

Использование комбинации периндоприла, индапамида и розувастатина в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией

Оксана Михайловна Драпкина^{1*}, Алексей Сергеевич Лишута²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Цель. Оценить антигипертензивный и гиполипидемический эффект группы лекарственных средств, включающей периндоприл, розувастатин и комбинированный препарат периндоприла и индапамида у пациентов в условиях амбулаторной практики с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией.

Материал и методы. Был проведен анализ данных пациентов, получавших лечение периндоприлом, индапамидом и розувастатином в рамках многоцентрового неинтервенционного исследования (SYNERGY). Пациенты имели диагноз артериальной гипертензии и дислипидемии, установленный в условиях обычной клинической практики. Терапия назначалась пациентам в нескольких различных режимах дозирования. Из медицинских карт пациентов были взяты данные анамнеза, физического статуса, измерений артериального давления, показателей липидограммы. Проводилась также оценка безопасности. Длительность наблюдения составила 8 нед.

Результаты. Всего в анализ были включены 1383 пациента, 53,5% (740) из них женщин и 46,5% (643) – мужчин. Средний возраст составил 55,8 лет. 914 пациентов (66,1%) ранее получали антигипертензивную терапию, и 439 (31,7%) ранее получали липидоснижающую терапию.

В конце исследования отмечено значимое снижение уровней систолического (САД), диастолического АД (ДАД) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) во всех исследуемых группах ($p < 0,05$). Это продемонстрировало адекватный антигипертензивный и липидоснижающий эффект всех схем лечения.

Среднее снижение САД в группах лечения варьировало от 14,3 до 36,2 мм рт. ст., среднее снижение ДАД – от 3,3 до 22,2 мм рт. ст. Наибольшее снижение САД было отмечено в группе периндоприл+индапамид+розувастатин (ПИР) 8+2,5+20 мг ($36,2 \pm 12,3$ мм рт.ст.), наибольшее снижение ДАД – в группе периндоприл+розувастатин 8+10 мг.

Среднее снижение уровня ХС ЛПНП при комбинированном лечении периндоприлом, индапамидом и розувастатином колебалось в пределах от 0,62 ммоль/л в группах ПИР 2+0,625+5 и ПИР 8+2,5+5 до 1,78 ммоль/л в группе ПИР 8+2,5+20. После 4 нед лечения 3 из 1383 пациентов сообщили о нежелательных явлениях, тогда как 13 пациентов сообщили о нежелательных явлениях в конце исследования.

Заключение. Терапия ПИР привела к значимому снижению артериального давления во всех группах лечения, по сравнению с исходными уровнями. Во всех группах лечения отмечено дозозависимое снижение уровней САД и ХС-ЛПНП. Переносимость всех схем лечения была хорошей.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, лечение, периндоприл, индапамид, розувастатин.

Для цитирования: Драпкина О.М., Лишута А.С. Использование комбинации периндоприла, индапамида и розувастатина в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):454-462. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-454-462>

Using a Combination of Perindopril, Indapamide and Rosuvastatin in the Treatment of Patients with Hypertension and Dyslipidemia

Oksana M. Drapkina^{1*}, Alexey S. Lishuta²

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study the antihypertensive and hypolipidemic effect of a group of drugs including perindopril, rosuvastatin and fixed-dose combination of perindopril and indapamide, in ambulatory patients with hypertension and dyslipidemia.

Material and methods. Analysis of the medical data of patients treated with perindopril, indapamide and rosuvastatin in the multicenter, non-interventional study (SYNERGY) was performed. Patients had a diagnosis of hypertension and dyslipidemia, determined in routine clinical practice. Therapy was prescribed to patients in various dosing regimens. The data of anamnesis, physical status, blood pressure measurements, lipid levels were taken from the patient's medical records. The safety assessment was also performed. The duration of follow-up was 8 weeks.

Results. A total of 1383 patients were included into the analysis, 53.5% (n=740) of women and 46.5% (n=643) of men. The average age was 55.8 years. 914 patients (66.1%) had previously received antihypertensive therapy, and 439 (31.7%) had previously received lipid-lowering therapy.

A significant reduction in the levels of systolic (SBP), diastolic BP (DBP), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) was found at the end of the study in all study groups ($p < 0.05$). This demonstrated an adequate antihypertensive and lipid-lowering effect of all treatment regimens.

The mean decrease in SBP in treatment groups ranged from 14.3 to 36.2 mm Hg; the mean decrease in DBP – from 3.3 to 22.2 mm Hg. The maximum decrease in SBP was found in the group of perindopril + indapamide + rosuvastatin (PIR) 8 + 2.5 + 20 mg (36.2 ± 12.3 mm Hg); the maximum decrease in DBP – in the group of perindopril + rosuvastatin 8 + 10 mg.

The mean decrease in LDL-c level due to the combined treatment with perindopril, indapamide and rosuvastatin ranged from 0.62 mmol/L in PIR groups 2 + 0.625 + 5 mg and 8 + 2.5 + 5 mg to 1.78 mmol/L in PIR group 8 + 2.5 + 20 mg. Three of 1,383 patients reported adverse events after 4 weeks of treatment, while 13 patients – at the end of the study.

Conclusion. PIR therapy resulted in a significant reduction in blood pressure in all treatment groups compared with baseline levels. A dose-dependent reduction in SBP and LDL-c levels was found in all treatment groups. The tolerability of all treatment regimens was good.

Keywords: arterial hypertension, dyslipidemia, treatment, perindopril, indapamide, atorvastatin.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): drapkina@bk.ru

Received / Поступила: 18.08.2017

Accepted / Принята в печать: 22.08.2017

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) еще длительное время будут занимать лидирующие позиции в заболеваемости, инвалидизации и смертности населения [1]. Формирование концепции глобального сердечно-сосудистого риска позволяет сфокусировать внимание на факторах, определяющих его повышение, а значит, и возможность влиять на них [2]. Одними из ведущих модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, т.е. «ключевых игроков» сердечно-сосудистого риска являются артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия [3].

Артериальная гипертензия вследствие широкого распространения в популяции, а также доказанного влияния на отдаленный прогноз и риск возникновения сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний существенным образом определяет уровень здоровья популяции. Она уже давно признана фактором риска развития ишемической болезни сердца и инсульта. И, хотя, благодаря усилиям медицинского сообщества в борьбе с АГ, в ее распространенности наметилась тенденция к снижению [1], медико-социальная значимость АГ еще остается огромной, а общее количество лиц с повышенным АД в мире непрерывно нарастает, уже переступив порог в 1 млрд. человек [1]. В России распространенность АГ превышает аналогичные мировые показатели как среди мужчин (32,6% против 24,1%), так и женщин (22,3% против 20,1%) [4]. При этом среди лиц, знающих о наличии у них АГ, большая часть либо проводит лечение бесконтрольно, либо вообще находится без терапии [5].

Однако наметившаяся положительная тенденция в контроле АГ нивелируется ростом распространенности метаболических факторов риска [1], в частности, дислипидемии. Значимость последнего фактора в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений несколько не уступает повышенному артериальному давлению. Их взаимное потенцирование намного ускоряет развитие сердечно-сосудистых нарушений, поэтому концепция сочетанного контроля АГ и дислипидемии, т.е. глобальной васкулярной протекции является очень перспективной и направлена на максимально возможное снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий [6]. Одним из ключевых условий решения глобального бремени сердечно-сосудистых заболеваний является универсальный доступ к недоро-

гим, высококачественным и эффективным лекарственным средствам [5].

Успешное применение антигипертензивных препаратов наряду со статинами связано со снижением риска развития основных сосудистых осложнений независимо от пола, возраста, исходного уровня холестерина и анамнеза сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [7]. Так, снижение уровня системного АД на 10% на фоне снижения уровня общего холестерина в плазме крови на 10% может способствовать 45% снижению общей величины сердечно-сосудистого риска в популяции [8]. На сегодняшний день в лечении больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска одни из ведущих позиций занимают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (в частности, ингибиторы АПФ) или тиазидные/тиазидоподобные диуретики как лекарственные средства с доказанной эффективностью и безопасностью. Совместное применение последних с учетом недостаточной эффективности монотерапии является залогом успешного контроля АД [9,10]. Статины же зарекомендовали себя в качестве эффективных средств для первичной и вторичной профилактики осложнений атеросклероза, в т.ч. инсульта [11]. Проведение комплексной терапии у пациентов с АГ и дислипидемией позволило бы оценить возможности фармакотерапии в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Количество исследований, в которых проводилась коррекция нескольких факторов риска одновременно, ограничено.

Поэтому целью настоящего исследования была оценка антигипертензивного и гиполипидемического эффекта группы лекарственных средств, включающей периндоприл, розувастатин и комбинированный препарат периндоприла и индапамида у пациентов, получающих сопутствующую терапию для артериальной гипертензии и дислипидемии.

Материал и методы

Был проведен анализ данных пациентов, получавших лечение периндоприлом, индапамидом и розувастатином в рамках многоцентрового неинтервенционного исследования SYNERGY [6]. Пациенты, принявшие участие в исследовании, имели диагноз артериальной гипертензии и дислипидемии, установлен-

ный в условиях обычной клинической практики, вследствие чего им была назначена комбинированная терапия розувастатином (Роксера®, КРКА), периндоприлом (Перинева®, КРКА) и/или комбинированным препаратом периндоприла и индапамида (Ко-Перинева®, КРКА). Пациенты принимали препараты однократно в сут.

Критериями включения в исследование были: возраст не менее 18 лет, диагностированная артериальная гипертензия и дислипидемия.

Критерии исключения соответствовали противопоказаниям, указанными в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Методы исследования включали в себя измерение АД по методу Короткова на правой и левой руке, пальпаторное измерение частоты пульса на правой и левой руке, измерение частоты сердечных сокращений, аускультацию основных тонов сердца и акцента 2 тона над аортой, анализ ЭКГ.

По данным лабораторных исследований оценивали липидный спектр, уровень электролитов, печеночных трансаминаз, уровень креатинина и мочевины.

Включенные в исследование пациенты были проинформированы о необходимости соблюдения ими диеты, режима приема и дозировки всех лекарственных препаратов, а также о возможном появлении нежелательных реакций. Длительность наблюдения составила 8 нед.

Конечные точки эффективности были определены как изменения от исходного уровня к последнему визиту систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Таким образом, при сравнении групп лечения показатель САД был первичной конечной точкой оценки эффективности в отношении снижения АД.

Вторичной целью являлась оценка безопасности и переносимости.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием SAS System Version 9.4 (SAS Institute, США). Качественные (категориальные) переменные были сведены в таблицах сопряженности. Для представления количественных (непрерывных) переменных была использована описательная статистика. Для анализа данных использовались t-тесты Стьюдента, тесты χ^2 -квадрат и непараметрические тесты. Средние изменения от исходного сравнивались с использованием парных t-тестов для нормально распределенных популяций. Статистические тесты были 2-х сторонними, статистическая значимость была установлена при $p < 0,05$.

Кроме того, группы приема периндоприл+индапамид+розувастатин (ПИР) с одинаковой дозой периндоприла и индапамида (независимо от дозы ро-

зувастатина) были объединены для проведения анализа динамики САД и ДАД. Подобным образом группы ПИР с одинаковой дозой розувастатина (независимо от дозы периндоприла и индапамида) были объединены с целью проведения анализа динамики уровней холестерина ЛПНП (первичная конечная точка). Аналогичное объединение и анализ проводились также для групп периндоприл+розувастатин (ПР).

Результаты

Большинство пациентов, вошедших в статистический анализ, получали лечение по поводу АГ и дислипидемии всеми тремя лекарственными препаратами (периндоприл, индапамид, розувастатин), тогда как некоторые получали только периндоприл и розувастатин.

Среди 1383 пациентов было 740 женщин (53,5%) и 643 мужчины (46,5%). Средний возраст пациентов составил 55,8 лет (от 20 до 88 лет), пациентов в возрасте 65 лет и старше было 23,8%. Средняя масса тела была 84 кг (от 44 до 180 кг), средний индекс массы тела (ИМТ) был 29,3 кг/м² (от 17,3 до 63,0 кг/м²), пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) было 39%. Средний рост составил 169,2 см (от 144 до 198 см). Было 322 курильщика (23,8%), 92 пациента (6,6%) сообщили о нестабильной стенокардии. Средние значения САД и ДАД составили 156,1 и 91,8 мм рт. ст., соответственно. Первую степень АГ имели 11,2% пациентов, вторую – 60,8%, третью – 28%. 914 пациентов (66,1%) ранее получали антигипертензивную терапию, и 439 (31,7%) пациентов ранее получали липидоснижающую терапию. При оценке кардиоваскулярного риска по шкале SCORE (n=1309) низкий риск имели 7,5% пациентов, умеренный – 43%, высокий – 34,1%, очень высокий – 15,4%.

В табл. 1 приведены характеристики групп лечения. Было 6 крупных групп лечения, которые включали 68% популяции исследования: ПИР 8+2,5+10 (252 пациента), ПР 8+10 (231 пациент), ПИР 4+1,25+10 (156 пациентов), ПИР 8+2,5+20 (104 пациента), ПИР 8+2,5+15 (99 пациентов), ПР 4+5 (97 пациентов).

Доля мужчин в группах лечения варьировалась от 21,7 до 73,1%, доля курильщиков – от 14,3 до 50%. Средний возраст на группу лечения был в пределах от 47,3 до 60,6 лет, средний ИМТ – от 24,8 до 31,1 кг/м².

Динамика артериального давления и ЧСС

В табл. 2 представлены исходные уровни САД, ДАД и ЧСС, а также динамика АД за время наблюдения и доля ответивших на терапию для каждой группы лечения. К пациентам, ответившим на лечение, были отнесены те, у кого САД/ДАД в конце периода наблюдения было ниже 140/90 мм рт. ст.

Среднее исходное значение ЧСС на группу лечения колебалось от 58,3 до 85,2 уд/мин, среднее значение

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of treatment groups

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики групп лечения

Группа лечения	n	Мужчины (%)	Курильщики (%)	Возраст (лет)	ИМТ (кг/м ²)
ПР 4+5	97	46,4	14,4	47,3±13,1	28,0±4,6
ПР 4+10	53	47,2	35,8	58,9±11,7	27,0±5,6
ПР 4+15	12	50,0	16,7	53,5±7,1	26,5±4,6
ПР 4+20	7	71,4	14,3	48,9±5,8	29,8±4,4
ПР 8+5	84	42,8	16,7	50,9±11,4	27,9±5,1
ПР 8+10	231	58,9	19,9	51,3±11,2	30,7±4,6
ПР 8+15	26	73,1	30,8	52,0±11,6	29,9±4,4
ПР 8+20	25	48,0	28,0	60,1±8,9	29,9±4,4
ПИР 2+0,625+5	23	21,7	26,1	50,7±10,4	28,4±5,0
ПИР 2+0,625+10	13	30,8	23,1	58,8±10,5	26,4±2,3
ПИР 2+0,625+15	4	50,0	50,0	59,3±8,0	24,8±4,1
ПИР 2+0,625+20	3	66,7	33,3	59,3±33,2	25,4±2,2
ПИР 4+1,25+5	78	39,7	21,8	54,7±9,9	28,2±4,3
ПИР 4+1,25+10	156	39,1	21,8	58,4±9,9	28,8±4,7
ПИР 4+1,25+15	27	55,5	29,6	57,3±11,0	29,4±6,2
ПИР 4+1,25+20	27	40,7	18,5	58,0±8,5	31,1±4,4
ПИР 8+2,5+5	62	41,9	19,3	60,6±11,3	28,6±4,0
ПИР 8+2,5+10	252	41,3	25,4	59,5±11,9	29,8±4,6
ПИР 8+2,5+15	99	42,4	26,3	60,0±9,7	30,8±5,3
ПИР 8+2,5+20	104	53,8	31,7	57,8±10,1	29,3±4,0
Итого	1383	46,5	23,3	55,8±11,7	29,3±4,8

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное
ИМТ – индекс массы тела, ПР – периндоприл+розувастатин, ПИР – периндоприл+индапамид+розувастатин

САД – от 141,0 до 167,0 мм рт. ст., среднее значение ДАД – от 71,7 до 96,0 мм рт. ст. Наиболее высокое среднее исходное значение артериального давления отмечено в группе ПИР 8+2,5+20 (167/96 мм рт. ст.).

В конце исследования во всех группах лечения отмечено значимое снижение САД и ДАД по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$), что подтвердило высокий антигипертензивный эффект всех схем терапии (оценивалось в группах лечения по не менее 10 пациентов).

Среднее снижение САД на группу лечения составило от 14,3 мм рт. ст. (группа ПИР 2+0,625+20, в которой были только 3 пациента) до 36,2 мм рт. ст. (группа ПИР 8+2,5+20), и среднее снижение ДАД – от 3,3 (группа ПИР 2+0,625+20, в которой были только 3 пациента) до 22,2 (группа ПР 8+10) мм рт. ст.

Большее снижение САД отмечено в большинстве групп ПИР по сравнению с соответствующими группами ПР. В некоторых случаях снижение САД в группах ПИР было сравнимо со снижением САД в соответствующих группах ПР. В группе ПИР 4+1,25+20 отмечено значительно большее снижение САД, чем в соответствующей группе ПР 4+20.

Снижение ДАД в конце исследования было статистически значимым по сравнению с исходными значе-

ниями во всех группах лечения (оценка проводилась в группах лечения, состоящих из не менее 10 пациентов).

Доля ответивших на лечение пациентов на группу лечения колебалась от 68,4 до 100%. Среди пациентов, не ответивших на лечение, многие имели пограничное значение САД/ДАД – 140/90 мм рт. ст.

В табл. 3 и на рис. 1 представлены обобщенные данные групп ПИР и ПР при одинаковой дозе периндоприла или периндоприла+индапамида (независимо от дозы розувастатина) в отношении снижения АД.

По сравнению с исходными значениями САД и ДАД значительно снизились во всех группах лечения. Среднее снижение САД в группах лечения ПИР 2+0,625+р составило 21,7 мм рт. ст., в группах ПИР 4+1,25+р – 26,3 мм рт. ст., и в группах ПИР 8+2,5+р – 31,2 мм рт. ст. Во всех комбинациях отмечен дозозависимый эффект в отношении снижения САД.

Большее снижение САД наблюдалось в группах ПИР 4+1,25+р, по сравнению с группой ПР 4+р, тогда как снижение САД в группах ПИР 8+2,5+р и ПР 8+р было сравнимым. Данное сравнимое снижение САД в группах ПИР 8+2,5+р и ПР 8+р можно приписать более высоким уровням САД у пациентов группы ПИР 8+2,5+р.

Table 2. Baseline hemodynamic parameters and their change during the study period

Таблица 2. Исходные гемодинамические показатели и их динамика за время исследования

Группа лечения	ЧСС (уд./мин)	САД исходно (мм рт. ст.)	Снижение САД (мм рт. ст.)	ДАД исходно (мм рт. ст.)	Снижение ДАД (мм рт. ст.)	Ответившие на лечение (%)
ПР 4+5	75,9±12,6	146,9±9,0	23,1±11,6	88,6±8,7	14,8±12,7	90,7
ПР 4+10	73,0±10,4	148,8±11,6	25,4±11,7	88,7±8,1	12,7±9,2	88,7
ПР 4+15	71,6±6,4	144,3±10,4	20,5±13,3	86,8±4,4	8,8±8,2	91,7
ПР 4+20	78,0±16,2	142,7±10,1	16,9±7,9	86,9±5,4	12,1±2,8	85,7
ПР 8+5	72,8±7,1	151,5±9,9	26,4±11,8	90,5±6,4	13,1±8,9	94,0
ПР 8+10	85,2±15,4	158,2±11,5	34,0±13,0	94,2±8,3	22,2±14,8	91,6
ПР 8+15	80,4±14,7	156,6±11,5	31,0±11,4	93,0±8,3	20,0±13,9	92,3
ПР 8+20	75,9±9,5	160,1±13,5	31,9±11,9	91,1±6,8	10,8±8,9	80,0
ПИР 2+0,625+5	69,3±7,3	146,7±10,5	22,8±11,5	86,9±11,7	9,1±10,6	71,4
ПИР 2+0,625+10	73,1±11,2	142,1±17,6	22,0±15,8	87,6±9,1	11,6±11,3	91,7
ПИР 2+0,625+15	69,8±10,1	143,8±4,8	20,0±4,1	86,8±5,0	9,0±2,0	100,0
ПИР 2+0,625+20	58,3±7,5	141,0±9,8	14,3±4,5	71,7±10,4	3,3±5,8	100,0
ПИР 4+1,25+5	71,5±7,0	152,4±9,6	26,4±10,9	90,3±7,7	13,0±7,6	84,2
ПИР 4+1,25+10	73,7±9,6	153,5±11,0	26,0±12,2	89,1±8,3	11,2±7,4	85,3
ПИР 4+1,25+15	75,0±7,9	148,7±8,9	23,2±9,5	90,8±6,7	14,3±7,2	85,2
ПИР 4+1,25+20	74,1±8,6	157,2±9,8	30,1±11,1	89,0±8,8	11,0±7,6	88,9
ПИР 8+2,5+5	75,6±12,5	158,5±17,2	29,6±15,9	91,9±9,0	13,5±9,8	73,8
ПИР 8+2,5+10	74,8±9,6	159,5±13,6	29,8±13,0	93,2±9,0	14,2±9,9	76,8
ПИР 8+2,5+15	75,5±11,6	161,8±12,4	30,5±12,1	93,9±8,4	14,3±8,6	68,4
ПИР 8+2,5+20	76,5±9,6	167,0±11,6	36,2±12,3	96,0±8,5	14,4±9,0	76,7
Всего	76,3±11,9	156,2±13,1	29,1±13,0	91,8±8,7	14,8±11,0	83,5

Данные представлены в виде M±SD
 r<0,05 для динамики САД и ДАД во всех группах лечения
 ПР – периндоприл+розувастатин, ПИР – периндоприл+индапамид+розувастатин, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Table 3. Decrease in systolic and diastolic blood pressure at the end of the study in the combined groups of perindopril+indapamide+rosuvastatin and perindopril+rosuvastatin

Таблица 3. Снижение систолического и диастолического артериального давления в конце исследования в объединенных группах ПИР и ПР

Лечение	n	Снижение САД (мм рт. ст.)	Снижение ДАД (мм рт. ст.)
ПР 4+r	165	23,4±11,7	13,6±11,2
ПР 8+r	356	31,9±12,9	19,2±13,9
ПИР 2+0,625+r	43	21,7±12,1	9,5±10,1
ПИР 4+1,25+r	287	26,3±11,6	12,0±7,5
ПИР 8+2,5+r	508	31,2±13,3	14,2±9,5

Данные представлены в виде M±SD
 ПР – периндоприл+розувастатин, ПИР – периндоприл+индапамид+розувастатин, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление,
 r – все дозы розувастатина (5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг)

Сопутствующая терапия периндоприлом, индапамидом и розувастатином продемонстрировала дозозависимое снижение САД во всех трех группах лечения.

Динамика уровней липидов

В табл. 4 представлены уровни ХС ЛПНП в начале и конце исследования, и изменения от исходных уровней в каждой группе лечения. В целом во всех группах

лечения отмечено большее снижение ХС ЛПНП на фоне приема более высоких доз розувастатина и меньшее снижение ХС ЛПНП на фоне приема более низких доз розувастатина. Наибольшее снижение ХС ЛПНП отмечено в группе ПР 4+20 (20 мг розувастатина), в которой пациенты имели самые высокие исходные уровни ХС ЛПНП. Наименьшее снижение ХС ЛПНП отмечено в группах с наиболее низкими

Table 4. LDL cholesterol levels at the beginning and end of the study and mean changes from baseline levels
Таблица 4. Уровни ХС ЛПНП в начале и конце исследования и средние изменения от исходных уровней

Группа лечения	n	Исходное значение ХС ЛПНП (ммоль/л)	ХС ЛПНП в конце исследования: (ммоль/л)	Изменение ХС ЛПНП от исходного уровня (ммоль/л)
ПР 4+5	65	3,04±0,94	2,33±0,64	0,74±0,73
ПР 4+10	52	3,67±0,83	2,37±0,74	1,29±0,71
ПР 4+15	11	4,16±1,07	2,88±0,73	1,29±0,69
ПР 4+20	7	4,94±1,69	2,45±0,74	2,49±1,65
ПР 8+5	65	3,14±0,70	2,38±0,53	0,77±0,62
ПР 8+10	105	3,56±0,95	2,40±0,58	1,16±0,88
ПР 8+15	17	3,84±0,86	2,41±0,50	1,43±0,88
ПР 8+20	22	4,60±0,97	2,65±0,73	1,95±1,19
ПИР 2+0,625+5	18	2,75±0,51	2,11±0,53	0,62±0,31
ПИР 2+0,625+10	13	3,49±0,84	2,39±0,51	1,06±0,70
ПИР 2+0,625+15	3	3,95±0,57	2,50±0,69	1,29±0,24
ПИР 2+0,625+20	3	3,54±1,14	2,36±0,85	1,18±0,96
ПИР 4+1,25+5	67	3,12±0,74	2,45±0,71	0,68±0,67
ПИР 4+1,25+10	138	3,40±0,88	2,35±0,67	1,06±0,81
ПИР 4+1,25+15	26	3,72±1,02	2,38±0,78	1,34±0,81
ПИР 4+1,25+20	22	3,79±0,83	2,29±0,77	1,52±1,17
ПИР 8+2,5+5	52	2,93±0,89	2,30±0,61	0,62±0,60
ПИР 8+2,5+10	210	3,51±1,09	2,42±0,68	1,11±0,81
ПИР 8+2,5+15	79	3,73±0,99	2,31±0,60	1,44±1,04
ПИР 8+2,5+20	87	4,18±1,17	2,43±0,75	1,78±1,00
Всего	1062	3,52±1,03	2,39±0,66	1,14±0,90

Данные представлены в виде M±SD
 p<0,05 для динамики ХС ЛПНП во всех группах лечения
 ПР – периндоприл+розувастатин, ПИР – периндоприл+индапамид+розувастатин

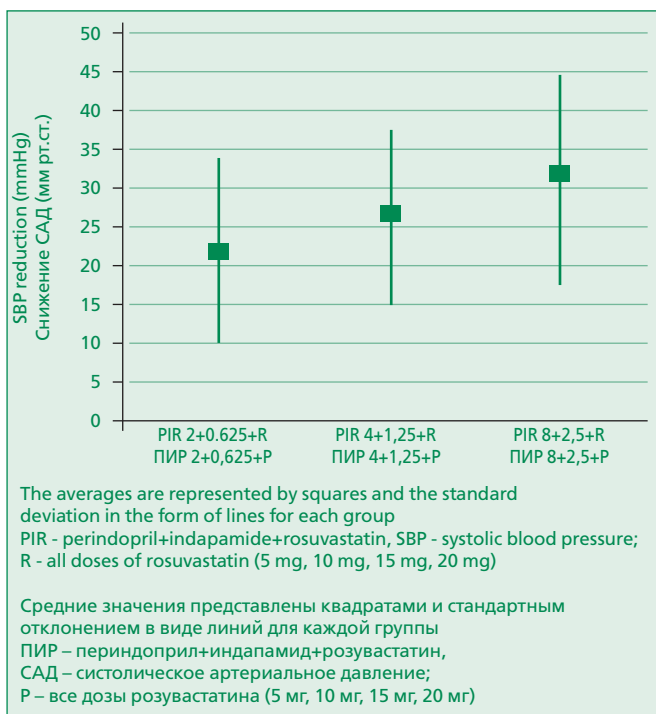


Figure 1. Change in systolic blood pressure in the combined groups of perindopril + indapamide + rosuvastatin
Рисунок 1. Динамика САД в объединенных группах ПИР

исходными уровнями ХС ЛПНП, например, в ПИР 2+0,625+5 и ПИР 8+2,5+5 (5 мг розувастатина).

В конце исследования во всех группах лечения отмечено значительное снижение ХС ЛПНП (оценка проводилась в группах лечения, состоящих из не менее 10 пациентов).

Группы ПИР с одинаковой дозой розувастатина (независимо от дозы периндоприла и индапамида) были объединены с целью проведения анализа динамики уровней холестерина ЛПНП. Подобным образом были объединены пациенты групп ПР, которые получали одинаковую дозу розувастатина, независимо от дозы периндоприла. Результаты приведены в табл. 5 и на рис. 2.

При всех комбинациях отмечен дозозависимый эффект в отношении снижения ХС ЛПНП. Более высокие дозы розувастатина привели к более выраженному снижению ХС ЛПНП. Снижение ХС ЛПНП в группах ПИР было сравнимо со снижением ХС-ЛПНП в соответствующих группах ПР (группы с одинаковой дозой розувастатина, но без индапамида), за исключением группы ПР п+20, которая выделялась из-за очень высокой эффективности 20 мг розувастатина в отношении снижения ХС ЛПНП.

Table 5. LDL cholesterol levels at the beginning and end of the study and average changes from baseline levels in the combined groups of perindopril + indapamide + rosuvastatin and perindopril + rosuvastatin

Таблица 5. Уровни ХС ЛПНП в начале и конце исследования и средние изменения от исходных уровней в объединенных группах ПИР и ПР

Группа лечения	n	Исходное значение ХС ЛПНП (ммоль/л)	ХС ЛПНП в конце исследования (ммоль/л)	Изменение ХС ЛПНП от исходного уровня (ммоль/л)
ПР n+5	130	3,09±0,83	2,35±0,59	0,76±0,68
ПР n+10	157	3,59±0,91	2,39±0,64	1,21±0,83
ПР n+15	28	3,97±0,94	2,59±0,63	1,38±0,80
ПР n+20	29	4,68±1,16	2,60±0,72	2,08±1,31
ПИР n+и+5	137	3,00±0,78	2,35±0,66	0,65±0,60
ПИР n+и+10	361	3,47±1,00	2,39±0,67	1,09±0,80
ПИР n+и+15	108	3,74±0,98	2,33±0,65	1,41±0,97
ПИР n+и+20	112	4,09±1,12	2,40±0,76	1,71±1,04

Данные представлены в виде M±SD
ПР – периндоприл+розувастатин, ПИР – периндоприл+индапамид+розувастатин, n – все дозы периндоприла (2 мг, 4 мг, 8 мг), и – все дозы индапамида (0,625 мг, 1,25 мг, 2,5 мг)

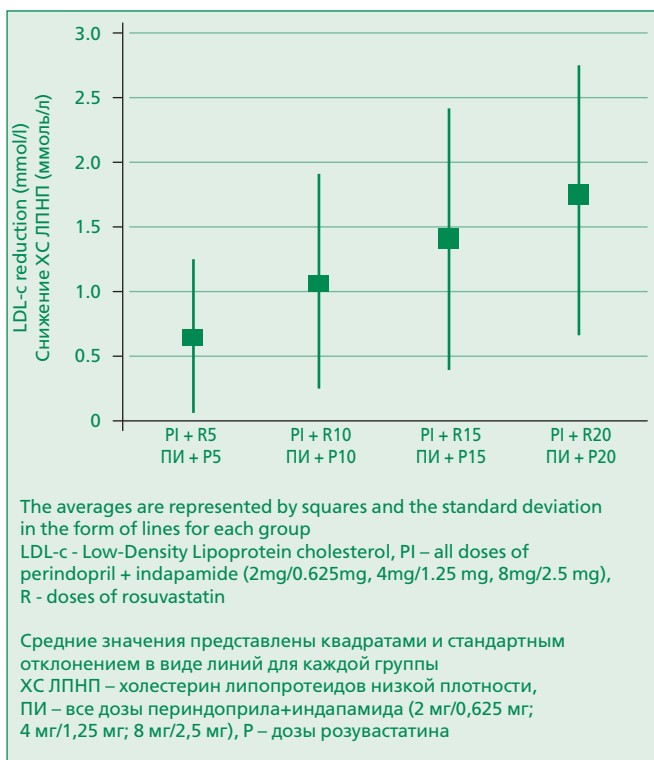


Figure 2. Decreased levels of LDL cholesterol in the combined groups of perindopril+indapamide+rosuvastatin

Рисунок 2. Снижение уровней ХС ЛПНП в объединенных группах ПИР

Сопутствующая терапия периндоприлом, индапамидом и розувастатином продемонстрировала дозозависимое снижение уровней ХС ЛПНП во всех четырех группах лечения.

Безопасность

Анализ переносимости был проведен путем регистрации нежелательных явлений, изменений в ла-

бораторных показателях и физических признаках, ЧСС, отклонений на электрокардиограмме.

После 4 нед лечения 3 из 1383 пациентов сообщили о нежелательных явлениях, тогда как 13 пациентов сообщили о нежелательных явлениях в конце исследования. Нежелательные явления были несерьезными и не потребовали отмены препаратов.

О нежелательных явлениях сообщили пациенты (12 женщин и 3 мужчины в возрасте 41-70 лет) из следующих групп лечения:

- ПИР 8+2,5+10: 5 пациентов
- ПИР 4+1,25+10: 4 пациента
- ПИР 8+2,5+15: 2 пациента
- ПИР 4+1,25+15: 1 пациент
- ПИР 4+1,25+20: 1 пациент
- ПИР 2+0,625+5: 1 пациент
- ПР 4+5: 1 пациент.

Все эти пациенты завершили 8-недельную терапию. В общем переносимость всех схем лечения была хорошей.

Обсуждение

Целью этого исследования являлась оценка эффекта сопутствующего лечения периндоприлом, индапамидом и розувастатином у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. Результаты продемонстрировали значительное снижение САД, ДАД и ХС ЛПНП по сравнению с исходными значениями во всех группах лечения, как и предполагалось. При рассмотрении результатов можно отметить, что большее снижение САД было обусловлено более высокими дозами периндоприла и индапамида, и наоборот. Например, в конце исследования в группах ПИР 4+1,25+20, ПИР 8+2,5+15 и ПИР 8+2,5+20 отмечено снижение САД более чем на 30 мм рт. ст., тогда как в других группах ПИР уровни САД снизились ме-

нее чем на 30 мм рт. ст. Подобным образом, большее снижение ДАД было обусловлено более высокими дозами периндоприла и индапамида, и наоборот. Это лучше продемонстрировано в объединенных группах ПИР (табл. 3 и рис. 1), где пациенты, получавшие одинаковые дозы периндоприла и индапамида, объединены для того, чтобы показать, что более высокие дозы периндоприла и индапамида приводят к большему снижению САД и ДАД.

В исследовании PRIMUS (n=8023; средний возраст 59,6 лет, 48,1% мужчин) при лечении пациентов с артериальной гипертензией комбинацией периндоприлом/индапамидом также отмечено эффективное сопоставимое снижение САД (Δ -27,9 мм рт.ст.), ДАД (Δ -13,7 мм рт.ст.) и пульсового АД (Δ -14,2 мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем ($p<0,0001$) [9]. 96% пациентов ответили на лечение, и у 50% пациентов был достигнут целевой уровень АД ($<140/90$ мм рт.ст.).

В исследовании PIANIST (n=4731) применение тройной комбинации периндоприл+индапамид+амлодипин в лечении пациентов с недостаточным контролем АД привело к снижению САД/ДАД на $28,3\pm 13,5/13,8\pm 9,4$ мм рт.ст. ($p<0,0001$) от исходного [10]. Целевой уровень АД был достигнут у 72,0% пациентов и у 81 и 91% пациентов, ранее получавших ингибитор АПФ/гидрохлоротиазид или блокатор рецепторов ангиотензина/гидрохлоротиазид, соответственно.

Помимо эффективного контроля АД во всех группах было отмечено и статистически значимое снижение ХС ЛПНП в конце исследования по сравнению с исходными значениями. В большинстве групп большее снижение ХС ЛПНП отмечено при приеме более высоких доз розувастатина. По сводному анализу, представленному на рис. 2, наибольшее снижение ХС ЛПНП было достигнуто в группах ПР п+20 и ПИР п+и+20 (розувастатин 20 мг), как и ожидалось, а наименьшее – в группах ПР п+5 и ПИР п+и+5 (розувастатин 5 мг).

Использование розувастатина подкрепляется доказанной эффективностью и безопасностью этого препарата, продемонстрированных в крупных исследованиях [12].

В ряде клинических исследований показано значимое снижение риска ИБС, инсульта и смерти у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний при использовании антигипертензивных и гиполипидемических средств [13,14]. Но особенности их дизайна не позволили в полной мере оценить возможности сочетанного воздействия на несколько факторов риска. Существенным преимуществом настоящего исследования служит то, что оно продемонстрировало одновременное воздействие лечения на два фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений – артериальную гипертензию и дислипидемию. Данный подход позволяет оценить возможности фармакотерапии в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в рамках глобальной кардиоваскулярной протекции. В основе последней лежит применение доступных и безопасных препаратов, оказывающих эффективное многофакторное воздействие на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали значительное снижение САД, ДАД и ХС ЛПНП по сравнению с исходными значениями во всех группах лечения. Аналогичное или большее снижение САД наблюдалось в группах ПИР по сравнению с группами ПР. Кроме того, продемонстрирован дозозависимый эффект в отношении снижения САД и ХС ЛПНП во всех комбинациях лечения. Переносимость лечения была хорошей.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией KRKA, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided KRKA Company, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-96.
2. Collins D.R., Tompson A.C., Onakpoya I.J., et al. Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: systematic review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2017;7(3):e013650.
3. Cardiovascular prevention. National recommendations. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika*. 2011; 10(6) suppl 2: 3-64. (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;10(6) приложение 2:3-64].
4. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603.
5. Olsen M.H., Angell S.Y., Asma S., et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016;388(10060):2665-712.
6. Drapkina O.M., on behalf of SYNERGY researchers. Combination Therapy of High-Risk Patients in Real Clinical Practice. Results of SYNERGY Study. Part 1. Antihypertensive Branch. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):155-63. (In Russ.) [Драпкина О.М., от имени исследователей СИНЕРГИЯ. Комбинированная терапия пациентов высокого риска в условиях реальной клинической практики. Результаты исследования СИНЕРГИЯ. Часть 1. Антигипертензивная ветвь. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):155-63].
7. Collins R., Reith C., Emberson J., et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-61.
8. Emberson J., Whincup P., Morris R. et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2004;25(6):484-91.
9. Holzgreve H., Risler T., Trenkwalder P. Efficacy and tolerability of the perindopril/indapamide combination therapy for hypertension: the PRIMUS study. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1849-58.
10. Toth K. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45.
11. Drapkina O.M., Eliashevich S.O. Efficacy and Safety of Rosuvastatin in Patients of Different Risk Groups of Developing Cardiovascular Diseases. *Kardiologia*. 2015;55(2):72-81. (In Russ.) [Драпкина О.М., Елиашевич С.О. Эффективность и безопасность розувастатина у пациентов различных групп сердечно-сосудистого риска. Кардиология. 2015;55(2):72-81].
12. O'Keefe J.H., Carter M.D., Lavie C.J., Bell D.S. The gravity of JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Postgrad Med*. 2009 May;121(3):113-8.
13. 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(23):2981-97.
14. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., 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). *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58.

About the Authors:

Oksana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Acting Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Alexey S. Lishuta – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, и.о. директора НМИЦ ПМ

Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова