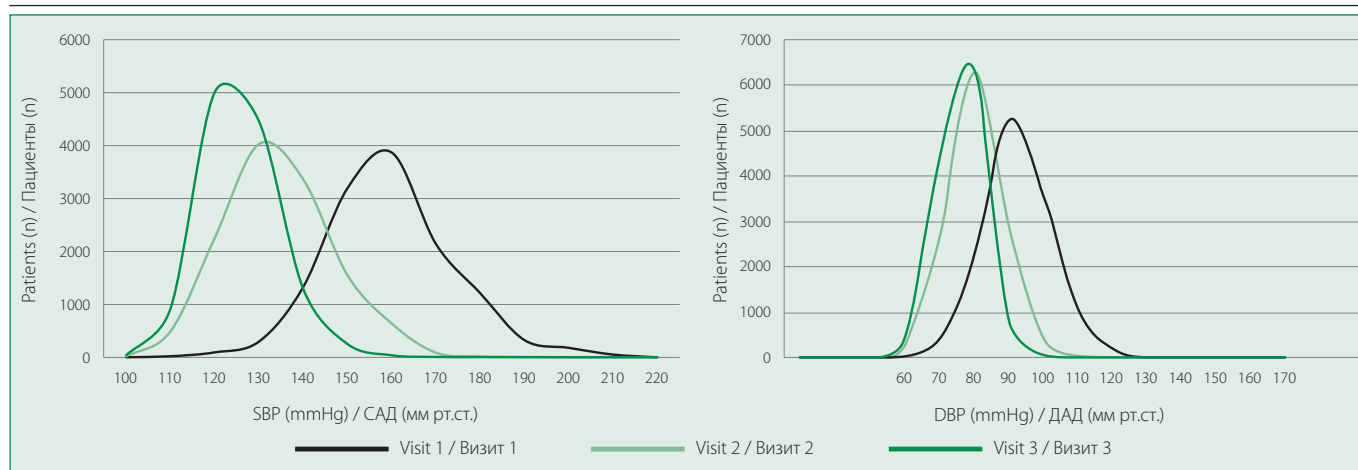


Figure 1. Changes in blood pressure levels distribution at visits during follow-up

Рисунок 1. Динамика распределения АД на визитах за время наблюдения

выбирались врачами с учетом предварительного опыта лечения больных антигипертензивными и гиполипидемическими средствами. На этой основе у 41,1% больных была выбрана комбинация с минимальным дозированием компонентов, в 26,7% был применен вариант с усиленным гиполипидемическим воздействием за счет дозы розувастатина 20 мг, у 15,7% больных был выбран вариант с усиленным антигипертензивным влиянием за счет доз лизиноприла 20 мг и амлодипина 10 мг, у 16,5% больных была применена ФК ЛАР с максимальными дозами всех компонентов. Последующее изменение дозирования происходило на основе оценки динамики клинических и лабораторных показателей (табл. 5). Отмечено увеличение случаев перевода с минимального на максимальное дозирование на 4-й нед наблюдения. Корректировки лечения потребовали больные с более тяжелой АГ, выраженной гиперхолестеринемией и коморбидностью. В результате скорректированной терапии целевые уровни АД и ОХС были достигнуты в более 90% случаев.

Прием ФК ЛАР переносился больными в основном хорошо, отмеченные побочные эффекты были немногочисленными, не приводили к опасным последствиям и не требовали отмены препарата (табл. 6). В целом приверженность к лечению составила 92,7%.

В настоящем исследовании было зарегистрировано три случая инфицирования коронавирусом SARS-CoV2 (COVID-19), которые протекали в легкой форме и не потребовали госпитализации.

Обсуждение

Растущая неудовлетворенность результатами борьбы с АГ делает актуальными вопросы о недостаточной эффективности контроля АД и ассоциированных ССЗ, ведущих к инвалидизации и увеличению смертности населения. Настоящее исследование ставило своей

целью определить наиболее частые сочетания АГ с ССЗ в реальной клинической практике для усиления патофизиологической направленности и повышения приверженности лечению с помощью применения ФК с максимально комплексным воздействием. В качестве такого препарата была выбрана ФК ЛАР.

Исследование было проведено в условиях реальной амбулаторной практики с привлечением большого количества ($n=626$) терапевтов и кардиологов из 24 городов практически всех регионов России. К особенностям исследования следует отнести время его проведения в наиболее метео-нестабильные и холодные периоды года: поздняя осень, зима и начало весны, а также наличие пандемии SARS-COV-2. Последнее определило выбор для протокола исследования максимально доступные форматы общения врачей с пациентами, перечень минимально необходимых лабораторных исследований и дистанционную регистрацию данных врачами на интернет-портале.

Всего в исследовании приняло участие 13037 больных с АГ и наличием дислипидемии. После подтверждения валидности протоколов окончательное количество участников составило 12813 пациентов. Выделение 4-х возрастных групп, а также проведенный корреляционный и факторный анализ данных, в т.ч., с помощью метода главных компонент позволили провести возрастную оценку полученных данных и проанализировать распределение клинических и лабораторных показателей, характеризующих фенотип АГ у обследованных больных.

Одной из основных задач исследования явилась оценка частоты и видов сопутствующих заболеваний, способных повлиять на выбор лечения АГ. Сопутствующие ССЗ были выявлены у всех больных, в 38,7% случаев АГ сочеталась с 2-5 заболеваниями. Наиболее часто у больных отмечались ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, сахарный диабет,

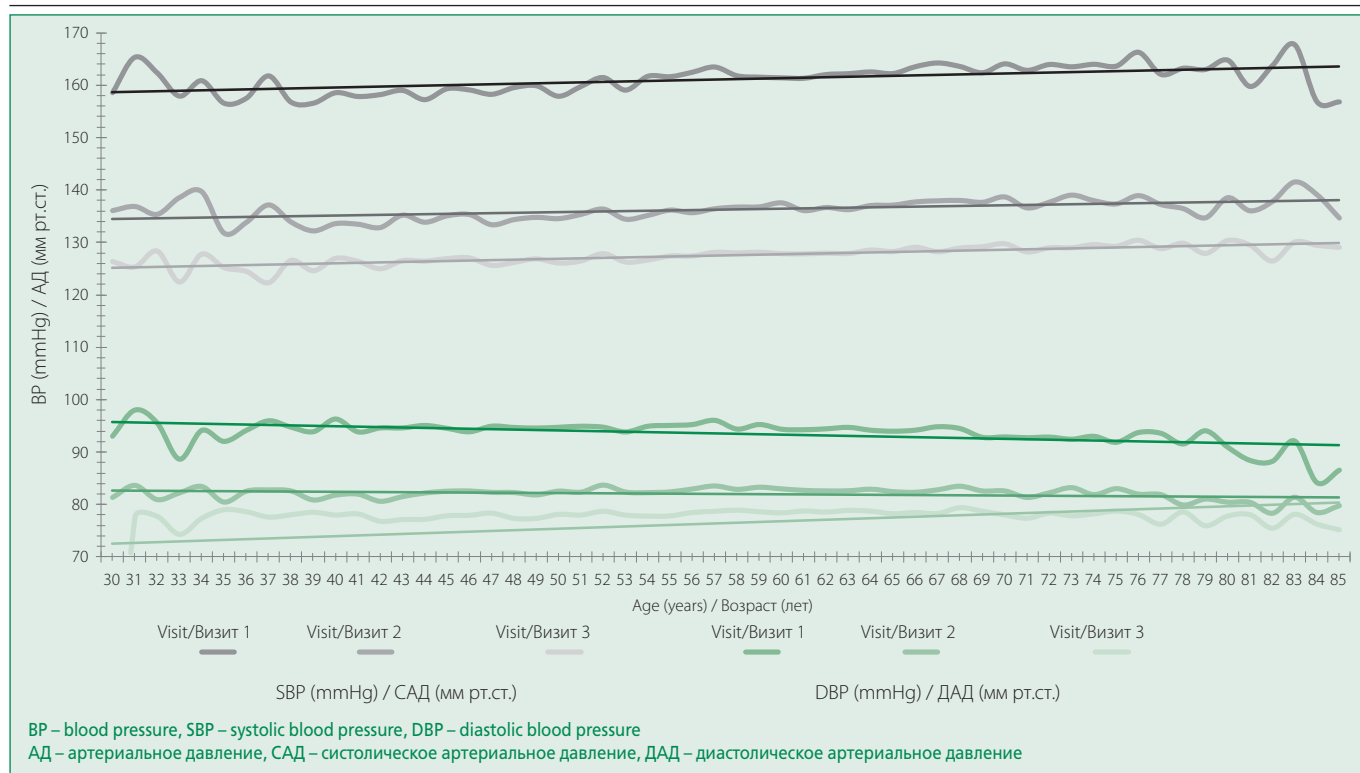


Figure 2. Age dependence of changes in blood pressure during the observation period

Рисунок 2. Возрастная зависимость изменения АД за время наблюдения

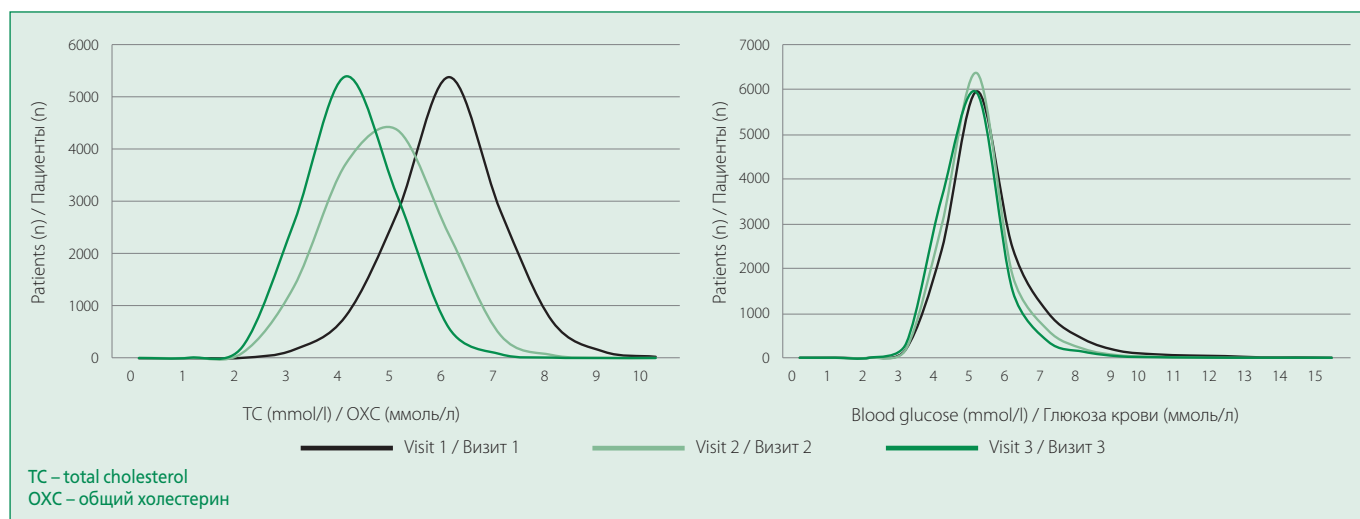


Figure 3. Changes in distribution of total cholesterol and blood glucose levels at visits during follow-up

Рисунок 3. Динамика распределения уровней общего холестерина и глюкозы крови на визитах за время наблюдения

хроническая сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, главным компонентом из которых была определена ишемическая болезнь сердца. В настоящее время все перечисленные коморбидности выделяются у больных АГ в качестве особых состояний, требующих специального подхода к лечению. Последнее детально отражено в Европейских (2018) и Российских Национальных (2020) клинических рекомендациях по АГ, в которых особо выделяется атероскле-

ротическая природа заболеваний, подчеркивается триггерная роль дислипидемии и необходимость ее активной коррекции [1,2].

Имевшиеся у включенных в исследование больных АГ и гиперхолестеринемия обосновали выбор лечащими врачами применения тройной ФК ЛАР с антигипертензивным и гиполипидемическим эффектами. Выявленное в процессе наблюдения снижение АД и ОХС по уровню было сопоставимо с ранее проведен-

Table 5. Distribution of dosage options of the studied fixed combination

Таблица 5. Распределение вариантов дозирования изучаемой фиксированной комбинации

Вариант дозирования ФК (мг)	Пациенты, n (%)		
	Визит 1 (n=12813)	Визит 2 (n=12294)	Визит 3 (n=11745)
Л10+А5+Р10	5259 (41,0)	4337 (35,3)	4342 (36,9)
Л10+А5+Р20	3425 (26,7)	3383 (27,5)	3178 (27,1)
Л20+А10+Р10	2011 (15,7)	1845 (15,0)	1643 (14,0)
Л20+А10+Р20	2117 (16,5)	2729 (22,2)	2582 (22,0)

ФК – фиксированная комбинация, Л – лизиноприл, А – амлодипин, Р – розувастатин

Table 6. The frequency of registered adverse events during the study

Таблица 6. Частота зарегистрированных нежелательных явлений во время исследования

Нежелательное явление	Визит 2	Визит 3	Частота по критериям ВОЗ
Всего, n (%)	77 (0,63)	40 (0,32)	
Периферические отеки/ пастозность, n (%)	35 (0,27)	22 (0,17)	Менее частый
Сухой кашель, n (%)	12 (0,09)	3 (0,02)	Редкий
Гипотония, n (%)	6 (0,05)	1 (0,01)	Редкий
Тошнота, n (%)	4 (0,03)	1 (0,01)	Очень редкий
Общая слабость, n (%)	4 (0,03)	0	Очень редкий
Головная боль, n (%)	2 (0,02)	3 (0,02)	Редкий
Головокружение, n (%)	2 (0,02)	1 (0,01)	Очень редкий
Тахикардия, n (%)	2 (0,02)	1 (0,01)	Очень редкий
Запор, n (%)	2 (0,02)	0	Очень редкий
Сухость во рту, n (%)	2 (0,02)	0	Очень редкий
Миалгия, n (%)	1 (0,01)	3 (0,02)	Редкий
Гиперемия лица, n (%)	1 (0,01)	1 (0,01)	Очень редкий
Мышечные судороги, n (%)	1 (0,01)	1 (0,01)	Очень редкий
Брадикардия, n (%)	1 (0,01)	0	Очень редкий
Нарушения сна, n (%)	1 (0,01)	0	Очень редкий
Сонливость, n (%)	1 (0,01)	0	Очень редкий
Одышка, n (%)	0	1 (0,01)	Очень редкий
Полиурия, n (%)	0	1 (0,01)	Очень редкий
Гастрит, n (%)	0	1 (0,01)	Очень редкий

ными исследованиями [5-12]. В эти исследования всего было включено 3878 больных АГ с гиперлипидемией. В результате лечения как нефиксированной, так и фиксированной комбинацией лизиноприла, амлодипина и розувастатина снижение САД отмечалось в диапазоне от 19% до 29% (в среднем 22%), ДАД – от 14% до 19% (в среднем 17%) и холестерина ли-

попротеидов низкой плотности – от 32% до 48% (в среднем 41%). Частота нежелательных явлений варьировала от 2,0% до 5,8% (в среднем 4,0%). В настоящем исследовании снижение САД и ДАД, а также ОХС соответственно составили 20,9%, 16,9% и 29,7%. При этом целевые уровни САД были достигнуты у 97,6% больных, ДАД – у 99,6%. Выявленное соотношение изменений САД и ДАД может расцениваться как результат повышения эластичности сосудов, том числе, гипохолестеринемического генеза. Возможность развития такого механизма была продемонстрирована в исследовании АЛРОЗА, в котором было показано, что через 12 мес применения ФК ЛАР на фоне снижения холестерина липопротеинов низкой плотности у больных отмечено снижение скорости пульсовой волны с положительной динамикой биохимических маркеров фиброза [8]. Наше исследование позволяет предполагать более динамичный характер этих процессов.

Следует особо отметить, что положительные результаты исследования были получены в неблагоприятных сезонных метеоусловиях позднего осеннего, зимнего и раннего весеннего периодов года (ноябрь 2020 г. – март 2021 г.). В большинстве представленных в исследовании регионов отмечались резкие колебания температуры (похолодания, морозы, оттепели) и влажность воздуха, а также частые перепады атмосферного давления. Несмотря на то, что в исследовании не ставилась задача оценки метеопротективных свойств исследуемой лекарственной комбинации, наш предыдущий опыт в этой области позволяет предполагать, что положительный эффект лечения был во многом связан с действием блокатора кальциевых каналов амлодипина, обладающего выраженным антиангиоспатическим, в т.ч. холод-индуцированным воздействием [11].

Исследование не выявило проблем, связанных с выбором дозировок компонентов фиксированной комбинации. В качестве стартового врачи использовали или вариант с минимальными фиксированными дозами препаратов (у 41,1% пациентов), или варианты с усиленным антигипертензивным или гипохолестеринемическим воздействием, исходя из опыта предварительного лечения пациента. В нашем ранее проведенном пилотном исследовании было показано, что оба способа подбора дозирования могут быть использованы на практике [9]. Основная динамика АД и уровня ОХС, а также развитие нежелательных явлений происходило в первые 4 нед наблюдения и в дальнейшем замедлялось, достигая максимального эффекта через 12 нед. В первые 4 нед наблюдения целевой уровень САД (≤ 140 мм рт.ст.) был отмечен у 81,4% пациентов, за это же время уровень ОХС ≤ 5 ммоль/л был достигнут у 77% больных. Полученные данные подтверждают правомерность современных рекомендаций о 4-х не-

дельной длительности титрационного шага при дозировании препаратов в случае их комбинированного применения с выходом на целевые уровни через 3 мес лечения [2].

Немаловажную роль в простоте назначения лечения сыграл удачный подбор доз компонентов фиксированных комбинаций, выбранных эмпирическим путем с использованием фармакокинетических и фармакодинамических преимуществ препаратов, а также предшествующего опыта как раздельного, так и их совместного применения [4,5]. Различия в путях метаболизма препаратов обеспечили их рациональное и бесконфликтное взаимодействие. Ведущую роль в последнем сыграл лизиноприл, остающийся до настоящего времени единственным активным представителем пролонгированных ингибиторов АПФ, не требующий метаболической трансформации в печени.

Исследование подтвердило низкую частоту развития нежелательных явлений, потенциально возможных для каждого из лекарственных средств в отдельности, однако по частоте возникновения они квалифицировались как очень редкие, редкие и менее частые. Нежелательные явления, наблюдавшиеся в 0,63% случаев после 2 визита ($n=77$) и в 0,32% случаев после 3 визита у ($n=40$), носили нестойкий характер и не потребовали отмены лечения. Также внимание в исследовании было привлечено к динамике гликемии, учитывая известную настороженность в отношении диабетогенного риска статинов. В исследовании не было статистически значимой динамики гликемии в процессе лечения.

При планировании настоящего исследования учитывались риски, связанные с пандемией COVID-19, в частности, с потенциальным участием рецепторного АПФ-2 механизма в вирусной инвазии. В связи с этим было учтено солидарное экспертное мнение зарубежных и отечественных профессиональных медицинских сообществ, базирующееся на проведенных клинических

исследованиях, о целесообразности продолжения применения сердечно-сосудистой фармакотерапии в соответствии с ранее разработанными клиническими рекомендациями [12]. В настоящем исследовании было зарегистрировано три случая инфицирования коронавирусом SARS-CoV2 (COVID-19), которые протекали в легкой форме и не потребовали госпитализации.

Заключение

Проведенное исследование показало, что современный фенотип АГ представлен различными вариантами сочетания коморбидностей, что обосновывает необходимость патофизиологического подхода к выбору фармакотерапии. Учитывая, что основная часть сопутствующих ССЗ имеет атеросклеротическую природу, важную роль в лечении АГ должно играть комбинированное антигипертензивное и гиполипидемическое воздействие, что успешно реализовано в изучаемой ФК ЛАР. При условии подбора оптимального дозирования применение ФК ЛАР позволило эффективно контролировать АД и уровень ОХС у большинства больных в исследовании при низкой частоте нежелательных явлений и высокой приверженности лечению.

Отношения и Деятельность: Помощь в проведении исследования оказана компанией Гедеон Рихтер, что не оказало влияния на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Funding: The study was performed with the financial support of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

References / Литература

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Kobalava ZH, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
3. Myasnikov A.L. Hypertension and atherosclerosis. Moscow: Medicine; 1965 (In Russ.) [Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Москва: Медицина, 1965].
4. Zadionchenko VS, Shekhyan GG, Timofeeva NYu, Yalymov AA. Results of clinical trials of the drug Equator® in the treatment of arterial hypertension. *Russian Medical Journal*. 2012;20(11):554-58 (In Russ.) [Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю., Ялымов А.А. Результаты клинических исследований препарата Экватор® в лечении артериальной гипертензии. *Русский Медицинский Журнал*. 2012;20(11):554-58].
5. Galeeva ZM, Galyavich AS. Fixed combination of lisinopril with amlodipine in combination with rosuvastatin in patients with hypertension and coronary heart disease. *Ter Arkhiv*. 2014;86(9):71-6 (In Russ.) [Галеева З.М., Галевич А.С. Фиксированная комбинация лизиноприла с амлодипином в сочетании с розувастатином у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический Архив*. 2014;86(9):71-6].
6. Karpov YuA. TRIUMVIRATE study: reducing the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension using a three-component combination of antihypertensive and lipid-lowering drugs. *Kardiologiya*. 2015;55(9):10-5 (In Russ.) [Карпов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология*. 2015;55(9):10-5]. DOI:10.18565/cardio.2015.9.10-15.
7. Könyi A, Sárszegi Z, Hild G, Gaszner B. Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol-lowering therapy in high-/very high-risk patients. *J Comp Eff Res*. 2016;5(4):355-64. DOI:10.2217/ce-2016-0003.
8. Blankova ZN, Aslanyan NS. The effect of combination therapy on the state of the vascular wall in patients with high cardiovascular risk. *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):51-5 (In Russ.) [Бланкова З.Н., Асланян Н.С. Влияние комбинированной терапии на состояние сосудистой стенки у больных высокого сердечно-сосудистого риска. *Системные Гипертензии*. 2017;14(2):51-5]. DOI:10.26442/2075-082X_14.2.51-55
9. Savenkov MP, Ivanov SN, Mikhailusova MP, et al. Fixed etiopathogenetic combination of drugs for the treatment of arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(11):12-6 (In Russ.) [Савенков М.П., Иванов С.Н., Михайлусова М.П., и др. Фиксированная этиопатогенетическая комбинация препаратов для лечения артериальной гипертензии. *Медицинский Совет*. 2017;(11):12-6]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-12-16.
10. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyayeva AA, et al. Optimal organoprotection, control of blood pressure and metabolic disorder with the fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin in systemic hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(4):49-55 (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;(4):49-55]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-4-49-55.
11. Savenkov MP, Kirichenko AV, Borshchenskaya MV, et al. Circadian and seasonal efficacy of lisinopril in the treatment of arterial hypertension. *Consilium Medicum*. 2013;15(5):17-20 (In Russ.) [Савенков М.П., Кириченко А.В., Борщевская М.В., и др. Циркадная и сезонная эффективность лизиноприла при лечении артериальной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2013;15(5):17-20].
12. Chazova IE, Blinova NV, Nevzorova VA, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19. *Systemic Hypertension*. 2020;17(3):35-41 (In Russ.) [Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19. *Системные Гипертензии*. 2020;17(3):35-41]. DOI:10.26442/2075082X.2020.3.200362.

About the Authors/Информация об авторах

Савенков Михаил Петрович [Mihail P. Savenkov]

eLibrary SPIN 6315-5111, ORCID 0000-0001-7937-053

Иванов Сергей Николаевич [Sergey N. Ivanov]

ORCID 0000-0001-6700-0214

Борщевская Марина Владимировна [Marina V. Borshchenskaya]

ORCID 0000-0002-2058-2349

Окунева Ирина Николаевна [Irina N. Okuneva]

ORCID 0000-0002-2734-6461

Иванова Светлана Викторовна [Svetlana V. Ivanova]

ORCID 0000-0003-0070-3163

Савенкова Анна Михайловна [Anna M. Savenkova]

ORCID 0000-0003-4177-9375