

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В СНИЖЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

А. Ермолаева,
О. Дралова, кандидат медицинских наук,
М. Максимов, доктор медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: olgadrалова@rambler.ru

Приводятся результаты изучения гипотензивной и гиполипидемической эффективности комбинированной антигипертензивной терапии с помощью ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла, тиазидоподобного диуретика индапамида и ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы розувастатина.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, периндоприл, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, розувастатин, артериальная гипертензия, дислипидемия.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, — основная причина смерти населения России. В 2013 г. смертность в России от ССЗ уменьшилась, составив 714,7 (мужчины) и 756,5 (женщины) на 100 тыс. человек. Но это в 3 раза выше аналогичного показателя в Европе [1].

Очевидно, что для снижения смертности от ССЗ необходимо разработать эффективные меры первичной профилактики, включающие своевременное выявление и коррекцию факторов риска. Наибольший вклад в увеличение сердечно-сосудистого риска (ССР) вносят артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия (ДЛП). Несомненно, что риск у пациентов с ССЗ, связанными с сопутствующими АГ и ДЛП, гораздо выше при отсутствии сочетания этих факторов. Наличие АГ и ДЛП у пациентов определяется как особое состояние — дислипидемическая гипертензия [2].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) рассматривается как основной фактор регуляции АД и гомеостаза. Она играет центральную роль в возникновении АГ и ее последствий, выступает в качестве неперемного участника сердечно-сосудистого континуума — начиная с этапа воздействия факторов риска, потенцирования развития атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, ишемической болезни сердца, гипертрофии левого желудочка, ремоделирования миокарда и завершая финальной сердечной недостаточностью, а также развитием хронической болезни почек [3–5].

Тканевая гиперактивация РААС может приводить к инсулинорезистентности и нарушению уровня липидов. Высокое содержание свободных жирных кислот, а также увеличенный уровень холестерина (ХС), липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности могут вызвать дальнейшее нарушение регуляции РААС и способствовать развитию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию атеросклероза вследствие липотоксичности. АГ и ДЛП оказывают схожее воздействие на стенки артерий. Оба процесса приводят к увеличению окислительного стресса, активируют

гены, участвующие в воспалительной реакции, что при наличии ДЛП приводит к формированию атеросклеротической бляшки. Следовательно, фармакологическая блокада РААС является перспективным направлением для коррекции как сосудистых нарушений, так и функции эндотелия. Блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются агентами, которые непосредственно влияют на РААС, как блокируя связывание ангиотензина (АТ) II с рецепторами АТ1, так и уменьшая производство АТII [6].

Мероприятия по первичной профилактике у пациентов с АГ и ДЛП предусматривают изменение образа жизни и применение не только гипотензивной, но и интенсивной липид-снижающей терапии. Актуальность коррекции ДЛП у больных АГ обусловлена еще и тем, что выраженность действия антигипертензивных препаратов (АГП) зависит от уровня ХС в плазме крови. М. Morgado и соавт. показано [7], что контроль АД у пациентов с одновременным приемом АГП и статинов повышается до 54,9%, что достоверно выше, чем у пациентов, принимавших только АГП (21,4%) [7]. С. Borghi и соавт. [8, 9] обнаружили, что у пациентов, получающих антигипертензивную терапию и статины, АД снижается в большей степени, чем это можно объяснить исключительно гиполипидемическим эффектом статинов или АГП. Эти результаты показывают, что применение статинов в сочетании с АГП может улучшить контроль АД у пациентов с неконтролируемой гипертонией и высоким уровнем ХС в сыворотке крови.

Применение комплексной терапии у пациентов с АГ и ДЛП в рамках реальной клинической практики представляет особый интерес, поскольку это позволит оценить возможности медикаментозного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. К сожалению, количество исследований, в которых авторы попытались бы скорректировать сразу несколько факторов риска ССЗ (например, провести коррекцию АД и повышенного уровня ХС), ограничено. Даже в исследованиях ALLHAT и ASCOT проводилась отдельная рандомизация пациентов в группы контроля АД и ХС [10].

Нами было проведено открытое проспективное исследование по изучению гипотензивной и гиполипидемической эффективности комбинированной антигипертензивной терапии с помощью ИАПФ периндоприла в дозе 4 мг/сут и тиазидоподобного диуретика индапамида в дозе 1,5 мг/сут в сочетании с диетой или добавлением розувастатина в дозе 10 мг/сут.

Основными критериями включения больных в исследование являлись:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет;
- АГ I–II степени (систолическое АД — САД 150–179 мм рт. ст. и (или) диастолическое АД — ДАД 90–109 мм рт. ст.);
- установленная ДЛП: уровень общего ХС (ОХС) >4,5 ммоль/л и (или) ХС ЛПНП >2,5 ммоль/л;
- 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых событий по таблице SCORE в пределах 5–9%.

Критериями исключения являлись наличие ССЗ или очень высокий (>10%) риск их развития, гиперкалиемия (уровень калия в сыворотке крови >5,7 ммоль/л), пациенты с противопоказаниями к применению ИАПФ (непереносимость препаратов, аллергические реакции, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, беременность и лактация, а также наличие у больного другой патологии или характеристик, способных повлиять на результаты исследования или на выполнение требований протокола исследования).

Соответственно критериям включения, 22 больных были объединены в 1-ю группу, получавшую терапию периндоприлом 4 мг/сут и индапамидом 1,5 мг/сут, а 20 пациентов (2-я группа) получали периндоприл 4 мг/сут, индапамид 1,5 мг/сут и розувастатин 10 мг/сут. С включенными в исследование пациентами проводилась беседа о необходимости соблюдения диеты и режима приема и дозирования препаратов, возможностях развития нежелательных лекарственных реакций.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили на системе Meditech АВРМ-05 (Венгрия) в амбулаторных условиях: пациенты соблюдали привычный для них образ жизни с исключением чрезмерных физических нагрузок, способных отрицательно влиять на результаты мониторирования. По рекомендации Европейского и Российского кардиологических обществ показатели СМАД регистрировали в дневное время (с периодом бодрствования с 7 до 23 ч) каждые 15 мин, в ночное время (с периодом сна с 23 до 7 ч) каждые 30 мин.

Определяли суточное максимальное и минимальное САД и ДАД, среднее САД и ДАД в дневные и ночные часы, вариабельность АД в течение 1 сут. Оценивали средние значения САД и ДАД за 1 сут.

Биохимическое исследование крови (альбумин, креатинин, глюкоза, К, ХС, триацилглицериды – ТАГ, ЛПВП) осуществляли по стандартным методикам.

Количественное определение альбуминурии (АУ) в утренней порции мочи проводили на иммунохимическом анализаторе НемоСие Albumin 201 (Швеция). Границы измерения для данного метода составляют 5–150 мг/л альбумина.

Эндотелиальную функцию изучали по методике, предложенной D. Selzermajer и соавт., с использованием вазодилатационных проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Нормальной реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией считали ее дилатацию на 10% и более от исходного диаметра. Нормальным ответом на пробу с 500 мг нитроглицерина считался прирост диаметра плечевой артерии на 20% и более от исходного. Высокочувствительный (вч) СРБ в низких концентрациях (<6 мг/л) определяли иммунотурбидиметрическим методом, основанным на способности вчСРБ образовывать иммунные комплексы с содержащимися к нему антителами, усиленными латексными частицами. Определение проводили с помощью диагностических наборов реагентов на анализаторе белков Turbo plus производства Orion Diagnostika. Асимметричный диметиларгинин (АДМА) определяли ВЭЖХ-тандемным масс-спектрометрическим методом с пределом обнаружения 1 нг/мл.

Исследование полностью завершили 22 больных из 1-й группы и 19 – из 2-й (выбыл 1 пациент по немедицинским причинам). Группы по основным исходным клинико-демографическим показателям больных достоверно не различались (табл. 1).

В обеих группах к концу исследования достигнуто достоверное сопоставимое снижение как САД, так и ДАД (рис. 1).

В группе получавших периндоприл и индапамид снижение САД составило $12,54 \pm 3,76$ мм рт. ст., а в группе комбинированного лечения – $14,36 \pm 5,59$ мм рт. ст.; ДАД снизилось соответственно на $7,09 \pm 2,74$ и $7,63 \pm 2,63$ мм рт. ст.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа	2-я группа
Число больных	22	19
Мужчины, n (%)	12 (54,55)	11 (57,89)
Женщины, n (%)	10 (45,45)	8 (42,11)
Возраст, годы	$55,73 \pm 6,65$	$56,42 \pm 5,52$
Длительность АГ, годы	$10,05 \pm 4,75$	$9,05 \pm 4,10$
САД, мм рт. ст.	$164,32 \pm 8,20$	$162,05 \pm 7,41$
ДАД, мм рт. ст.	$93,68 \pm 5,98$	$93,58 \pm 4,56$
SCORE	$5,52 \pm 0,43$	$6,20 \pm 1,16$
ОХС, ммоль/л	$6,04 \pm 1,38$	$6,24 \pm 1,38$
ТАГ, ммоль/л	$2,22 \pm 0,73$	$2,09 \pm 0,46$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,22 \pm 0,27$	$1,21 \pm 0,25$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,80 \pm 1,39$	$4,08 \pm 1,35$
вчСРБ, мг/л	$2,44 \pm 1,28$	$2,49 \pm 1,17$
Эндотелийнезависимая вазодилатация	$14,40 \pm 4,697$	$15,10 \pm 4,27$
Эндотелийзависимая вазодилатация	$6,73 \pm 2,69$	$6,37 \pm 2,79$
АДМА	$0,49 \pm 0,23$	$0,51 \pm 0,27$
АУ	$39,09 \pm 49,998$	$33,37 \pm 34,75$

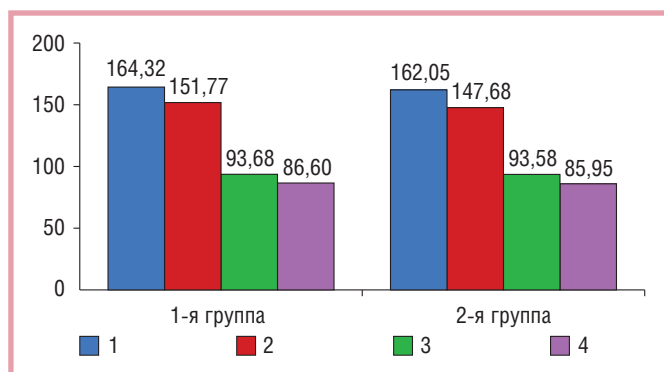


Рис. 1. Динамика показателей САД и ДАД (мм рт. ст.) в 2 группах: 1 – САД до лечения; 2 – после него; 3 – ДАД до лечения; 4 – после него

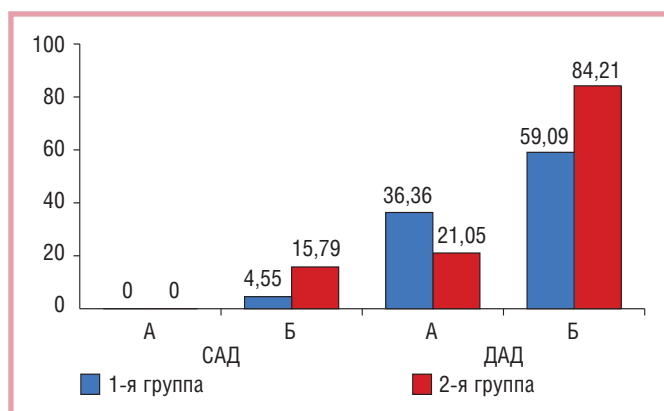


Рис. 2. Частота достижения целевых значений САД и ДАД (%) до лечения (А) и после него (Б)

Таблица 2

Динамика показателей липидного обмена и вчСРБ

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	исходно	через 12 нед	Δ	исходно	через 12 нед	Δ
Число больных	22			19		
ОХС, ммоль/л	6,04±1,38	5,73±1,32	0,31±0,19	6,24±1,38	4,25±0,45*	1,99±1,09*
ТАГ, ммоль/л	2,22±0,73	2,07±0,69	0,15±0,21	2,09±0,46	1,78±0,30	0,32±0,27*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,27	1,35±0,22	0,13±0,17	1,21±0,25	1,31±0,20	0,10±0,10
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,80±1,39	3,43±1,31	0,38±0,33	4,08±1,35	2,13±0,53*	1,95±1,06*
вчСРБ, мг/л	2,44±1,28	2,33±1,17	–	2,49±1,17	2,07±0,84	–

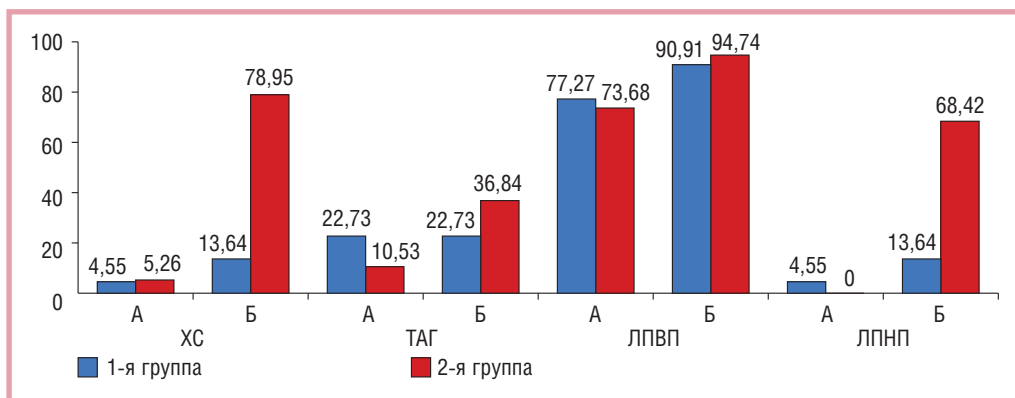


Рис. 3. Распределение больных 2 групп с целевыми уровнями липидного обмена до лечения (А) и после него (Б)

Несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, целевых уровней АД (<140 и 90 мм рт. ст.) у большинства пациентов достичь не удалось (рис. 2). В 1-й группе САД<140 мм рт. ст. достигнуто только у 4,55% больных, во 2-й – у 15,79%, в то же время ДАД<90 мм рт. ст. зарегистрировано у 59,09% пациентов 1-й и у 84,21% – 2-й группы.

Данные об изменении уровня липидов и вчСРБ под влиянием терапии представлены в табл. 2.

В обеих группах отмечено достоверное снижение концентрации ОХС и ХС ЛПНП, однако во 2-й группе доля больных, достигших целевых уровней ХС<4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП<2,5 ммоль/л и ЛПВП для мужчин >1,0 ммоль/л, а для женщин >1,2 ммоль/л, была достоверно больше, чем в 1-й (рис. 3).

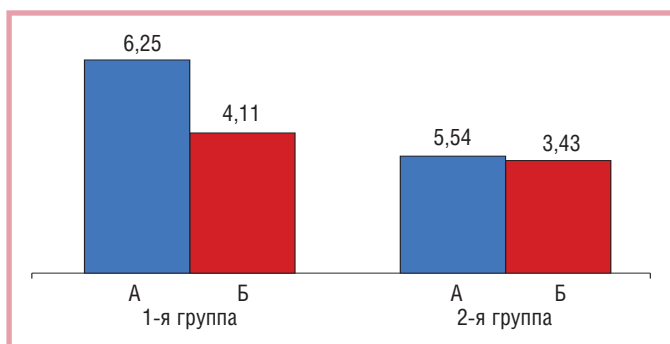


Рис. 4. Динамика сердечно-сосудистого риска SCORE до лечения (А) и после него (Б)

Уровень вчСРБ достоверно не менялся ни в одной из групп, однако при оценке его динамики можно было отметить, что в 1-й группе вчСРБ понизился у 14 (66,67%) пациентов (-0,29±0,28 мг/л) и у 7 – повысился на 0,15±0,13 мг/л; в группе комбинированной терапии с розувастатином снижение вчСРБ наблюдалось у 14 (73,68%) пациентов – 0,98±0,95 мг/л, а повысилось всего у 5 пациентов – на 1,13±0,34 мг/л. В 1-й группе результаты 1 пациента исключили из анализа данных из-за повышения вчСРБ до 34 мг/л на фоне вирусной инфекции.

Лечение сопровождалось достоверным снижением индекса SCORE в обеих группах (рис. 4), причем более выраженным – во 2-й.

Проведенное исследование показало, что у больных АГ и ДЛП терапия ИАПФ периндоприлом в сочетании с тиазидоподобным диуретиком индапамидом привела к ожидаемому снижению АД. При высоком сердечно-сосудистом риске комбинированная терапия периндоприлом, индапамидом и розувастатином имела преимущества перед терапией, проводившейся в 1-й группе, – она в большей степени снижала риск сердечно-сосудистых событий, а также интенсивнее влияла на показатели липидного обмена.

РААС играет важную роль в патогенезе и прогрессировании атеросклероза. Таким образом, при назначении ИАПФ замедляется развитие атеросклероза вследствие блокады образования АПГ и увеличения концентрации брадикинина и оксида азота, которые улучшают эндотелиальную функцию.

В опубликованном сравнительном анализе 3 исследований (НОРЕ, EUROPA, PEACE) по влиянию ИАПФ у 29 805 пациентов с наличием атеросклероза, но без дисфункции левого желудочка на показатели общей смертности, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий показано, что назначение ИАПФ приводит к достоверному снижению общей смертности (7,8 против 8,9%; p=0,0004), сердечно-сосудистой смертности (4,3 против 5,2%; p=0,0002), нефатальных инфарктов миокарда (5,3 против 6,4%; p=0,0001), мозговых инсультов (2,2 против 2,8%; p=0,0004), сердечной недостаточности (2,1 против 2,7%; p=0,0007) и проведению аортокоронарного шунтирования (6,0 против 6,9%; p=0,0036). Авторы заключили, что вопрос о назначении ИАПФ должен рассматриваться у всех пациентов с промежуточным риском при наличии атеросклеротического процесса [11].

Мероприятия по первичной профилактике предусматривают изменение образа жизни и применение не только гипотензивной, но и интенсивной липидснижающей терапии. В исследовании РОЗА [12] розувастатин оказал выраженный гиполипидемический эффект, уменьшив уровень ХС на 28%, ЛПНП – на 32%, ТАГ – на 16% и повысив содержание ЛПВП

на 11% по сравнению с исходными значениями. За 12 нед лечения розувастатином АД достоверно ($p < 0,001$) понизилось (на $7,2 \pm 14,2/4,1 \pm 8,6$ мм рт. ст.) на фоне антигипертензивной терапии. При этом снижение АД наблюдалось только у больных с повышенным его уровнем. Авторы предположили, что снижение АД связано не только с плеiotропными сосудистыми эффектами розувастатина, но и со снижением массы тела на фоне соблюдения гипополипидемической диеты и увеличения физической активности.

Эффективная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском заключается в проведении комплексной антигипертензивной и гипополипидемической терапии. С целью максимального снижения сердечно-сосудистого риска необходима разработка системы оценки динамики суммарного риска осложнений для своевременной коррекции медикаментозного лечения.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Демографический ежегодник России – 2013 год. Электронный ресурс. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1137674209312
2. Stamler J., Wentworth D., Neaton D. Prevalence and prognostic significance of hypercholesterolemia in men with hypertension: Prospective data on the primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Am J Med.* – 1986; 80: 33–9.
3. Карпов Ю.А. Лечение больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: роль блокады ренин-ангиотензиновой системы с помощью сартанов // *Рус. мед. журн.* – 2009; 23: 1548–54.
4. Медведев И.Н., Кумова Т.А., Гамолина О.В. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии артериальной гипертонии // *Рос. кардиол. журн.* – 2009; 4: 82–4.
5. Остроумова О.Д., Максимов М.Л. Место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертонии у различных групп пациентов // *Кардиоваск. тер. и профилактик.* – 2010; 9 (7): 90–6.
6. Ferrario C., Richmond R., Smith R. et al. Renin-angiotensin system as a therapeutic target in managing atherosclerosis // *Am. J. Ther.* – 2004; 11 (1): 44–53.
7. Morgado M., Rolo S., Macedo A. et al. Association of statin therapy with blood pressure control in hypertensive hypercholesterolemic outpatients in clinical practice // *J. Cardiovasc. Dis. Res.* – 2011; 2 (1): 44–9.
8. Borghi C., Prandin G., Costa V. et al. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2000; 35: 549–55.
9. Borghi C., Dormi A., Veronesi M. et al. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study // *Am. Heart J.* – 2004; 148: 285–92.
10. Winocour P. Drug therapy for prevention of cardiovascular disease – should surrogate measures be abandoned? // *Clin. Med.* – 2005; 5: 282–7.
11. Dagenais G., Pogue J., Fox K. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials // *Lancet.* – 2006; 12, 368 (9535): 581–8.
12. Чазова И.Е., Кухарчук В.В., Ратова Л.Г. и др. Возможности гипополипидемической терапии больных артериальной гипертонией (по результатам программы РОЗА – РОЗувастатин у пациентов с Артериальной гипертонией) // *Системные гипертонии.* – 2006; 2: 23–6.

POSSIBILITIES OF COMBINED THERAPY IN REDUCING A CARDIOVASCULAR RISK
A. Ermolaeva; O. Dralova, Candidate of Medical Sciences; M. Maksimov, MD
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper gives the results of investigating the antihypertensive and hypolipidemic efficiency of combined antihypertensive therapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril and the thiazide-like diuretic indapamide.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors, perindopril, HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, hypertension, dyslipidemia.