

«Новейшая история» лекарственной терапии больных артериальной гипертонией: только ли антигипертензивная терапия?

С.Р.Гиляревский^{✉1}, М.В.Голшмид¹, И.М.Кузьмина², Г.Ю.Захарова¹, И.И.Синицина¹

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ²ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы. 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

В статье обсуждаются результаты недавно завершившихся рандомизированных и обсервационных исследований, которые могут существенно повлиять на тактику применения антигипертензивных и гиполипидемических средств, а также тактику применения комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы препаратов, влияющих на уровень артериального давления и концентрацию липидов в крови. Приводятся современные данные об оптимальных подходах к применению статинов с целью первичной профилактики. Рассматриваются возможные изменения в целевом, а возможно, и пороговом уровне артериального давления у широкого круга больных артериальной гипертонией. Обсуждается роль нового комбинированного препарата Эквамер, содержащего постоянные дозы амлодипина, лизиноприла и розувастатина, в обеспечении максимального снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, первичная профилактика, комбинированная терапия, лизиноприл, амлодипин, розувастатин.

✉sgilarevsky@rambler.ru

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. и др. «Новейшая история» лекарственной терапии больных артериальной гипертонией: только ли антигипертензивная терапия? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 36–42.

The “Contemporary History” of the drug therapy in patients with arterial hypertension: is antihypertensive therapy only one way of treating?

S.R.Gilarevskii^{✉1}, M.V.Golshmid¹, I.M.Kuzmina², G.Yu.Zakharova¹, I.I.Sinitsina¹

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow. 129090, Russian Federation, Moscow, Bol'shaya Sukharevskaya pl., d. 3

This article discusses the results of the recently concluded randomized and observational studies, which may significantly affect application of antihypertensive and lipid-lowering agents as well as may affect application of combined agents containing constant doses of drugs having an effect on blood pressure and blood lipid concentrations. We showed new data concerning the best approaches to use statins for the purpose of primary prevention. We discussed the possible changes for target arterial pressure and probably for threshold level of arterial pressure in a wide range of patients suffering from arterial hypertension. We discussed the role of new combined drug called Ekvamer, containing constant doses of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin, to reduce the risk of cardiovascular disease complications associated with atherosclerosis.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular diseases, primary prevention, combined therapy, lisinopril, amlodipine, rosuvastatin.

✉sgilarevsky@rambler.ru

For citation: Gilarevskii S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. et al. The “Contemporary History” of the drug therapy in patients with arterial hypertension: is antihypertensive therapy only one way of treating? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 36–42.

Идея создания комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы антигипертензивного средства и статина, не нова. Например, хорошо известен комбинированный препарат, содержащий амлодипин и аторвастатин. Однако очевидно, что приема одного антигипертензивного препарата недостаточно для эффективного снижения артериального давления (АД), а показания к применению аторвастатина с целью первичной профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на сегодняшний день в меньшей степени соответствуют доказательствам, полученным в ходе выполнения крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ). В связи с этим внимание практикующих врачей привлекает возможность применения комбинированного препарата, содержащего в 1 капсуле амлодипин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) лизиноприл и розувастатин. Далее будет предпринята попытка представить данные, которые позволяют предположить, что указанное сочетание в одном препарате таких лекарственных средств в наибольшей степени соответствует современному «контексту» доказательной кардиологии.

Теоретические обоснования сочетанного применения антигипертензивных и гиполипидемических средств у больных артериальной гипертонией

Осложнения ССЗ относятся к основным причинам смерти и инвалидности во многих странах [1]. Между уровнем систолического АД (САД), а также концентрацией холесте-

рина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови и риском развития осложнений ССЗ имеется непрерывная связь, которая определяют около 70% атрибутивного риска развития осложнений ССЗ [2, 3]. Следовательно, одновременное снижение концентрации ХС ЛПНП и АД, по-видимому, может оказывать существенное влияние на снижение риска развития осложнений ССЗ по сравнению с изолированным применением каждого из таких вмешательств. Поскольку большая часть осложнений ССЗ развивается у лиц, имеющих средний риск развития осложнений таких заболеваний и в отсутствие ранее диагностированного ССЗ, тактика снижения концентрации ХС ЛПНП в крови и АД у широкого круга лиц в популяции может быть более эффективной по сравнению с профилактикой только у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ [4]. Такое мнение стало основанием для создания концепции «полипилюли», в соответствии с которой систематическое применение сочетанной терапии у лиц среднего и пожилого возраста в общей популяции может привести к существенному снижению риска развития осложнений ССЗ [5].

Результаты исследования HOPE-3 как источник доказательной информации для определения тактики лечения больных артериальной гипертонией со средним риском развития осложнений ССЗ

Цель международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation 3) [6], проведенного

по факторному протоколу 2×2, состояла в оценке влияния на профилактику развития тяжелых осложнений ССЗ приема умеренных доз мощного статина (в отсутствие наблюдения за концентрацией липидов в крови) по сравнению с плацебо; применения препарата, содержащего постоянные дозы блокатора рецепторов ангиотензина II и диуретика (в отсутствие использования определенных целевых уровней АД) по сравнению с плацебо, а также сочетанного применения обоих типов терапии по сравнению с приемом плацебо к двум препаратам. Медиана продолжительности наблюдения за больными достигала 5,6 года.

В исследование включали мужчин 55 лет или старше и женщин 65 лет или старше, у которых не было ССЗ, но имелся хотя бы один из таких дополнительных факторов риска (кроме возраста), как: отношение окружности талии к окружности бедер более 0,85 у мужчин и более 0,90 у женщин; курение в настоящее время или в недавнем времени (регулярное употребление табака в течение 5 лет); низкая концентрация в крови липопротеинов высокой плотности (менее 1,0 и 1,3 ммоль/л у мужчин и женщин соответственно); нарушение углеводного обмена (повышение уровня глюкозы в крови натощак, нарушенная толерантность к глюкозе или неосложненный сахарный диабет – СД, компенсируемый только диетотерапией); начальные стадии дисфункции почек (микроальбуминурия или рассчитанная скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела или повышение концентрации креатинина в крови выше 124 мкмоль/л, но в отсутствие протеинурии или уровня АД > 130/80 мм рт. ст.); наличие в семейном анамнезе указаний на преждевременное развитие коронарной болезни сердца (т.е. у мужчин и женщин моложе 55 и 65 лет соответственно). Кроме того, в исследование включали женщин 60 лет или старше, у которых было не менее 2 из таких факторов риска.

В исследование не включали лиц с установленным диагнозом ССЗ, а также при наличии определенных показаний или противопоказаний к приему статинов, блокаторов рецепторов ангиотензина II, ИАПФ или тиазидных диуретиков. Для включения в исследование не требовалось наличие определенной концентрации липидов в крови или уровня АД.

При наличии критериев включения больные включались во вводную фазу, в ходе выполнения которой в течение 4 нед участники принимали оба активных исследуемых препарата (гиполипидемический или антигипертензивный) с использованием простого слепого метода. При переносимости такого режима приема исследуемых препаратов и в отсутствие развития неприемлемых побочных эффектов больных распределяли в группу приема препарата, содержащего постоянные дозы кандесартана (16 мг/сут) и гидрохлоротиазида – ГХТ (12,5 мг/сут) или плацебо, а также приема розувастатина (10 мг/сут) или плацебо. Участники посещали исследовательский центр через 6 нед и 6 мес после рандомизации, а далее каждые 6 мес участники получали индивидуальные структурированные рекомендации по изменению образа жизни в зависимости от установленных потребностей в таком изменении.

Эффективность вмешательства оценивали с помощью основных показателей:

- 1) комбинированный показатель смертности от осложненной ССЗ, частота развития несмертельного инфаркта миокарда или несмертельного инсульта;
- 2) комбинированный показатель частоты развития исходов, включенных в первый комбинированный показатель, и таких исходов, как остановка кровообращения с успешной реанимацией, сердечная недостаточность или реваскуляризация.

Кроме того, оценивали дополнительный показатель частоты развития неблагоприятных исходов, включенных во

второй комбинированный показатель, и частоты развития стенокардии с подтвержденной ишемией миокарда.

В целом в исследование были включены 12 705 участников, которые в течение вводного периода соблюдали предписанный режим терапии в отсутствие неприемлемых побочных эффектов. В группу приема кандесартана–ГХТ в сочетании с розувастатином (группа комбинированной терапии – КТ), группу сочетанного приема розувастатина и плацебо, группу приема кандесартана–ГХТ в сочетании с плацебо (группа кандесартана–ГХТ) и группу приема плацебо к двум препаратам (группа плацебо) были включены 3180, 3181, 3176 и 3168 участников соответственно. Средний возраст участников составлял 65,7 года; 46,2% женщины. При включении в исследование средний уровень САД достигал 138,1 мм рт. ст., а средний уровень ХС ЛПНП – 3,3 ммоль/л.

В целом в ходе выполнения исследования в группе КТ по сравнению с группой плацебо средний уровень САД и диастолического АД был ниже на 6,2 и 3,2 мм рт. ст. соответственно, а средняя концентрация ХС ЛПНП ниже на 0,87 ммоль/л ($p < 0,001$ для всех сравнений).

В группе КТ и группе плацебо неблагоприятные исходы, включенные в первый комбинированный показатель, развились у 3,6 и 5% участников соответственно (отношение риска – ОР 0,71, 95% доверительный интервал – ДИ 0,56–0,90; $p=0,005$; снижение относительного риска – СОР 29%; снижение абсолютного риска – САР 1,4%). Неблагоприятные исходы, включенные во второй комбинированный показатель, в группе КТ и группе плацебо развились у 4,3 и 5,9% участников соответственно (ОР 0,72, 95% ДИ 0,57–0,89; $p=0,003$; СОР 28%; САР 1,6%). Кроме того, между группой КТ и группой плацебо отмечались статистически значимые различия по частоте развития неблагоприятных исходов, включенных в дополнительный показатель: такие исходы развились у 4,6 и 6,5% участников соответственно (ОР 0,71, 95% ДИ 0,57–0,87; $p=0,001$), а также по частоте развития инсульта, который развился у 1 и 1,7% участников соответственно (ОР 0,56, 95% ДИ 0,36–0,87; $p=0,009$).

Результаты вторичного анализа первого основного комбинированного показателя свидетельствовали о более низком ОР (т.е. о более высокой эффективности) в подгруппе больных с САД, соответствующим верхнему терцилю – более 143,5 мм рт. ст. (ОР 0,59, 95% ДИ 0,40–0,85) по сравнению с участниками, у которых уровень САД соответствовал двум нижним терцилям (ОР 0,82, 95% ДИ 0,59–1,12), несмотря на то, что p для взаимодействия 0,19 формально не достигало уровня статистической значимости. Не было отмечено статистически значимой гетерогенности эффекта комбинированной терапии в подгруппах больных в зависимости от возраста, пола, расовой или этнической принадлежности.

Результаты анализа данных об участниках исследования HORIZON-3 в целом свидетельствовали о тенденции к менее высокому риску развития неблагоприятных исходов, включенных в первый основной комбинированный показатель при использовании розувастатина в сочетании с плацебо по сравнению с применением кандесартана–ГХТ в сочетании с плацебо: такие исходы развились у 3,8 и 4,6% участников соответственно (ОР 0,82, 95% ДИ 0,65–1,05; $p=0,11$).

Частота развития слабости или болей в мышцах была выше в группе КТ по сравнению с группой плацебо. Частота развития таких симптомов была сходной в группе КТ и группе сочетанного приема розувастатина с плацебо, а частота развития головокружения, чувства дурноты или артериальной гипотонии была сходной в группе КТ и группе сочетанного приема кандесартана–ГХТ в сочетании с плацебо. Не отмечено статистически значимых различий между группой КТ и группой плацебо по частоте стойкого прекращения приема исследуемых препаратов по любой

причине (26,3 и 28,8% участников соответственно), а также по частоте развития тяжелых побочных эффектов.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что сочетанный прием розувастатина (10 мг/сут), кандесартана (16 мг/сут) и ГХТ (12,5 мг/сут) сопровождался статистически значимо менее высокой частотой развития осложнений ССЗ по сравнению с сочетанным приемом плацебо к таким препаратам у лиц со средним риском развития осложнений таких заболеваний, у которых при включении в исследование не было ССЗ. Причем в целом у лиц с любым исходным уровнем АД прием розувастатина по 10 мг/сут был высокоэффективен для снижения риска развития осложнений ССЗ, в то время как прием антигипертензивных препаратов был эффективен только в подгруппе лиц, у которых исходный уровень САД соответствовал критериям артериальной гипертонии (АГ).

Влияние результатов исследования HOPE-3 на тактику выбора лекарственной терапии у широкого круга больных артериальной гипертонией

Результаты исследования HOPE-3, включавшего лиц без ССЗ, у которых был средний риск развития осложнений ССЗ, а также средний уровень липидов в крови и АД, свидетельствовали о том, что сочетанный прием розувастатина (10 мг/сут) и двух антигипертензивных препаратов при продолжительности периода наблюдения 5,6 года сопровождается статистически значимым снижением риска развития осложнений ССЗ, включенных в первый основной комбинированный показатель, по сравнению с приемом плацебо к активным исследуемым препаратам (СОР 29%; САР 1,4%).

Снижение концентрации ХС ЛПНП в ходе выполнения исследования достигало примерно 0,87 ммоль/л (что примерно соответствовало предполагаемому снижению примерно на 1 ммоль/л), а снижение САД составляло 6,2 мм рт. ст. Использование более интенсивных режимов терапии, вероятно, позволило бы достичь более выраженного снижения уровня ХС ЛПНП в крови и САД, а также более выраженного снижения риска развития осложнений ССЗ [7], но безопасность такого подхода у лиц со средним риском развития неблагоприятных исходов пока не установлена.

Авторы исследования выполнили вторичный анализ в подгруппах участников, у которых исходный уровень САД соответствовал верхнему терцилю (более 143,5 мм рт. ст.), по сравнению с участниками, у которых САД соответствовало двум нижним терцилям. Результаты такого анализа свидетельствовали о том, что в подгруппе участников с исходным САД, относящимся к верхнему терцилю, риск развития неблагоприятных исходов, включенных в оба основных комбинированных показателя, был примерно на 40% ниже при применении КТ по сравнению с приемом двух плацебо, в то время как соответствующий относительный риск в подгруппах участников с менее высоким уровнем САД был ниже примерно на 20%.

Полученные в ходе выполнения вторичного анализа данные результаты указывают на то, что только в подгруппе участников, САД которых относилось к верхнему терцилю, достигалось преимущество за счет снижения АД [8]. Такие результаты соответствуют данным, полученным в ходе выполнения 2 метаанализов исследований по оценке эффективности применения антигипертензивных препаратов, которые свидетельствовали об отчетливом преимуществе применения антигипертензивной терапии только у лиц с исходным уровнем САД ≥ 140 мм рт. ст. и более в отсутствие преимуществ по влиянию на риск развития осложнений ССЗ (который оценивался с помощью комбинированного показателя) у лиц с исходным уровнем САД < 140 мм рт. ст. [9, 10]. Напротив, эффекты приема розувастатина в ходе выполнения исследования HOPE-3 не зависели от исходного уровня АД или липидов в крови.

Такие различия результатов позволяют предположить, что КТ (с помощью сочетанного применения статина и антигипертензивных средств) будет оказывать наилучший эффект у лиц с повышенным уровнем АД, в то время как изолированный прием статина будет наиболее эффективен у лиц без повышенного АД.

Полученные результаты также свидетельствовали о том, что частота развития инфаркта миокарда была ниже в группе КТ по сравнению с группой плацебо (СОР 45%; САР 0,5%), как и риск развития инсульта (СОР 44%; САР 0,8%).

Не было отмечено статистически значимых различий между группой КТ и группой приема двух плацебо по частоте развития новых случаев СД, дисфункции почек, обмороков, патологических изменений биохимических показателей функции печени, поражения глаз или рака. Несмотря на то что частота развития слабости или болей в мышцах, а также головокружения были выше в группе КТ по сравнению с группой плацебо (на 0,9 и 2,2% соответственно), такие эффекты были обратимыми после временного прекращения приема исследуемых препаратов. В целом в ходе выполнения исследования отмечен только один случай развития рабдомиолиза (в группе сочетанного приема розувастатина и плацебо), который был диагностирован на основании клинических данных, что указывало на низкую потребность в выполнении лабораторных анализов при использовании КТ. Более того, применяемая тактика отбора участников с учетом возраста и легко оцениваемых факторов риска позволяла избежать как сложного предварительного обследования, так и выполнения лабораторных анализов перед началом применения КТ с использованием низких доз препаратов. Следует отметить, что в исследование были включены участники, имеющие различную расовую и этническую принадлежность, которые проживали в 21 стране, а эффект вмешательства и его безопасность были устойчивыми независимо от таких демографических характеристик.

Какую же роль играют результаты исследования HOPE-3 для уточнения тактики применения статинов у больных АГ? Данные о максимальном снижении риска развития осложнений в подгруппе больных с исходным САД, соответствующим верхнему терцилю ($> 143,5$ мм рт. ст.), по сравнению с участниками, у которых САД соответствовало двум нижним терцилям (СОР на 41 и 18% соответственно), по-видимому, позволяют предположить целесообразность сочетанного применения антигипертензивных средств и мощного статина в средних дозах (розувастатин по 10 мг/сут) практически у всех больных АГ, включая больных со средним риском развития осложнений ССЗ, конечно, в том случае, если нет показаний для применения более интенсивного режима приема статина (например, розувастатин по 20 мг/сут). Напомним, что эффективность снижения риска развития таких осложнений за счет приема статина (аторвастатина) и высокого риска развития осложнений была ранее доказана в ходе выполнения исследования ASCOT.

Тем не менее, по-видимому, оптимальным подходом к определению тактики применения статинов на сегодняшний день следует считать подход, основанный на оценке риска развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом (ССЗОА), с использованием специальных шкал. Тактика определения показаний к приему статинов с целью первичной профилактики осложнений ССЗ представлена далее.

Современные подходы к определению показаний к приему статинов с целью первичной профилактики

В соответствии с современными рекомендациями по профилактике развития ССЗОА интенсивность терапии, направленной на снижение риска развития таких заболе-

ваний, должна соответствовать абсолютному риску развития новых ССЗОА [11–15]. Для оценки абсолютного риска развития первого ССЗОА используют такие многофакторные шкалы риска, как Фремингемские шкалы риска, шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и QRISK, которые разработаны на основании данных, полученных в ходе выполнения обсервационных когортных исследований [16, 17].

В рекомендациях Американской коллегии кардиологов (АКК) и Американской ассоциации кардиологов (ААК) по оценке риска и лечению дислипидемии, которые были приняты в 2013 г., предлагается использование калькулятора для оценки риска, при создании которого учитывали результаты тщательно отобранных, но выполненных несколько десятилетий назад исследований, а также уравнений, выведенных для всей когорты [11, 13]. На основании сопоставления риска и пользы пороговый риск для использования статинов с целью первичной профилактики у лиц без СД был снижен до риска развития ССЗОА 7,5% в течение 10 лет (I класс рекомендаций) [11].

Учитывая большое число выполненных РКИ статинов, возникает вопрос о приемлемости продолжения использования рассчитанного абсолютного риска для решения вопроса о назначении статинов [18]. Действительно, клинические последствия использования общепринятого подхода, основанного на оценке риска, который соответствует современным клиническим рекомендациям, никогда формально не изучались. Кроме того, ни в какие РКИ больных никогда не включали на основании рассчитанного 10-летнего риска развития ССЗОА, а клиническая польза оценки абсолютного риска никогда не оценивалась при первичной профилактике. В качестве альтернативного подхода предлагалась так называемая тактика, основанная на результатах клинических исследований, –

ТОРКИ (trial-based strategy), в соответствии с которой применение статинов должно предлагаться больным, характеристики которых соответствуют таковым участников РКИ, в ходе выполнения которых была доказана эффективность применения статинов, без учета индивидуальной оценки риска и абсолютного риска [18]. Позднее для определения показаний к приему статинов с целью первичной профилактики был предложен так называемый гибридный подход, который объединял оценку риска и ТОРКИ [19].

В ходе крупного проспективного обсервационного исследования, включающего современную европейскую когорту (участников исследования CGPS – Copenhagen General Population Study) [20], сравнивали эффективность применения тактики применения статинов с целью первичной профилактики с помощью оценки риска в соответствии с рекомендациями АКК/ААК [11, 13] с двумя другими недавно предложенными тактиками: ТОРКИ и гибридной тактикой.

В соответствии с рекомендациями АКК/ААК 2013 г. по оценке риска и лечению дислипидемии умеренный и интенсивный режим применения статина с целью первичной профилактики считается обоснованным у лиц 40–75 лет без клинических проявлений ССЗОА и в отсутствие СД, но с концентрацией ХС ЛПНП в диапазоне от 1,8 до 4,9 ммоль/л и рассчитанным 10-летним риском развития ССЗОА, достигающим 7,5% и более [11]. Взрослые лица старше 20 лет, у которых концентрация ХС ЛПНП достигает 4,9 ммоль/л и более, должны применять интенсивный режим терапии статинами независимо от риска развития ССЗОА. В соответствии с рекомендациями у лиц, не имеющих ССЗОА и СД, имеется только 2 показания, относящихся к I классу рекомендаций, в то время как у больных с ССЗОА и/или СД статины должны применяться во всех случаях.

В качестве альтернативного основанному на оценке риска подходу P.Ridker и соавт. [18] предложили ТОРКИ, в соответствии с которой показания к применению статинов с целью первичной профилактики основаны на критериях включения в 6 крупных РКИ применения статинов с целью первичной профилактики: WOSCOPS, AFCAPS/Tex-CAPS, ASCOT-LLA, MEGA, JUPITER и CARDS.

Позднее P.Ridker и соавт. [19] предложили гибридный подход, при котором показания к применению статинов с целью первичной профилактики основывались на сочетании 10-летнего риска развития ССЗАО 7,5% (I класс рекомендаций АКК/ААК) и ТОРКИ. В отличие от ТОРКИ в ходе выполнения исследования ASCOT при использовании гибридного подхода не использовали данные, полученные в ходе выполнения РКИ, а критерии включения в это исследование не точно соответствовали таковым в ранее выполненных РКИ статинов, но, скорее, основывались на компромиссном решении о включении больных, имеющих и другие характеристики, включая возрастной диапазон и половой состав. В частности, в это исследование включались лица обоего пола в возрасте от 45 до 79 лет. Число и процентное соотношение участников, у которых были показания к приему статинов, рассчитывали на основании 3 подходов, указанных ранее.

У всех 37 892 участников (57% женщины) при включении в исследование отсутствовали ССЗАО или СД, и они не принимали статины. В ходе наблюдения, общий объем которого достигал 182 641 человеко-год, ССЗАО развились у 834 больных, в том числе у 323 больных – инфаркт миокарда.

При использовании 3 разных подходов к определению показаний к приему статинов отмечалось их частичное совпадение. Так, по определению, при использовании гибридного подхода у всех больных имелись также показания в соответствии с критериями АКК/ААК. Однако 20% участников исследования CGPS имели показания к приему статинов по критериям АКК/ААК, но не имели таких показаний при использовании гибридной тактики. Напротив, группы участников существенно различались при использовании ТОРКИ. Так, у 41% участников отмечалось несоответствие между показаниями к применению статинов в соответствии с ТОРКИ и критериями АКК/ААК. В группе участников, у которых имелись показания к приему статинов с соответствием с ТОРКИ, риск развития ССЗАО в течение 10 лет составлял менее 7,5% у 68% женщин и 32% мужчин, что было основанием для отказа от приема статинов в соответствии с критериями АКК/ААК.

У больных, имеющих показания к приему статинов, частота развития ССЗАО на 1 тыс. человеко-лет при использовании критериев АКК/ААК достигала 9,8 (95% ДИ 9,1–10,6), ТОРКИ – 6,8 (95% ДИ 6,3–7,4) и при гибридном подходе – 11,2 (95% ДИ 10,1–12,5). Таким образом, рассчитанный риск развития осложнений ССЗАО у больных, имеющих показания к их приему, был наиболее высоким при использовании гибридного подхода, ниже – при применении критериев АКК/ААК и самым низким – при ТОРКИ.

Использование критериев АКК/ААК, основанных на уравнениях, выведенных для всей когорты, приводило к переоценке риска развития ССЗАО в течение 10 лет у лиц с относительно высоким риском (риск развития ССЗАО в течение 10 лет более 10%), но обоснованность таких критериев была достаточно хорошо проверена для порогового риска примерно 7,5% с установлением соотношения между предполагаемым и реальным риском развития ССЗАО 1,1–1,2. Использование рекомендаций АКК/ААК I класса для определения показаний к применению статинов позволяет гораздо лучше различать больных, у которых разовьются или не разовьются ССЗАО в ходе наблюдения, по сравнению с применением для этой цели критери-

ев включения в РКИ статинов (ТОРКИ) или в соответствии с гибридным подходом: площадь под характеристическими кривыми при использовании критериев АКК/ААК составляла 0,676, для ТОРКИ – 0,672 и для гибридной тактики – 0,613 ($p < 0,0001$ для всех сравнений).

При ТОРКИ у большего числа участников были показания к приему статинов по сравнению с тактикой АКК/ААК (у 56 и 42% участников соответственно; $p < 0,0001$). Различия между числом участников, у которых были показания для приема статинов в соответствии с такими критериями, отмечалось как у женщин (у 49 и 29% участниц соответственно; $p < 0,0001$), так и у мужчин (у 67 и 60% участников соответственно; $p < 0,0001$). Напротив, при использовании гибридного подхода существенно уменьшалось число участников, у которых были показания для приема статинов, по сравнению с тактикой АКК/ААК (у 21 и 42% участников соответственно; $p < 0,0001$). При использовании гибридного подхода показания к приему статинов отмечались у 30% мужчин и 14% женщин.

У мужчин чувствительность и специфичность критериев АКК/ААК была выше по сравнению с ТОРКИ, а у женщин выше была только специфичность. Гибридный подход по сравнению с критериями АКК/ААК имел меньшую чувствительность, но более высокую специфичность.

Таким образом, применение критериев АКК/ААК для определения показаний к приему статинов с целью первичной профилактики развития ССЗАО в современной когорте имело преимущество по сравнению с использованием ТОРКИ и гибридного подхода. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование критериев АКК/ААК позволяет предотвратить большее число ССЗАО по сравнению с применением ТОРКИ и гибридного подхода, несмотря на применение статинов у меньшего числа лиц по сравнению с ТОРКИ.

Результаты сравнительной эффективности статинов как основа для выбора препарата в определенной клинической ситуации

Как же выбрать статин в конкретной клинической ситуации в зависимости от необходимости достижения определенной концентрации ХС ЛПНП? Для этого следует иметь информацию об относительном влиянии применения разных доз различных статинов на уровень ХС ЛПНП в крови, а также о частоте достижения целевых концентраций ХС ЛПНП при использовании таких доз. Ответы на такие вопросы были получены в ходе выполнения многоцентрового рандомизированного открытого исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [21, 22]. В исследование были включены 2268 больных с гиперхолестеринемией, которых распределяли в группы приема розувастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, аторвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, а также правастатина по 10, 20 или 40 мг/сут в течение 6 нед. Результаты исследования свидетельствовали о том, что прием розувастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут приводил к более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в среднем на 8,2% по сравнению с приемом аторвастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут, а также на 26% по сравнению с применением правастатина по 10–40 мг/сут и на 12–18% по сравнению с симвастатином по 10–80 мг/сут ($p < 0,001$ для сравнения эффективности розувастатина по сравнению с другими статинами). При сравнении эффективности использования любых доз розувастатина с любыми дозами симвастатина и правастатина во всех случаях отмечено статистически значимо более выраженное снижение концентрации ХС и триглицеридов в крови за счет приема розувастатина ($p < 0,001$). Прием розувастатина по 10 мг/сут обуславливал достижение желаемой концентрации ХС ЛПНП у 82% больных, в то время как при исполь-

зовании аторвастатина в такой дозе лишь 69% больных достигали желаемой концентрации ХС ЛПНП.

Таким образом, применение статинов остается одним из основных подходов к первичной профилактике осложненных ССЗ, а розувастатин относится к препаратам первого ряда в таких случаях в связи не только с доказательствами его эффективности, которые были получены в ходе выполнения исследования JUPITER, но и более выраженным гиполипидемическим действием по сравнению с другими статинами, применяемыми в таких же дозах, что обуславливает и большую безопасность приема розувастатина.

О безопасности даже интенсивного режима применения розувастатина свидетельствуют результаты исследования SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) [23], в которое были включены 1039 больных с ишемической болезнью сердца. В ходе исследования сравнивали эффективность применения аторвастатина по 80 мг/сут и розувастатина по 40 мг/сут на прогрессирование атеросклероза коронарных артерий, а также оценивали безопасность применения интенсивных режимов приема таких статинов. Прием розувастатина в максимальной дозе был не только несколько более эффективен по влиянию на показатель нормализованного общего объема атеросклеротической бляшки, но его использование в такой дозе по сравнению с соответствующей дозой аторвастатина сопровождалось меньшей частотой увеличения концентрации в крови аспартатаминотрансферазы в 3 раза и более по сравнению с верхней границей нормы – ВГН (у 0,4 и 1,6% больных соответственно), аланинаминотрансферазы в 3 раза и более по сравнению с ВГН (у 0,7 и 2,1% больных соответственно), а также креатинфосфокиназы в 10 раз и более по сравнению ВГН (у 0,1 и 0,6% больных соответственно).

Дискуссии по поводу того, какой статин следует применять с целью первичной профилактики осложнений ССЗ, а какой – с целью вторичной профилактики, утратили свою актуальность после опубликования результатов исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [24], в ходе выполнения которого было впервые доказано, что дополнительное снижение ХС ЛПНП за счет добавления эзетимиба к статину приводит к улучшению прогноза больных, которые перенесли острый коронарный синдром. Таким образом, наиболее важным в оценке эффектов применения гиполипидемического препарата должна быть степень снижения уровня ХС ЛПНП и его безопасность. Это касается как первичной, так и вторичной профилактики. Таким образом, розувастатин может и должен применяться с целью как первичной, так и вторичной профилактики развития осложнений ССЗОА. Такое мнение соответствует рекомендациям экспертов АКК/ААК, которые выделяют два статина – розувастатин и аторвастатин, применение которых приемлемо во всех клинических ситуациях [11].

Современные подходы к комбинированной антигипертензивной терапии

В целом выбор предлагаемых компонентов сочетанной антигипертензивной терапии стал достаточно ограниченным, что отражает мнение экспертов о наиболее эффективных подходах к терапии. В большинстве современных рекомендаций предлагаются такие типы сочетанной терапии:

- 1) сочетание тиазидного диуретика с ИАПФ, блокатором рецепторов ангиотензина II или антагонистом кальция;
- 2) сочетание ИАПФ и антагониста кальция. Именно последнее сочетание, по-видимому, в настоящее время можно рассматривать в качестве универсальной сочетанной терапии.

Следует отметить, что в ходе реализации одной из успешных программ по лечению АГ, которая выполняется

организацией Kaiser Permanente (штат Северная Каролина, США) и охватывает более 3 млн человек, за счет определенных подходов были достигнуты очень хорошие результаты в лечении АГ. Такие подходы включали в первую очередь: создание и поддержание электронного регистра больных АГ; организацию обратной связи для оценки эффективности лечения АГ; разработку и своевременное изменение рекомендаций по лечению АГ, которые основываются на имеющихся доказательствах; **широкое внедрение в клиническую практику комбинированных препаратов, содержащих в 1 таблетке 2 антигипертензивных средства**. В период с 2001 по 2009 г. число больных АГ, наблюдавшихся в этой программе, увеличилось с 349 937 до 652 763, а доля больных, у которых был достигнут целевой уровень АД, возросла с 44 до 80% и продолжала увеличиваться до 87% в 2011 г. [25].

Известно, что использование комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы ИАПФ и амлодипина, существенно улучшает соблюдение предписанного режима антигипертензивной терапии [26]. Это особенно важно, поскольку недавно в ходе выполнения обсервационного исследования с оценкой концентрации антигипертензивных препаратов в крови с помощью высококачественной жидкостной хроматографии у больных с недостаточно эффективно леченной АГ было установлено, что в среднем в их крови определялось содержание лишь 2 из 3 выписанных препаратов. Причем полностью или частично не соблюдали предписанный режим терапии около 10 и 25% больных соответственно [27].

Какой ИАПФ следует сочетать с амлодипином в комбинированном препарате с постоянными дозами препаратов? Основываясь на имеющихся доказательствах 3 ИАПФ можно считать кандидатами для партнерства с амлодипином: периндоприл (около 50% больных, включенных в исследование ASCOT, принимали амлодипин в сочетании с периндоприлом), беназеприл (в исследовании ACCOMPLISH все больные в обеих группах принимали беназеприл в сочетании с амлодипином или ГХТ) и, наконец, лизиноприл, который изучался в ходе выполнения самого крупного исследования антигипертензивных средств ALLHAT [28]. Напомним, что результаты исследования ALLHAT свидетельствовали о сходном с тиазидным диуретиком хлорталидоном влиянии приема лизиноприла на частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель. Нельзя не напомнить, что в ходе выполнения исследования SPRINT в качестве ИАПФ применялся лизиноприл. Очевидно, что выбор наиболее изученного при АГ ИАПФ лизиноприла в составе комбинированного препарата представляется обоснованным. Следует отметить и некоторые фармакологические особенности лизиноприла, в частности то, что он представляет собой активный препарат и для начала его действия не требуется метаболизм в печени, что, в свою очередь, может обуславливать более предсказуемый эффект. Кроме этого, лизиноприл не связывается с белками крови, что определяет невысокую вероятность лекарственных взаимодействий.

Заключение

Таким образом, становится очевидным, что сочетание амлодипина, ИАПФ и розувастатина представляется необходимым условием для максимального снижения риска развития осложнений ССЗ у широкого круга больных АГ. Выбор доз, включенных в комбинированный препарат с постоянными дозами амлодипина, лизиноприла и розувастатина (препарат Эквамер), определяется исходным и целевым уровнем АД у конкретного больного, а также исходным риском развития осложнений ССЗ и возрастом (при среднем риске и у больных 75 лет и старше доза розувастатина должна быть 10 мг/сут, а при высоком риске у больных моложе 75 лет – 20 мг).

Учитывая расширение в целом показаний к приему статинов, в том числе и у больных АГ, а также то, что степень соблюдения предписанного режима приема статинов в реальной клинической практике остается низкой (как, впрочем, и антигипертензивных препаратов), использование комбинированного препарата Эквамер, содержащего определенные постоянные дозы амлодипина, лизиноприла и розувастатина, по-видимому, позволит добиться более высокой клинической эффективности терапии по сравнению с сочетанным приемом таких средств в виде изолированных препаратов.

Литература/References

- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015; 372: 1333–41.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
- Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282: 1847–51.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.
- Yusuf S, Lonn E, Pais P et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *NEJM* 2016, April 2.
- The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–16.
- Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1600175
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603–15.
- Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352: i717.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation* 2014; 129 (25, Suppl. 2): S1–S45.
- 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 (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2935–59.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Guideline CG181: lipid modification – cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. <http://www.nice.org.uk/Guidance/cg181>
- JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014; 100: ii1–67.
- Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation* 2010; 121: 1768–77.
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1209–27.
- Ridker PM, Wilson PW. A trial-based approach to statin guidelines. *JAMA* 2013; 310: 1123–4.
- Ridker PM, Rose L, Cook NR. A Proposal to incorporate trial data into a hybrid ACC/AHA algorithm for the allocation of statin therapy in primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 942–8.
- Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. Primary Prevention With Statins: ACC/AHA Risk-Based Approach Versus Trial-Based Approaches to Guide Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2699–709.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–60.
- McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 689–98.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–87.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
- Jaffe MG, Lee GA, Young JD et al. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA* 2013; 310: 699–705.
- Kotchen TA. Expanding role for combination drug therapy in the initial treatment of hypertension? *Hypertension* 2011; 58: 550–1.
- Tomaszewski M, White C, Patel P et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014; 100 (11): 855–61.
- The 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: 2981–97.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гиляревский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Голшмид Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

Кузьмина Ирина Михайловна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния неотложной кардиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В.Склифосовского

Захарова Галина Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

Синицина Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО