

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение липопротеина (а) как дополнительный фактор недостижения целевых уровней артериального давления и оптимальных значений показателей липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом

Веденская С. С.* , Смоленская О. Г.

Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Цель. Установить частоту достижения целевых уровней артериального давления (АД) и показателей липидного спектра (ЛС) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклеротическим поражением (МФАП) при нормальном и повышенном уровне липопротеина (а) Лп(а) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В исследование включены 110 больных АГ и МФАП, медиана возраста 59,0 (51,0; 64,3) лет. В зависимости от уровня Лп(а) пациенты были распределены на 2 группы: группа 1 – 72 пациента (65,5%), уровень Лп(а) составил ≤ 50 мг/дл (13,2 (3,7; 21,1)), группа 2 – 38 пациентов (34,5%) уровень Лп(а) был > 50 мг/дл (89,5 (62,5; 110,0)). Диагноз МФАП включал в себя поражение двух и более артериальных бассейнов по данным ультразвукового дуплексного сканирования артерий каротидного бассейна, брюшной аорты и артерий нижних конечностей. Пациенты обеих групп получали антигипертензивную, липидснижающую терапию и антиагрегантную терапию.

Результаты. У пациентов групп 1 и 2 уровни АД и частота использования антигипертензивной терапии были сопоставимы. В обеих группах большинство пациентов применяли свободную комбинацию антигипертензивных препаратов, фиксированную комбинацию использовали только треть больных. В большинстве случаев пациенты обеих групп не достигали целевых уровней АД (63,9% – группа 1, 55,3% – группа 2), несмотря на то, что средние цифры АД были относительно невысокими (132;83 мм рт.ст. в каждой группе). Контроль ЛС был также неудовлетворительным в обеих группах независимо от уровня Лп(а). Однако, все показатели ЛС были значимо хуже в группе 2, несмотря на сопоставимую гиполипидемическую терапию, которая чаще включала монотерапию статинами. Комбинированная терапия гиполипидемическими препаратами использовалась у пациентов 1 и 2 группы только в 20,8% и 10,5%, соответственно. Показатели субклинического воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок и интерлейкин-6) не различались между группами и не выходили за пределы референсных значений.

Заключение. Повышенный уровень Лп(а) у пациентов с МФАП может сопровождаться нарушениями ЛС и повышением АД. В связи с отсутствием эффективной Лп(а) снижающей терапии профилактика сердечно-сосудистых событий у таких пациентов должна быть сосредоточена на достижении целевых уровней ЛС и АД. Использование фиксированных комбинаций, включающих антигипертензивные и гиполипидемические препараты, может приводить к улучшению приверженности терапии, повышению контроля АД и ЛС.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, артериальная гипертензия, липиды, липопротеин (а), факторы риска, антигипертензивная терапия, гиполипидемическая терапия, фиксированная комбинация.



Для цитирования: Веденская С. С., Смоленская О. Г. Повышение липопротеина (а) как дополнительный фактор недостижения целевых уровней артериального давления и оптимальных значений показателей липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):426-432. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3081. EDN ZOMCRH

Increased lipoprotein (a) as an additional factor in the failure to achieve target blood pressure levels and lipid spectrum optimal parameters in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis

Vedenskaya S. S.* , Smolenskaya O. G.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Aim. To establish the frequency of achieving target of blood pressure (BP) levels and lipid spectrum parameters (LS) in patients with arterial hypertension (AH) and multifocal atherosclerotic lesion (MFAL) with normal and elevated levels of lipoprotein (a) (Lp(a)) in real clinical practice.

Material and methods. The study included 110 patients with AH and MFAL, median age was 59.0 (51.0; 64.3) years. Depending on the level of Lp(a), all patients were divided into 2 groups: group 1 – 72 patients (65.5%), Lp(a) level was ≤ 50 mg/dl (13.2 (3.7; 21.1)), group 2 – 38 patients (34.5%) Lp(a) level was > 50 mg/dl (89.5 (62.5; 110.0)). The diagnosis of MFAL included damage to two or more arterial basins according to carotid artery, abdominal aorta and lower extremities arteries duplex scan. Patients of both groups received antihypertensive, lipid-lowering, and antiplatelet therapy.

Results. Patients in groups 1 and 2 showed similar blood pressure levels and frequency of antihypertensive therapy use. In both groups, the majority of patients were on a free combination of antihypertensive drugs, only a third of patients used a fixed combination. In most cases, patients of both groups did not reach the target blood pressure levels (63.9% – group 1, 55.3% – group 2), despite the fact that the average blood pressure figures were relatively low (132;83 mmHg in each group). Drug control was also unsatisfactory in both groups, regardless of the level of Lp(a). However, all drug indicators were significantly worse in group 2, despite comparable lipid-lowering therapy, which more often included statin monotherapy. Combination therapy with lipid-lowering drugs was used in patients of groups 1 and 2 only in 20.8% and 10.5%, respectively. Parameters of low-grade inflammation high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 did not differ between the groups and did not exceed the reference values.

Conclusion. An increased level of Lp(a) may be accompanied by drug disorders and increased BP in patients with MFAL. Due to the lack of effective Lp(a) reducing therapy, the prevention of cardiovascular events in such patients should focus on BP and lipid spectrum correction. The use of fixed combinations, including antihypertensive and lipid-lowering drugs, can lead to improved adherence to therapy, increased BP and LS control.

Keywords: multifocal atherosclerosis, arterial hypertension, lipids, lipoprotein (a), risk factors, antihypertensive therapy, lipid-lowering therapy, fixed combination.

For citation: Vedenskaya S.S., Smolenskaya O.G. Increased lipoprotein (a) as an additional factor in the failure to achieve target blood pressure levels and lipid spectrum optimal parameters in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):426-432. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3081. EDN ZOMCRH

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ssveden@yandex.ru

Received/Поступила: 12.07.2024

Review received/Рецензия получена: 25.07.2024

Accepted/Принята в печать: 23.09.2024

Введение

Мультифокальный атеросклероз, определяемый как поражение артерий двух и более бассейнов, встречается по данным разных авторов у 30-70% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у 15-30% пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий [1, 2]. Такие факторы риска, как курение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и сахарный диабет тесно связаны с мультифокальным атеросклеротическим поражением (МФАП) [3]. У пациентов с МФАП описаны и другие маркеры неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в частности повышение липопротеин(а) (Лп(а)). Установлено, что Лп(а) обладает провоспалительным, проатерогенным, протромботическим и антифибринолитическим потенциалом и способствует прогрессированию атеросклероза [4]. Недавний анализ данных UK Biobank определил, что Лп(а) примерно в 6 раз более атерогенен, чем холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), в расчете на одну частицу [5]. По данным некоторых авторов была установлена связь между уровнем Лп(а) и ухудшением течения МФАП [6]. Повышенные концентрации Лп(а) в плазме связаны с высоким риском атеросклероза коронарных, сонных и бедренных артерий [7]. В ряде работ отмечена связь между АГ и Лп(а): у 30% пациентов с АГ наблюдаются повышенные уровни Лп(а) [8]. Одним из механизмов повышения артериального давления (АД) при высокой концентрации Лп(а) является жесткость сосудистой стенки. Избыток Лп(а) приводит к повышенной экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками, таких как Е-селектин, [9] и индуцирует выработку интерлейкина-6 в моноцитах, что в свою очередь увеличивает жесткость сосудистой стенки [10]. Лп(а) через такие механизмы, как дислипидемия и воспаление, приводит к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений [11].

Существует линейная взаимосвязь риска неблагоприятных исходов с увеличением уровня Лп(а), который становится клинически значимым выше

50 мг/дл [12]. Некоторые исследования показали, что ассоциация между повышенным уровнем Лп(а) и риском сердечно-сосудистых осложнений сохранялась даже у пациентов, достигших целевых уровней ХС-ЛНП [13]. Эти исследования подтверждают гипотезу о том, что генетически обусловленное повышение уровня Лп(а) играет ключевую роль в определении "остаточного сердечно-сосудистого риска". В то же время в других работах было установлено, что риск рецидива инсульта, связанный с высоким уровнем Лп(а), снижается при контролируемых показателях липидного спектра (ЛС) [14]. Ввиду того, что добиться значительного снижения Лп(а) в настоящее время путем медикаментозного воздействия практически невозможно, контроль традиционных факторов риска (дислипидемия, АГ) у пациентов с МФАП, особенно с повышенным уровнем Лп(а), представляет одно из важнейших направлений для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования — определить частоту достижения целевых уровней артериального АД и показателей ЛС у пациентов с АГ и МФАП при нормальном и повышенном уровне Лп(а) в реальной клинической практике.

Материал и методы

Проведено исследование случай-контроль. Скрининг для выявления МФАП проведен 572 пациентам в возрасте 40-70 лет, имеющих контролируруемую АГ. В результате сформирована группа пациентов (n=210), у которых было подтверждено МФАП. Из них в исследование включены 110 пациентов с АГ I-II стадии (медиана возраста 59,0 (51,0; 64,3) лет). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом УГМУ (протокол от 19.11.2021 № 10).

Критерии невключения в исследование: пациенты с симптомным атеросклеротическим заболеванием (ишемическая болезнь сердца и/или заболевания

Таблица 1. Дозы антигипертензивных и гиполипидемических препаратов

Препарат	Группа 1 (n=72)	Группа 2 (n=38)
Эналаприл, мг	11 (6,25;17,5)	12,5 (10;17,5)
Периндоприл, мг	8 (5;10)	6 (2,5;10)
Лозартан, мг	63 (25;100)	58 (50;100)
Амлодипин, мг	7 (5;10)	8 (3,75;10)
Лерканидипин, мг	13 (10;17,5)	13 (10;17,5)
Индапамид, мг	2 (1,5;2,5)	2 (1,5;2,5)
Бисопролол, мг	4 (2,5;5)	4 (2,5;5)
Метопролол, мг	28 (15,6;43,8)	31 (25;43,8)
Розувастатин, мг	10 (10;10)	12 (6,25;10)
Аторвастатин, мг	19 (10;20)	19 (10;20)
Питавастатин, мг	2 (2;2)	2 (2;2)

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), мг – миллиграмм

сосудов нижних конечностей), наличие сахарного диабета, фибрилляции предсердий, геморрагического и ишемического инсульта в анамнезе. Также не включали пациентов с другими тяжелыми и декомпенсированными заболеваниями сердца, печени и почек, тяжелым и декомпенсированным течением эндокринных заболеваний, аутоиммунными заболеваниями, психическими заболеваниями, соматическими заболеваниями в острой стадии. Диагноз АГ устанавливали согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО, 2020), если офисное систолическое АД было ≥ 140 мм рт.ст. и/или офисное диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст., или пациент принимал антигипертензивную терапию [15]. В качестве критериев эффективности антигипертензивной терапии выступала динамика офисного АД. Лечение считали эффективным, если по данным офисных измерений пациенты достигали целевых цифр АД (130/80 мм рт.ст. и ниже) [15]. Диагноз МФАП включал в себя поражение двух и более артериальных бассейнов по данным ультразвукового дуплексного сканирования артерий каротидного бассейна, брюшной аорты и артерий нижних конечностей [16]. В исследование включались пациенты с МФАП с гемодинамически незначимыми стенозами (25-49%). Факт наличия дислипидемии регистрировали на основании клинических рекомендаций РКО (2023) [17]. Анализ ЛС включал определение общего холестерина (ОХС), ХС-ЛНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) и триглицеридов. Для пациентов, включенных в исследование и соответствующих категории высокого риска [17], применяли целевой уровень ХС-ЛНП $< 1,8$ ммоль/л. Уровень Лп(а) определяли иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматизированной модульной платформы Roche Cobas 8000 с биохимическим модулем с702, Roche Diagnostics, Швейцария (аналитическая чувствительность тест-системы: 0,83 мг/дл).

В зависимости от уровня Лп(а) все пациенты были распределены на 2 группы: у 72 пациентов (65,5%) уровень Лп(а) составил ≤ 50 мг/дл (группа 1), у 38

пациентов (34,5%) Лп(а) был выше 50 мг/дл (группа 2). Пациенты обеих групп получали антигипертензивную терапию (блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: эналаприл – 10-20 мг, периндоприл – 2,5-10 мг, лозартан – 25-100 мг), дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов: амлодипин – 5-10 мг, лерканидипин – 10-20 мг), тиазидоподобные диуретики: индапамид – 0,625-2,5 мг, бета-блокаторы: бисопролол – 2,5-10 мг, метопролол – 12,5-50 мг) как в монотерапии, так и в комбинации. В качестве липидснижающей терапии у пациентов обеих групп использовалась терапия статинами: высокоинтенсивная (розувастатин 20-40 мг, аторвастатин 40-80 мг) и умеренной интенсивности (розувастатин 5-10 мг, аторвастатин 10-20 мг, питавастатин 2-4 мг) в монотерапии и комбинации гиполипидемических препаратов с эзетимибом 10 мг. Медианы доз препаратов у пациентов группы 1 и 2 представлены в табл. 1.

Статистический анализ полученных результатов был проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.0.1.0 версии. Данные после проверки на нормальность распределения представлены как медиана (Ме) и межквартильный диапазон (25%;75%). Для парного сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных и Хи-квадрат Пирсона для качественных переменных. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Для всех 110 пациентов медианный уровень Лп(а) составил 22,3 (4,8;64,1) мг/дл, в диапазоне от 0,9 до 145,8 мг/дл. Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2. Группы больных по основным клиническим характеристикам значимо не различались.

Проведена сравнительная оценка показателей АД и принимаемой антигипертензивной терапии в зависимости от уровня Лп(а) у пациентов с МФАП

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n=72)	Группа 2 (n=38)	P
Возраст (лет)	58 (51;64,8)	57,4 (51,8;64,3)	0,76
Пол (м/ж, n (%))	18 (25)/54 (75)	10 (26,3)/28 (73,7)	0,88
Курение, n (%)	14 (19,4)	7 (18,4)	0,89
ИМТ (кг/м ²)	28,8 (24,9;31,9)	28,9 (25,9;31,9)	0,89
ЧСС, уд./мин.	71,1 (68;76)	73,6 (68;79,3)	0,14

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%). ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 3. Показатели АД и антигипертензивная терапия

Параметр	Группа 1 (n=72)	Группа 2 (n=38)	P
Длительность АГ (годы)	12,7 (5;17,8)	10,5 (3;12,8)	0,28
Достижение целевого АД, n (%)	26 (36,1)	17 (44,7)	0,38
Систолическое АД, мм рт.ст.	132 (120;140)	132 (120;140)	0,84
Диастолическое АД, мм рт.ст.	83 (80;90)	83 (75;90)	0,99

Антигипертензивная терапия

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, n (%)	64 (88,9)	38 (100)	0,03
Антагонисты кальция, n (%)	23 (31,9)	9 (23,7)	0,36
Диуретики, n (%)	37 (51,4)	21 (55,3)	0,69
Бета-блокаторы, n (%)	20 (27,8)	17 (44,7)	0,07
Монотерапия, n (%)	21 (29,2)	7 (18,4)	0,22
Свободная комбинация антигипертензивных препаратов, n (%)	29 (40,3)	21 (55,3)	0,13
Фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов, n (%)	22 (30,6)	11 (28,9)	0,86

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%). АД – артериальное давление.

Таблица 4. Показатели липидного спектра и гиполипидемическая терапия

Параметр	Группа 1 (n=72)	Группа 2 (n=38)	P
ОХС, ммоль/л	5,3 (4,3;5,9)	6,1 (5,4;7)	<0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2 (2,4;4)	4,1 (3,4;4,8)	<0,01
ХС ЛВП, ммоль/л	1,6 (1,3;1,9)	1,4 (1,2;1,7)	<0,01
ТГ, ммоль/л	1,5 (0,9;1,6)	1,6 (1,1;1,9)	0,34
Лп(а), мг/дл	13,2 (3,7;21,1)	89,5 (62,5;110)	0,01
Контроль целевого уровня ХС-ЛНП, n (%)	13 (18,1)	2 (5,3)	0,06

Гиполипидемическая терапия

Монотерапия статинами, n (%)	57 (79,2)	34 (89,5)	0,17
Комбинация статин+эзетимиб, n (%)	15 (20,8)	4 (10,5)	0,17
Высокоинтенсивная терапия статинами, n (%)	5 (6,9)	3 (7,9)	0,86

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%). Лп(а) – липопротеин (а), ОХС – общий холестерин, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды

(табл. 3). Не обнаружено значимых различий между группами относительно длительности АГ и достижения целевых уровней АД. Как в группе 1, так и в группе 2 значительная часть пациентов не достигла целевых уровней АД несмотря на то, что средние цифры АД были относительно невысокими. Пациенты получали лечение блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), диуретиками, бета-блокаторами и антагонистами кальциевых каналов (АК) с одинаковой частотой за исключением блокаторов РААС, которые чаще принимали пациенты группы 2. В обеих группах большинство пациентов находились на свободной комбинации антигипертензивных препаратов, фиксированную комбинацию использовали только треть больных. Заслуживает

внимания достаточно большая доля пациентов группы 1 и 2 на монотерапии (29,2% и 18,4%, соответственно), несмотря на то, что все пациенты с МФАП относятся к категории высокого риска.

Особенности липидного спектра у пациентов с МФАП в зависимости от уровня Лп(а) представлены в табл. 4. Среднее значение Лп(а) составило 13,2 (3,7;21,1) мг/дл и 89,5 (62,5;110) мг/дл для пациентов группы 1 и 2, соответственно ($p < 0,001$). Уровни ОХС, ХС-ЛНП в группе 2 были значительно выше, а ХС-ЛВП значительно ниже в сравнении с пациентами группы 1 ($p < 0,001$). Не было выявлено существенной статистической разницы в уровнях триглицеридов ($p = 0,34$) между группами. Большинство пациентов не достигали целевых уров-

ней ХС-ЛНП, однако в группе 2 таких пациентов было больше. Монотерапия статинами преобладала в обеих группах, а частота высокоинтенсивной терапии статинами не превышала 8%. Одновременно целевых уровней АД и ХС-ЛНП достигли только 10 пациентов (11%).

При анализе уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) не выявлено разницы между группами (3,03 (0,98;4,2)) мг/л и (3,26 (1,7;4,7)) мг/л соответственно ($p=0,58$). Наблюдалась статистически незначимая тенденция к более высокому уровню интерлейкина-6 у пациентов группы 2 (10 (1,5;8,9)) пг/мл и (17,7 (1,7;32,9)) пг/мл, соответственно ($p=0,08$).

Обсуждение

Контроль факторов риска у пациентов с МФАП остается крайне неудовлетворительным. Так, в исследовании G. Escudero-Sánchez и соавт. [18] только 15% пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием достигали оптимального контроля всех основных факторов риска (АГ, глюкоза, липиды, курение). В представленном исследовании целевых уровней ЛС и АД одновременно достигли только 10 человек (11%). Хорошо известно, что Лп(а) является независимым фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца [19] и инсульт [20]. Однако взаимосвязь Лп(а) с отдельными факторами риска остается неоднозначной. Некоторые авторы наблюдали одновременное увеличение Лп(а) и повышенный уровень АД [21]. В настоящем исследовании не выявлено различий уровня АД у пациентов групп 1 и 2, что согласуется с другими работами, в которых также не были обнаружены взаимосвязи между уровнем Лп(а) и АД [22]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что большинство пациентов обеих групп не достигали целевого уровня АД, несмотря на прием двух- и трехкомпонентной схемы терапии, что согласуется с результатами других исследователей [23]. Плохой контроль АД в сочетании с повышенным уровнем Лп(а) может приводить к более высокому риску сердечно-сосудистых осложнений, поэтому таким пациентам особенно необходима интенсификация антигипертензивной терапии. В реальной клинической практике в качестве терапевтической стратегии у исследуемых пациентов чаще использовалась свободная комбинация антигипертензивных препаратов. Что касается отдельных классов препаратов, диуретики занимали второе место по частоте назначения после блокаторов РААС, хотя с точки зрения патогенетических взаимодействий у пациентов с МФАП и АГ более предпочтительны блокаторы кальциевых каналов [24].

У пациентов с уровнем Лп(а) >50 мг/дл, получающих гиполипидемическую терапию, наблюда-

ются более выраженные изменения в ЛС по сравнению с группой 1, что соответствует другим исследованиям. Так, у пациентов с ИБС, повышенные уровни Лп(а) также препятствовали достижению целевых показателей ХС-ЛНП [25]. В одной работе было продемонстрировано, что риск, связанный с повышенным уровнем Лп(а), снижается у пациентов с уровнем ХС-ЛНП <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) [26]. Однако другие авторы считают, что повышенный уровень Лп(а) увеличивает риск повторных сердечно-сосудистых событий, несмотря на оптимальное снижение ХС-ЛНП при терапии статинами [27]. Частота достижения целевого уровня ХС-ЛНП у пациентов группы 1 и 2 составила 18,1% и 5,3%, соответственно. Другие исследователи также показали неудовлетворительный контроль липидных параметров в сочетании с повышенным уровнем Лп(а), в частности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией [28]. В представленном исследовании монотерапия статинами была самой частой у пациентов обеих групп, среди препаратов наиболее распространенным был розувастатин (58,2%), при этом комбинации гиполипидемических препаратов (20,8% и 10,5% у пациентов группы 1 и 2, соответственно) и высокоинтенсивная терапия статинами (6,9% и 7,9% у пациентов группы 1 и 2 соответственно) применялись крайне редко, что соответствует данным М. В. Ежова и соавт. [29]. Таким образом, в реальной клинической практике достижение целевых уровней АД и ХС-ЛНП у пациентов с АГ и МФАП остается малоуспешным. Вероятно, ненастойчивое лечение гиперлипидемии привело к тому, что показатели ЛС в группе 2 были хуже, т.е. генетически обусловленное повышение Лп(а) может сочетаться с неудовлетворительными результатами гиполипидемической терапии, которая у этих пациентов должна быть более интенсивной по сравнению с группой 1. Уровень вЧСРБ и интерлейкина-6 в нашем исследовании не различался между группами, что согласуется с данными других авторов [30].

Таким образом, среди пациентов с АГ и МФАП, которые относятся к категории высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, могут быть пациенты с повышенным уровнем Лп(а), представляющие особую группу риска неблагоприятных событий. Безусловно, учитывая тот факт, что Лп(а) играет существенную роль в развитии сердечно-сосудистых событий как самостоятельно, так и "через призму" традиционных факторов риска, и в настоящее время в арсенале препаратов для лечения и профилактики атеросклероза не имеется специфических лекарственных средств, направленных на снижение уровня Лп(а), необходима тщательная коррекция общепринятых факторов риска. Новые препараты, такие как РНК-таргетная терапия, уже находятся на завершающих стадиях клинических исследований [31]. В ожидании результатов этих исследований те-

рапевтическая стратегия у пациентов с высоким уровнем Лп(а) должна быть сосредоточена на снижении сердечно-сосудистого риска за счет контроля уровней ХС-ЛНП и показателей АД. В представленном исследовании целевые цифры АД были достигнуты только у 36,1-44,7% пациентов, большинство из которых находились на свободной комбинации препаратов. Однако, согласно действующим клиническим рекомендациям, пациентам высокого риска рекомендована комбинация лекарственных препаратов, предпочтительней в одной таблетке с целью лучшего краткосрочного и долгосрочного контроля АД, и улучшения приверженности пациентов. В этой связи особый интерес у данной категории пациентов представляет современная комбинация АК (амлодипина) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприла). Лизиноприл снижает АД, периферическое сосудистое сопротивление, а также преднагрузку и постнагрузку без изменения ЧСС [32]. Амлодипин обладает длительным антигипертензивным действием, является метаболически нейтральным, демонстрирует антиатеросклеротический эффект [33]. Хорошая безопасность и переносимость, а также выраженный антигипертензивный эффект компонентов фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл может повысить качество лечения больных с АГ и МФАП и увеличить приверженность пациентов терапии. В проведенном исследовании низкая частота достижения целевых уровней ХС-ЛНП в обеих группах могла быть связана не только с применением недостаточной дозы статина, но и с несоблюдением режима приема препарата. В этом аспекте добавление гиполипидемического препарата к антигипертензивной терапии в одной таблетке может позволить улучшить приверженность лечению и показатели липидного спектра больных. Препарат Эквамер® (Гедеон Рихтер, Венгрия) представляет собой комбинацию амлодипин+лизиноприл+розувастатин. В исследовании С.В. Недогоды и соавт. использование Эквамера® привело к достижению целевого уровня АД у 7 из 10 пациентов, а снижение уровня ОХС и ХС-ЛНП составило 29,4% и 38,1%, соответственно [34]. Кроме того, отмечено положительное влияние комбинации на углеводный обмен и уровень адипокинов. В исследовании "ФЕНОТИП-АГ", в котором принимали участие пациенты высокого и очень высокого риска, Эквамер® эффективно контролировал АД и улучшал показатели липидного обмена [35]. Низкая частота побочных эффектов и хорошая переносимость лечения сопровождалась высокой приверженностью пациентов лечению. Перевод больных со свободной комбинации на терапию Эквамер® в исследовании "АлРОЗА" позволил снизить сердечно-сосудистый риск за счет нормализации АД и ЛС у пациентов

с дислипидемией и умеренным субклиническим атеросклеротическим поражением [36]. Показано, что приверженность антигипертензивным препаратам выше, чем гиполипидемическим, поскольку пациенты не ощущают эффект от приема статинов [37]. В связи с этим сочетание в одной таблетке антигипертензивных препаратов со статинами (Эквамер®) у большинства пациентов с МФАП и неконтролируемыми факторами риска представляется рациональным. Наличие в составе капсулы 20 мг розувастатина позволяет использовать препарат в режиме высокоинтенсивной терапии статином. В случае недостижения целевых уровней ХС-ЛНП при приеме дозы розувастатина 20 мг, возможна дальнейшая титрация дозы статина путем отдельного добавления розувастатина к терапии или применение других гиполипидемических препаратов в комбинации.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является ретроспективный характер исследования, что не позволяет исключить влияние неучтенных внешних факторов.

Заключение

В проведенном исследовании представлены больные АГ и МФАП в реальной клинической практике, относящиеся к группе высокого сердечно-сосудистого риска и нуждающиеся в интенсивной медикаментозной терапии, что осуществляется далеко не во всех случаях.

У ряда больных выявляется повышение уровня Лп(а), что сочетается с более частым недостижением целевых показателей ХС-ЛНП и АД. В связи с этим профилактика сердечно-сосудистых осложнений должна быть направлена на коррекцию модифицируемых факторов риска в силу отсутствия эффективных методов лечения Лп(а). Использование фиксированных комбинаций антигипертензивных и гиполипидемических препаратов может приводить к улучшению приверженности терапии, повышению контроля АД и ЛС.

Отношения и Деятельность. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что не оказало влияния на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities. The publication of the article was supported by the Gedeon Richter company, which did not influence the authors' own opinion.

Финансирование. Фармацевтическая компания не финансировала данное исследование.

Funding. The pharmaceutical company did not fund this study.

References / Литература

- Manolis AA, Manolis TA, Manolis AS. Patients with Polyvascular Disease: A Very High-risk Group. *Curr Vasc Pharmacol*. 2022;20(6):475-90. DOI:10.2174/1570161120666220912103321.
- Tannu M, Hess CN, Gutierrez JA, et al. Polyvascular Disease: A Narrative Review of Risk Factors, Clinical Outcomes and Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2024;26(6):505-20. DOI:10.1007/s11886-024-02063-0.
- Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1509-26. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
- Kotani K, Serban MC, Penson P, et al. Evidence-based assessment of lipoprotein(a) as a risk biomarker for cardiovascular diseases — Some answers and still many questions. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(6):370-8. DOI:10.1080/10408363.2016.1188055.
- Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, et al. Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL: An Apolipoprotein B-Based Genetic Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(3):385-95. DOI:10.1016/j.jacc.2023.10.039.
- Klarin D, Lynch J, Aragam K, et al; VA Million Veteran Program. Genome-wide association study of peripheral artery disease in the Million Veteran Program. *Nat Med*. 2019;25(8):1274-9. DOI:10.1038/s41591-019-0492-5.
- Nordstgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016;57(11):1953-75. DOI:10.1194/jlr.R071233.
- Ward NC, Nolde JM, Chan J, et al. Lipoprotein (a) and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(12):44. DOI:10.1007/s11906-021-01161-6.
- Kojima S, Harpel PC, Rifkin DB. Lipoprotein (a) inhibits the generation of transforming growth factor beta: an endogenous inhibitor of smooth muscle cell migration. *J Cell Biol*. 1991;113(6):1439-45. DOI:10.1083/jcb.113.6.1439.
- Buechler C, Ullrich H, Aslanidis C, et al. Lipoprotein (a) downregulates lysosomal acid lipase and induces interleukin-6 in human blood monocytes. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1642(1-2):25-31. DOI:10.1016/s0167-4889(03)00083-1.
- Qi Y, Duan Y, Deng Q, et al. Independent Relationship of Lipoprotein(a) and Carotid Atherosclerosis With Long-Term Risk of Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(9):e033488. DOI:10.1161/JAHA.123.033488.
- Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, et al. Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2019;71(2):99-112. DOI:10.1016/j.ihj.2019.03.004.
- Dong W, Zhong X, Yuan K, et al. Lipoprotein(a) and functional outcome of acute ischemic stroke when discordant with low-density lipoprotein cholesterol. *Postgrad Med J*. 2023;99(1177):1160-6. DOI:10.1093/postmj/qgad070.
- Xu J, Hao X, Zhan R, et al. Effect of Lipoprotein(a) on Stroke Recurrence Attenuates at Low LDL-C (Low-Density Lipoprotein) and Inflammation Levels. *Stroke*. 2022;53(8):2504-11. DOI:10.1161/STROKEAHA.121.034924.
- Kobalava ZhD, 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.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. Editor's Choice — 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(3):305-68. DOI:10.1016/j.ejvs.2017.07.018.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) [Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Escudero-Sánchez G, Rico-Martín S, Sánchez-Bacaicoa C, et al; for FRENA Investigators. Optimal Control of all Modifiable Vascular Risk Factors Among Patients With Atherosclerotic Disease. A Real-Life Study. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(3):101530. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2022.101530.
- Yusuf J, Yadav N, Mukhopadhyay S, et al. Rereview at lipoprotein (A): independent risk factor of coronary artery disease in north Indian population. *Indian Heart J*. 2014;66(3):272-9. DOI:10.1016/j.ihj.2014.03.002.
- Lackova A, Gdovinova Z, Kozarova M, et al. Lipoprotein (a) concentration as a risk factor for ischaemic stroke and its subtypes. *Neurol Neurochir Pol*. 2024;58(3):316-22. DOI:10.5603/pjnns.98343.
- Vazquez-Agra N, Cruces-Sande A, Barbosa-Gouveia S, et al. Assessing the relationship between lipoprotein(a) levels and blood pressure among hypertensive patients beyond conventional measures. An observational study. *Sci Rep*. 2024;14(1):14433. DOI:10.1038/s41598-024-65231-w.
- Sharma A, Xu C, Huang Y, et al. Association between lipoprotein(a) and cardiovascular disease in patients undergoing coronary angiography. *Herz*. 2024. DOI:10.1007/s00059-024-05247-0.
- Schrader B, Shakoor A, Schmidt A, et al. Relationship between Lipoprotein(a) and cardiovascular risk factors—data from 4602 participants of the ELITE study. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1569-75. DOI:10.31083/j.rcm2204162.
- Drapkina OM, Korneeva ON, Mankova NV. Subclinical atherosclerosis: The benefits of calcium antagonists. *Arterial Hypertension*. 2012;18(2):118-25 (In Russ.) [Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Манькова Н.В. Субклинический атеросклероз: перспективы применения антагонистов кальция. Артериальная гипертензия. 2012;18(2):118-25]. DOI:10.18705/1607-419X-2012-18-2-118-125.
- Gómez-Barrado JJ, Gómez-Turégano P, Beltrán Moreno M, et al. Lipoprotein (a) is a predictor of non-achievement of LDL-C goals in patients with chronic heart disease. *Clin Investig Arterioscler*. 2024;S0214-9168(24)00006-8. DOI:10.1016/j.arteri.2024.01.002.
- Verbeek R, Hoogeveen RM, Langsted A, et al. Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low low-density lipoprotein cholesterol levels in a primary prevention setting. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2589-96. DOI:10.1093/eurheartj/ehy334.
- Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(12):2902-8. DOI:10.1161/ATVBAHA.113.302479.
- Schwarz A, Demuth I, Landmesser U, et al. Low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients with clinical evidence of familial hypercholesterolemia and elevated Lp(a). *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):114. DOI:10.1186/s12944-022-01708-9.
- Ezhov MV, Chubykina UV, Dmitriev VA. Difficulties in achieving target levels of low density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases in real clinical practice. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2023;4(53):27-34 (In Russ.) [Ежов М.В., Чубыкина У.В., Дмитриев В.А. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):27-34]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0003.
- Thomas PE, Vedel-Krogh S, Kamstrup PR, Nordstgaard BG. Lipoprotein(a) is linked to atherothrombosis and aortic valve stenosis independent of C-reactive protein. *Eur Heart J*. 2023;44(16):1449-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehad055.
- Banach M. Lipoprotein(a): the enemy that we still don't know how to defeat. *Eur Heart J Open*. 2023;3(4):ead080. DOI:10.1093/ehjopen/ead080.
- Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, et al. Effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK 421 and its lysine analogue on the components of the renin system in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11(5):461-7. DOI:10.1111/j.1365-2125.1981.tb01151.x.
- Syrkin AL, Dobrovolskiy AV. Calcium channel blockers and their role in arterial hypertension and coronary artery disease management. *Consilium Medicum*. 2004;6(5):272-6 (In Russ.) [Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Блокаторы кальциевых каналов и их место в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Consilium Medicum. 2004;6(5):272-6].
- 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. *Russ J Cardiol*. 2018;4(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(4):49-55]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-4-49-55.
- Savenkov MP, Ivanov SN, Borschevskaya MV, et al. 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):528-36. (In Russ.) [Савенков М.П., Иванов С.Н., Борщевская М.В., и др. Эпидемиологическое наблюдательное исследование по оценке коморбидности и эффективности применения фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина у больных с артериальной гипертензией "ФЕНОТИП-АГ". Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(4):528-36]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-14.
- Ageev FT, Blankova ZN, Samsonova NS. The effect of changing of conventional antihypertensive therapy to a triple fixed combination therapy with rosuvastatin in high cardiovascular risk patients. *Kardiologija*. 2018;58(35):46-54 (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Самсонова Н.С. Эффект перевода пациентов с Артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском с обычной гипотензивной терапии на терапию тройной фиксированной комбинацией с РОЗувАстатином: исследование "АлРОЗА". Кардиология. 2018;58(35):46-54]. DOI:10.18087/cardio.2470.
- Blom DJ. Statins: adherence and side-effects. *South African Family Practice* 2011;53(3): 205-15. DOI:10.1080/20786204.2011.10784087.

Сведения об Авторах/About the Authors

Веденская Светлана Сергеевна [Svetlana S. Vedenskaya]
eLibrary SPIN 5248-9958, ORCID 0000-0001-5219-9216

Смоленская Ольга Георгиевна [Olga G. Smolenskaya]
eLibrary SPIN 5443-9382, ORCID 0000-0002-0705-6651