



Пристром А.М.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,
Беларусь

Тройная фиксированная антигипертензивная и гиполипидемическая комбинация – роскошь или необходимость?

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 07.08.2023

Принята: 28.08.2023

Контакты: prystrom71@mail.ru

Резюме

В статье рассматриваются современные принципы контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, приведенные в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2018 г. и Европейского общества по артериальной гипертензии 2023 г. Показаны преимущества и недостатки комбинированной антигипертензивной терапии по сравнению с монотерапией, положительные аспекты применения фиксированных антигипертензивных комбинаций в сравнении со свободными комбинациями. В статье приведены основные классы антигипертензивных препаратов и их преимущественный выбор при различных клинических ситуациях, а также обоснован оптимальный выбор комбинаций. Уделено внимание современным принципам коррекции гиперхолестеринемии с определением конкретных целей терапии. На основании имеющегося клинического опыта обоснована необходимость одновременного контроля ключевых сердечно-сосудистых факторов риска (артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии), в том числе и с применением полипилла – фиксированной комбинации двух антигипертензивных и гиполипидемического препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, полипилл, сердечно-сосудистые заболевания, статины

Prystrom A.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Triple Fixed Antihypertensive and Lipid-Lowering Combination – Luxury or Intention?

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 07.08.2023

Accepted: 28.08.2023

Contacts: prystrom71@mail.ru

Abstract

The article discusses the modern principles of blood pressure control in patients with arterial hypertension, given in the recommendations of the European Society of Cardiology 2018 and the European Society of Hypertension 2023. The advantages and disadvantages of combined antihypertensive therapy compared to monotherapy, positive aspects of the use of fixed antihypertensive combinations in a free mode are shown. The article presents the main classes of antihypertensive drugs and their preferred choice for various conditions, as well as justifies the choice of combinations. Attention is paid to modern principles of correction of hypercholesterolemia with the definition of specific goals of therapy. In the south of clinical experience, the need for simultaneous control of the main cardiovascular risk factors (arterial hypertension and hypercholesterolemia), including the use of polypill – a fixed combination of two antihypertensive and hypocholesterolemic drugs, has been substantiated.

Keywords: arterial hypertension, hypercholesterolemia, polypill, cardiovascular disease, statins

■ ВВЕДЕНИЕ

Осложнения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относятся к основным причинам смерти и инвалидности в большинстве стран мира [17]. По данным Всемирной организации здравоохранения, среди причин неинфекционных заболеваний лидируют артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия. Еще в исследовании MRFIT, опубликованном в 1992 г. [37], сочетание повышения систолического артериального давления (АД) и гиперлипидемии показало увеличение риска развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений более чем в 10 раз. Позже в исследовании INTERHEART [24] была выявлена связь между уровнем систолического АД (САД), концентрацией холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови и риском развития осложнений ССЗ, что определяло около 70% их атрибутивного риска развития.

АГ – одна из важнейших предотвратимых причин преждевременной заболеваемости и смертности. АГ страдают более 150 млн человек в Европе и свыше 1 млрд человек во всем мире, с распространенностью 30–45% у взрослых, увеличиваясь более чем до 60% у людей в возрасте старше 60 лет. Ежегодная смертность от причин, связанных с АГ, во всем мире составляет 10 млн человек, а общая инвалидность – 7% с поправкой на годы жизни [30].

Повышение АД является основной причиной как атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь, заболевания артерий нижних конечностей, так и заболеваний сердца, не связанных с атеросклерозом (сердечная недостаточность (СН), хроническая болезнь почек (ХБП) и фибрилляция предсердий (ФП)).

Несмотря на неоспоримые доказательства эффективности снижения АД для уменьшения СС-риска и смертности, выявление, лечение и контроль АД в Европе и во всем мире остаются неоптимальными [42]. С другой стороны, многие генетические, наблюдательные и интервенционные исследования [34] подтвердили, что ключевым пусковым событием атерогенеза является накопление в стенке артерий ХС-ЛПНП и других апо-В-содержащих липопротеинов, богатых ХС. Метаанализы клинических испытаний показали, что относительное снижение риска развития СС-осложнений пропорционально абсолютному снижению уровня ХС-ЛПНП без каких-либо доказательств существования нижней границы нормы ХС-ЛПНП или эффекта «J-кривой» [20], а абсолютная польза от снижения уровня ХС-ЛПНП зависит от абсолютного риска АССЗ и величины снижения ХС-ЛПНП [46].

Таким образом, уменьшение уровня ХС-ЛПНП, в основном за счет применения статинов, продемонстрировало снижение заболеваемости и смертности от АССЗ, а также необходимость вмешательства на коронарных артериях, что сделало их препаратами первого выбора для пациентов с повышенным риском развития АССЗ [50].

■ СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Основной целью назначения антигипертензивной терапии является абсолютное снижение риска развития СС-осложнений. Медикаментозное лечение АГ имеет доказательства уровня А в снижении СС-риска при АГ 2-й степени или выше (САД >160 мм рт. ст.), а также при 1-й степени (САД 140–159 мм рт. ст.), особенно с наличием поражения органов-мишеней (ПОМ) [49]. Целевые уровни АД должны быть достигнуты в течение 3 месяцев. В соответствии с пошаговым подходом в настоящее время рекомендуется, чтобы первым шагом у всех пациентов было достигнуто целевое значение САД <140 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) <80 мм рт. ст. [10]. В дальнейшем для пациентов в возрасте 18–69 лет рекомендуемым целевым уровнем САД на терапии является 120–130 мм рт. ст.

Сегодня пять классов лекарственных препаратов, снижающих АД, показали способность не только снижать уровень АД, но и уменьшать заболеваемость и смертность, а также имеют благоприятный профиль переносимости и безопасности: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БМКК), тиазидные или тиазидоподобные диуретики и бета-адреноблокаторы (ББ), поэтому только их относят к основным антигипертензивным классам [51].

По данным исследований, только 20–35% пациентов достигают целевых цифр АД, и лишь небольшая их часть приходит к этим значениям, используя монотерапию. В современных европейских рекомендациях по лечению АГ указано, что большинство пациентов нуждаются в использовании двух и более антигипертензивных препаратов для адекватного контроля показателей АД, поэтому в качестве стандарта лечения АГ следует рассматривать начальную терапию комбинацией двух препаратов [19].



Исключением являются пациенты с исходно невысоким АД, которые могут достичь целевого показателя с помощью одного препарата, пациенты старше 80 лет, а также ослабленные пациенты, которые лучше перенесут более мягкое снижение АД.

Предпочтительной стартовой терапией для большинства пациентов с АГ является комбинация ИАПФ или БРА с БКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Тем пациентам, кому требуется усиление терапии до трех препаратов, следует использовать комбинацию ИАПФ или БРА с БКК и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. ББ следует использовать при наличии особых показаний (например, стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, нарушения ритма сердца, СН с низкой фракцией выброса или как альтернативу ИАПФ или БРА у женщин детородного возраста) [49].

■ МОНОТЕРАПИЯ ИЛИ КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Результаты многих проспективных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по изучению антигипертензивной терапии убедительно показывают, что начальная комбинированная терапия является более эффективной в снижении АД, чем монотерапия [11]. Опубликованный в 2009 г. метаанализ более 40 исследований [12] показал более высокую эффективность комбинации антигипертензивных препаратов двух классов по сравнению с увеличением дозы одного препарата при монотерапии.

Большая польза комбинированной терапии по сравнению с монотерапией обусловлена рядом причин. Во-первых, отмечается рациональное фармакодинамическое действие за счет воздействия на различные звенья патогенеза АГ; во-вторых, сочетаются препараты с различными нежелательными эффектами, что может быть взаимно компенсировано за счет устранения контррегуляторных механизмов действия; в-третьих, обеспечивается максимальная органопroteкция и, соответственно, уменьшение риска развития СС-осложнений; в-четвертых, использование нескольких препаратов в небольших дозах позволяет избежать развития дозозависимых нежелательных явлений [4]. Более того, комбинированная терапия помогает преодолеть инертность терапии, когда пациенты в течение длительного времени остаются на одном препарате, несмотря на неадекватный контроль АД [18].

По некоторым оценкам [3], потребность в комбинированной терапии АГ достигает 70,7%. Все это является основанием для стратегии назначения комбинированной терапии в качестве начальной стратегии у пациентов с АГ.

■ СВОБОДНЫЕ ИЛИ ФИКСИРОВАННЫЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ КОМБИНАЦИИ

В большом РКИ [32] (106 621 пациент с АГ) раннее назначение фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии показало достижение лучшего контроля АД (отношение рисков (ОР) 1,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,47–1,58) в сравнении со свободной комбинацией (ОР 1,34; 95% ДИ 1,31–1,37). В многочисленных исследованиях также было установлено, что назначение препаратов в виде фиксированных комбинаций значительно повышает приверженность пациентов к лечению, а это делает терапию более эффективной [31]. А плохая приверженность к приему антигипертензивных препаратов, как было установлено [29], является основной причиной плохого контроля АД и напрямую зависит от количества

назначенных таблеток. В то же время при соединении нескольких компонентов в одну таблетку сохраняются либо все, либо большинство ожидаемых позитивных эффектов терапии [28].

Фиксированные антигипертензивные комбинации наряду с сохранением преимуществ свободных комбинаций имеют также и дополнительные: 1) простота назначения, простота титрации дозы, простота соблюдения режима приема препаратов, что повышает приверженность пациента к терапии; 2) исключение нерациональных комбинаций, лучшее достижение целевых цифр АД, что позволяет снизить СС-риск; 3) фиксированная комбинация, как правило, дешевле, чем свободная комбинация, что обеспечивает более высокую доступность; 4) комбинированное применение препаратов разных классов за счет блокады контррегуляторных механизмов взаимно компенсирует нежелательные явления, что улучшает переносимость терапии. Известно также, что от 25 до 50% пациентов для достижения целевых цифр АД требуют назначения трехкомпонентной антигипертензивной терапии [43].

■ ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КЛАССОВ ПРЕПАРАТОВ

Из антигипертензивных классов препаратов наибольший интерес сегодня принадлежит ИАПФ и БКК. Давайте посмотрим почему.

ИАПФ остаются лидерами по способности вызывать регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), что определяется их способностью подавлять активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая играет центральную патогенетическую роль в развитии ПОМ, в том числе сердца. Кроме того, ИАПФ, воздействуя на брадикинин, могут вызывать эндотелийзависимую релаксацию сосудов, приводя к высвобождению тканевого активатора плазминогена даже при снижении оксида азота, что дает основание говорить о том, что ИАПФ улучшают эндотелиальную функцию [45].

ИАПФ являются одним из основных антигипертензивных классов с точки зрения нефропротекции. Имеются убедительные доказательства способности этих препаратов замедлять прогрессирование нефропатии, уменьшать экскрецию белка с мочой на стадии как микроальбуминурии (МАУ), так и неселективной протеинурии, а также снижать смертность пациентов с терминальной стадией ХБП [49].

Наибольший интерес среди ИАПФ представляют периндоприл и рамиприл. Именно эти препараты продемонстрировали наибольшее влияние на такой довольно жесткий параметр, как смертность от всех причин, и, соответственно, наличие ИАПФ в комбинации антигипертензивного препарата наиболее выигрышно для пациента [7].

Как показали несколько метаанализов [16], БКК по способности вызывать регрессию ГЛЖ уступают только ИАПФ, превосходя препараты других классов, а метаанализ [47] показал преимущества дигидропиридиновых БКК длительного действия (в частности амлодипина) над другими классами препаратов.

БКК замедляют скорость прогрессирования атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с ИБС, что было продемонстрировано в плацебо-контролируемом исследовании PREVENT с амлодипином [22]. В исследовании CAMELOT [23] у пациентов с ИБС и нормальным АД показано отсутствие прогрессирования атеросклероза на фоне приема амлодипина, тогда как в группе эналаприла отмечалась тенденция к его прогрессированию и было значимое прогрессирование

Таблица 1
Клинические ситуации в пользу назначения различных классов антигипертензивных препаратов
Table 1
Clinical situations in favor of prescribing different classes of antihypertensive drugs

Параметр	ИАПФ	БКК	БРА	ББ	Диуретик
ГЛЖ	+	+	+		
Стенокардия		+		+	
Перенесенный ИМ	+		+	+	
Хроническая СН	+		+	+	+
ФП, контроль ритма	+		+	+	
ФП, контроль частоты		+		+	
Перенесенный инсульт	+	+	+	+	+
Бессимптомный атеросклероз	+	+			
Атеросклероз периферических артерий	+	+			
МАУ	+		+		
Нарушение функции почек	+		+		
Терминальная стадия ХБП / протеинурия	+		+		
Метаболический синдром	+	+	+		
Изолированная систолическая АГ (пожилых)		+			+
Беременность		+		+	
АГ у афроамериканцев		+			+

в группе плацебо. В дополнение метаанализ M.R. Law с соавт. [33] показал высокую эффективность БКК в профилактике мозгового инсульта.

С учетом установленных показаний различных классов антигипертензивных препаратов комбинация БКК и ИАПФ имеет большие перспективы, а в некоторых ситуациях рассматривается как безальтернативная (табл. 1) [4].

Существуют два крупных РКИ (ASCOT-BPLA и ACCOMPLISH), доказавших очевидные преимущества в антигипертензивной и органопротективной эффективности комбинированного применения ИАПФ и БКК над другими комбинациями.

В исследовании ASCOT-BPLA с участием более 19 тысяч пациентов с АГ и 3 и более факторами риска комбинация амлодипина и периндоприла показала существенное преимущество по сравнению со «старой» комбинацией атенолола с бендрофлуметиазидом, что проявилось более низкими: частотой развития мозгового инсульта (на 23%), частотой развития СС-осложнений (на 16%), общей смертностью (на 11%), а также частотой возникновения новых случаев сахарного диабета (СД) (на 30%) [39].

Многоцентровое РКИ ACCOMPLISH, выполненное на 11 462 пациентах с АГ 2-й и 3-й степени и высоким риском смерти от СС-осложнений, доказало большую эффективность сочетанного применения ИАПФ (беназеприла) и БКК (амлодипина) при сравнении с комбинацией ИАПФ (беназеприла) и гидрохлоротиазида. В группе ИАПФ + БКК по сравнению с группой ИАПФ + гидрохлоротиазид наблюдалось снижение на 20% риска развития изучаемых исходов (ОР 0,80 при 95% ДИ 0,72–0,90) и риска развития АССЗ (смерть, нефатальные случаи ИМ и инсульта) (ОР 0,8 при 95% ДИ 0,68–0,94) [13].

Комбинация ИАПФ и дигидропиридинового БКК является одной из наиболее актуальных ввиду синергизма в отношении снижения АД и органопротекции, что,

с одной стороны, обеспечивается одновременным влиянием препаратов на разные прессорные механизмы, а с другой стороны, подавлением контррегуляторных механизмов, активизирующихся при использовании одного антигипертензивного препарата. Дигидропиридиновые БКК, обеспечивая мощную вазодилатацию, зачастую приводят к рефлекторной активации симпатической части вегетативной нервной системы. ИАПФ, напротив, снижают АД, не только не увеличивая концентрации в плазме катехоламинов, но и ингибируя симпатическую активность [8], в результате чего на фоне сочетанного применения БКК и ИАПФ реже возникают головные боли, приливы крови к голове и покраснение лица [35]. Кроме того, собственное натрийуретическое действие дигидропиридиновых БКК, хотя и слабо выражено, тем не менее может способствовать компенсаторному повышению активности РААС.

Установлено также, что комбинация дигидропиридинового БКК и ИАПФ позволяет также нейтрализовать такое нежелательное явление БКК, как отечность голеней. Частота его развития в одном из исследований при использовании амлодипина в дозе 5 мг/сут составила 5%, а при дозе 10 мг/сут – 24% [14]. Появление отеков связано с расширением артериол, что приводит к повышению внутрикапиллярного давления и усилению экссудации жидкости из капилляров в интерстициальное пространство. Одновременное назначение ИАПФ, снижающих внутрикапиллярное давление за счет расширения посткапиллярного венозного русла, позволяет существенно уменьшить частоту развития и выраженность отеков. При добавлении к 5 мг амлодипина 10 либо 20 мг ИАПФ беназеприла частота развития отеков составила всего 2,2% и 1,5% соответственно. В исследовании LOGIC [36] у пациентов с развившимися

Таблица 2
Синергизм действия дигидропиридиновых БКК и ИАПФ
Table 2
Synergy of action of dihydropyridine CCBs and ACEI

Параметр	БКК	ИАПФ
Сердце		
↓ гипертрофии ЛЖ	+	+
↑ сократимости ЛЖ	±	+
↑ коронарного кровотока	+	±
вторичная кардиопротекция	±	+
Почки		
↑ почечного кровотока	+	+
↑ афферентной вазодилатации	+	+
↑ эфферентной вазодилатации	±	+
↓ микроальбуминурии/протеинурии	±	+
ренопротекция	?	+
Сосудистое русло		
↓ эндотелийзависимой вазодилатации	+	-
↑ высвобождения NO	-	+
↓ жесткости артериальной стенки	+	+
↓ гипертрофии сосудистой стенки	+	+
↓ атерогенеза	+	+



на фоне приема амлодипина отеками добавление ИАПФ позволило уменьшить выраженность отеков у 80% пациентов.

Синергизм комбинированного действия дигидропиридиновых БКК и ИАПФ на процессы, протекающие при АГ в сердце, почках и сосудах представлен в табл. 2 [4].

■ СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

В настоящее время имеется огромное число РКИ и метаанализов, подтверждающих дозозависимое уменьшение риска ССЗ атеросклеротического генеза на фоне применения ХС-ЛПНП-снижающих препаратов: чем больше абсолютное снижение уровня ХС-ЛПНП, тем в большей степени уменьшается СС-риск [9, 20]. В Европейских рекомендациях по лечению дислипидемий 2019 г. [50] определены следующие основные принципы: 1) всем пациентам рекомендовано назначение высокоинтенсивных статинов в максимально переносимых дозах до достижения цели; 2) при недостижении цели на максимально переносимых дозах статинов должна рекомендоваться их комбинация с эзетимибом; 3) при первичной профилактике пациентов очень высокого риска, но без семейной гиперхолестеринемии (ГХС), если не достигнут целевой уровень комбинацией максимальной дозы статинов и эзетимиба, может быть рассмотрено добавление ингибиторов PCSK9; 4) при вторичной профилактике пациентов очень высокого риска, не достигших целевого уровня максимальной дозой статинов и эзетимиба, рекомендовано добавление ингибиторов PCSK9; 5) при непереносимости любых статинов и в любой дозе должна быть рассмотрена терапия эзетимибом; 6) при вторичной профилактике пациентам очень высокого риска рекомендовано снижение ХС-ЛПНП $\geq 50\%$ от исходного и целевой уровень ХС-ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л; 7) при первичной профилактике лицам очень высокого риска без семейной ГХС рекомендовано снижение ХС-ЛПНП $\geq 50\%$ от исходного и целевой ХС-ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л; 8) при первичной профилактике лицам очень высокого риска с семейной ГХС должно быть рассмотрено снижение ХС-ЛПНП $\geq 50\%$ от исходного и целевой ХС-ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л; 9) пациентам высокого риска рекомендовано снижение ХС-ЛПНП $\geq 50\%$ от исходного и целевой ХС-ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л.

Таким образом, рекомендуется снижать уровень ХС-ЛПНП до минимально возможных значений у пациентов очень высокого риска, поэтому снижение ХС-ЛПНП должно достигать как минимум 50% от исходного уровня параллельно с достижением целевых показателей.

Грамотное назначение ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статинов – можно назвать своеобразной визитной карточкой врача-кардиолога. Современный специалист при выборе липид-снижающей терапии должен ориентироваться не только на достижение целевого уровня липидов, но и на возможность снижения СС-риска. Статины хорошо зарекомендовали себя в качестве препаратов для первичной и вторичной профилактики СС-осложнений [1]. Результаты метаанализа 26 РКИ, в которых участвовали более 170 тыс. пациентов, показали, что снижение уровня ХС-ЛПНП на каждый 1 ммоль/л на фоне терапии статинами ведет к пропорциональному снижению риска смерти от ИБС на 20% и смерти от всех причин на 10%, а также снижению риска числа коронарных событий на 23% и риска развития мозгового инсульта на 17% [21]. Кроме того, наряду с гиполипидемическим действием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы хорошо

известны такие эффекты, как улучшение эндотелиальной функции, снижение уровня провоспалительных маркеров, уменьшение тромбообразования. Было показано, что при применении розувастатина уменьшается выраженность асептического воспаления в атеросклеротической бляшке (АСБ) и за счет подавления секреции металлопротеиназ укрепляется ее фиброзная капсула [5].

Поскольку клиническая эффективность гиполипидемической терапии определяется достигнутым уровнем ХС-ЛПНП, то именно розувастатин, обладающий наибольшей гиполипидемической активностью среди всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, на сегодняшний день часто рассматривается как препарат выбора. И проведенные РКИ об этом свидетельствуют. Так, в исследовании VOYAGER розувастатин в дозах 5–40 мг/сут снизил уровень ХС-ЛПНП на 39–55% [26]. В исследовании STELLAR [25] с участием 2431 пациента розувастатин превзошел другие статины (аторвастатин, правастатин и симвастатин) в контроле уровней ХС, а также в частоте достижения их целевых уровней. В исследовании ASTEROID [27] терапия розувастатином на протяжении 2 лет замедлила увеличение толщины комплекса интима-медиа или способствовала уменьшению объема АСБ. В исследовании JUPITER с участием 17 802 лиц с уровнем ХС-ЛПНП <3,4 ммоль/л и С-реактивного белка >2 мг/л розувастатин в дозе 20 мг достоверно снизил частоту развития основных оцениваемых исходов: ИМ (ОР 0,46 при 95% ДИ 0,30–0,70; $p=0,0002$), инсульта (ОР 0,52 при 95% ДИ 0,34–0,79; $p=0,002$), комбинированной конечной точки (ИМ + инсульт + реваскуляризация + нестабильная стенокардия + смерть от ССЗ) (ОР 0,53 при 95% ДИ 0,40–0,69; $p<0,00001$) и смерть от любых причин (ОР 0,80 при 95% ДИ 0,67–0,97; $p=0,02$) [44].

Поэтому ввиду высокой распространенности дислипидемии и атеросклеротического поражения сосудов потребность в назначении статинов высока.

■ КОМБИНАЦИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Целесообразность одновременного использования комбинированной гипотензивной терапии и гиполипидемического препарата в настоящее время не вызывает сомнений, поскольку многие пациенты с АГ имеют высокий и очень высокий СС-риск. Следовательно, на снижение риска развития осложнений ССЗ можно оказывать существенное влияние одновременным воздействием на концентрацию ХС-ЛПНП и уровень АД. Поэтому возникла потребность в создании комбинированного препарата, содержащего антигипертензивные и гиполипидемические средства, и обоснованность выбора его компонентов. Предпосылки подобной терапии рассматривались в исследовании ASCOT-LLA [40], в котором на примере более 10 тыс. человек с уровнем общего ХС >6,5 ммоль/л было показано, что добавление статина к антигипертензивной терапии улучшает прогноз у пациентов с АГ, благодаря снижению риска развития коронарных и церебральных осложнений. В другом исследовании HOPE-3 [15] комбинация антигипертензивных препаратов со статинами продемонстрировала более существенное снижение смертности и СС-риска.

Это привело к укреплению мнения, что для лиц среднего и пожилого возраста в общей популяции систематическое применение сочетанной антигипертензивной и гиполипидемической терапии может привести к существенному снижению риска развития осложнений ССЗ. Таким образом, получила дальнейшее развитие



концепция poly pill как способ воздействия на все этапы атеросклеротического сосудистого континуума: от дислипидемии и бессимптомного атеросклероза до клинически значимых проявлений и развития неблагоприятных исходов.

Польза от применения подобных схем лечения была изучена еще в 2003 г. N. Wald и M. Law [48], установивших, что прием комбинации двух антигипертензивных препаратов и статина за счет снижения уровня АД способствует снижению риска развития ИБС на 46% и инсульта на 63%, а за счет снижения уровня ХС-ЛПНП способствует уменьшению риска развития ИБС на 61% и инсульта на 17%. В итоге развивается кумулятивный эффект снижения риска ИБС до 88% и инсульта до 80% у пациентов в возрастной группе от 55 до 64 лет.

При сочетанном применении антигипертензивных и гиполипидемических препаратов важна степень соблюдения режима терапии. В исследовании R.H. Chapman и соавт. [38] с участием 8406 пациентов одновременное начало антигипертензивной и гиполипидемической терапии с использованием полипилла показало более высокую приверженность к лечению.

В работе B. Vrijens и соавт. [6] было установлено, что около половины пациентов, которым была назначена антигипертензивная терапия, перестали принимать препараты в течение года, что зависело от количества принимаемых таблеток. Снижение приверженности чаще всего происходит из-за пропуска приема препарата вследствие большого количества назначенных препаратов и забывчивости, появления побочного действия препарата, а также сложности режима приема препаратов [41].

На основе накопленных данных в современных рекомендациях Европейского общества по АГ 2023 г. появилась такая позиция: использование полипиллов, содержащих два препарата для снижения АД и статин для снижения уровня ХС-ЛПНП, может быть рассмотрено у пациентов с АГ для первичной профилактики [51].

Поскольку подавляющему числу пациентов для снижения СС-риска необходимо комплексное лечение, а именно назначение антигипертензивной терапии совместно с гиполипидемической терапией, недавно было проведено исследование СИНЕРГИЯ [2], в которое включили 1736 пациентов, принимающих двойную фиксированную антигипертензивную комбинацию, содержащую периндоприл и амлодипин, а также розувастатин. Отмечалось значимое снижение АД и ХС-ЛПНП, что позволило в реальной клинической практике оценить возможный вклад комбинированной фармакотерапии антигипертензивного и гиполипидемического направления в снижение риска СС-осложнений. Дальнейшее развитие концепции комплексного воздействия на ключевые факторы риска привело к созданию и появлению на нашем рынке тройного полипилла, содержащего периндоприл + амлодипин + розувастатин под названием Роксатенз-амло.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение полипилла, сочетающего двойную антигипертензивную терапию, преимущественно дигидропиридиновым БКК и ИАПФ, плюс статин, направлено на максимальное снижение риска развития осложнений ССЗ у пациентов с АГ высокого и очень высокого СС-риска и является на сегодняшний день необходимой стратегией первичной профилактики.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ostroumova O.D., Maximov M.L., Dralova O.V., Ermolaeva A.S. Hypertension and atherosclerosis: how to choose antihypertensive drugs? *Difficult Patient*. 2013;7:16–22. (In Russian)
2. Drapkina O.M., Luishuta A.S. Treatment of arterial hypertension and dyslipidemia in real clinical practice. the synergy study. Part 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):309–316. (In Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-309-316>
3. Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B., Belyavskaya D.V., Vydrina O.I., Pasternak E.Yu., Belousov D.Yu. Pharmacoeconomics of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV). *Systemic Hypertension*. 2015;12(1):19–25.
4. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Osadchii K.K. A fixed-dose lisinopril + amlodipine + rosuvastatin combination: prospects for its use in patients with hypertension and concomitant dyslipidemia. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(12):133–140. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912133-140>
5. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Palatkina L.O., Zyatzenkova E.V., Balakhonova N.P., Ivashkin V.T. Rosuvastatin in patients with arterial hypertension and dyslipidemia: effects on microcirculation and pulse wave parameters. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(6):9–15. (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-6-9-15>
6. Vrijens B. et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;336(7653):1114–1117.
7. Van Vark L.C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2088–2097.
8. Miyajima E. et al. Angiotensin II blunts, while an angiotensin-converting enzyme inhibitor augments, reflex sympathetic inhibition in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26:797–802.
9. Navarese E.P. et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1566–1579.
10. Ettehad D. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–967.
11. MacDonald T.M. et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006986.
12. Wald D.S. et al. Combination therapy vs. mono-therapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290–300.
13. Bakris G. et al. Comparison of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide in high-risk patients with hypertension and coronary artery disease. ACCOMPLISH Investigators. *Am J Cardiol*. 2013;112(2):255–259.
14. Rackel R. et al. *Conn's Therapy*. Philadelphia: WB Saunders. 2003.
15. Cushman W.C. et al. More HOPE for Prevention with Statins. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2085–2087.
16. Dahlöf B. et al. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*. 1992;5(2):95–110.
17. Roth G.A. et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372:1333–1341.
18. Rea F. et al. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3654–3661.
19. Salam A. et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2019;37:1768–1774.
20. Fulcher J. et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Lancet*. 2015;385:1397–1405.
21. Baigent C. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
22. Pitt B. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation*. 2000;102:1503–1510.
23. Nissen S.E. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217–2225.
24. Yusuf S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet*. 2004;364:937–952.
25. Crouse J.R. et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1344–1353.
26. Barter P.J. et al. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res*. 2010;51(6):1546–1553.
27. Nissen S.E. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295(13):1556–1565.
28. Yusuf S. et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease: a phase II, double blind, randomised trial. Indian Polycap Study (TIPS). *Lancet*. 2009;373:1341–1351.
29. Verma A.A. et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2018;15:e1002584.
30. Forouzanfar M.H. et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317:165–182.
31. Gupta A., Poulter N. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399–407.
32. Egan B.M. et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertens*. 2012;59(6):1124–1131.
33. Law M.R. et al. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
34. Ference B.A. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–2472.

35. Messerli F.H. et al. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol.*, 2000;86:1182–1187.
36. Messerli F.H., Grossman E. Pedal edema – not all dihydropyridine calcium antagonists are created equal. *Am J Hypertens.*, 2002;15(11):1019–1020.
37. Neaton J.D., Wentworth D. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,009 white men. *Arch Intern Med.*, 1992;152:56–64.
38. Chapman R.H. et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med.*, 2005;165:1147–1152.
39. Dahlof B. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet.*, 2005;366:895–906.
40. Sever P.S. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.*, 2003;361:1149–1158.
41. Pruijm M.T. et al. Patient adherence and the choice of antihypertensive drugs: focus on lercanidipine. *Vasc Health Risk Manag.*, 2008;4(6):1159–1166.
42. Chow C.K. et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.*, 2013;310:959–968.
43. Ram C.V.S. Fixed-dose triple-combination treatments in the management of hypertension. *Manag Care Langhorne Pa.*, 2013;22(12):45–55.
44. Ridker P.M. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. JUPITER Study Group. *N Engl J Med.*, 2008;359:2195–2207.
45. Ruschitzka F., Taddei S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: first-line agents in cardiovascular protection? *Eur Heart J.*, 2012;33(16):1996–1998.
46. Mihaylova B. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet.*, 2012;380:581–590.
47. Schmieder R.E. et al. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant.*, 1998;13(3):564–569.
48. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ.*, 2003;326(7404):14–19.
49. Williams B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.*, 2018;39(33):3021–3100.
50. Mach F. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.*, 2020;41:111–188.
51. Mancia G. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.*, 2023;41.