

Исследование АНИЧКОВ: влияние комбинированной гипотензивной и гиполипидемической терапии на сердечно-сосудистые осложнения у пациентов высокого и очень высокого риска

И.В. Сергиенко¹, А.А. Аншелес¹, О.М. Драпкина², Н.Б. Горнякова¹, М.Ю. Зубарева¹, Р.Н. Шепель², В.В. Кухарчук¹, С.А. Бойцов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Основными способами снижения риска сердечно-сосудистых осложнений остаются изменение образа жизни, медикаментозная терапия, направленная на достижение целевых уровней артериального давления (АД), нормализацию липидного профиля, коррекция других факторов риска. Особую роль играет приверженность пациента терапии, особенно в рамках первичной профилактики, что диктует необходимость реализации концепции фиксированных комбинаций (ФК) препаратов. Примерно 70% пациентов с АГ имеют повышенный уровень общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), что определяет целесообразность применения ФК, содержащей статин в сочетании с двумя препаратами антигипертензивного действия.

Цель исследования – оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с повышением уровней ОХС и ХС ЛПНП и сопутствующей артериальной гипертензией (АГ), сравнительный анализ приверженности, эффективности и безопасности различных форм комбинированной терапии в амбулаторной практике, включая перспективную ФК лизиноприл/амлодипин/розувастатин (препарат Эквимер®).

Материалы и методы. В исследование АНИЧКОВ включены 702 пациента из Москвы и Московской области старше 18 лет с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л в период с марта 2017 г. по декабрь 2018 г. на базе двух федеральных центров. По итогам клинико-инструментального обследования в рамках визита 1 пациентам назначалась терапия по одной из трех схем: при отсутствии у пациента АГ назначалась схема I (Мертенил® в начальной дозировке 10 мг/сут), в случае наличия АГ в анамнезе или ее выявления на этапе визита 1 методом конвертов назначалась схема терапии II (Эквимер® 5/10/10 мг/сут) или III (Мертенил® 10 мг/сут + Экватор® 5/10 мг/сут). В ходе наблюдения схема терапии не менялась, однако при недостижении целевых уровней (ЦУ) ХС ЛПНП и/или АД дозы препаратов могли быть увеличены. Анализ основных эффектов назначенной терапии проводился в течение 12 мес, также оценивалась частота возникновения твердых конечных точек: сердечно-сосудистой смерти, острого коронарного синдрома (ОКС), инсульта или госпитализации для выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Результаты и обсуждение. По итогам визита 1 схема I назначена 390 пациентам (55,6%), схема II – 190 (27,1%), схема III – 122 (17,4%). У 147 (20,9%) пациентов уровень триглицеридов (ТГ) составлял $>2,3$ ммоль/л, что потребовало дополнительного назначения фенофибрат в дозе 145 мг/сут. Уровень комплаентности составил 89,5%, в том числе в группе схемы I – 91,7%, схемы II – 90,5%, схемы III – лишь 81,8%. В целом среди комплаентных пациентов ($n=590$) снижение уровня ОХС составило 41,0%, ХС ЛПНП – 47,4%. ЦУ ХС ЛПНП $<2,5$ ммоль/л достигли 16,6% пациентов, $<1,8$ ммоль/л – 5,6%. В подгруппе пациентов, принимавших фенофибрат, снижение уровня ТГ составило 34,6%. В течение срока наблюдения у 27 (4,6%) пациентов отмечено 47 случаев возникновения побочных эффектов, не потребовавших модификации терапии. Снижение систолического АД у комплаентных пациентов из групп схемы терапии II и III составило в среднем 20 мм рт. ст. (13,1%), диастолического АД – 12 мм рт. ст. (13,6%), ЦУ АД ($<140/90$ мм рт. ст.) достигли 83,7 и 80,8% пациентов, соответственно, ЦУ АД и ХС ЛПНП $<2,5$ ммоль/л достигли 14,5 и 13,1% пациентов, соответственно, $<1,8$ ммоль/л – 5,8 и 5,1%, соответственно. В течение срока наблюдения не зафиксировано летальных исходов, другие компоненты твердой конечной точки отмечены у 38 (5,8%) пациентов, в том числе 27 (4,6%) – среди комплаентных пациентов и 11 (15,9%) – среди некомплаентных ($p<0,01$). У 19 из 38 пациентов (50%) конечной точкой послужила госпитализация для выполнения плановой ЧКВ, у 12 (31,6%) – ОКС, у 7 (18,4%) – острое нарушение мозгового кровообращения.

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали достаточный гиполипидемический эффект и высокую безопасность препаратов Мертенил® и Эквимер®. Отмечена более высокая приверженность приему комбинированного препарата, чем двух монопрепаратов. Достижение ЦУ АД и ХС ЛПНП является проблематичным, что диктует целесообразность использования фиксированных комбинаций препаратов, особенно в первичной профилактике.

Ключевые слова: комбинированная гипотензивная терапия, гиполипидемическая терапия, высокий сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Драпкина О.М. и др. Исследование АНИЧКОВ: влияние комбинированной гипотензивной и гиполипидемической терапии на сердечно-сосудистые осложнения у пациентов высокого и очень высокого риска. Терапевтический архив. 2019; 91 (4): 90–98. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000104

ANICHKOV study: the effect of combined hypotensive and lipid-lowering therapy on cardiovascular complications in patients of high and very high risk

I.V. Sergienko¹, A.A. Anshel's¹, O.M. Drapkina², N.B. Gornyakova¹, M.Yu. Zubareva¹, R.N. Shepel², V.V. Kuharchuk¹, S.A. Boytsov¹

¹National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia;

²National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Reducing the risk of cardiovascular complications include lifestyle changes, drug therapy for achieving target blood pressure levels, normalizing the lipid profile, and correcting other risk factors. Adherence to therapy is of particular role, especially in primary prevention, which determines the need to implement the concept of fixed combinations. Approximately 70% of patients with AH have elevated levels of total cholesterol (TCh) and LDL-C, which determines the feasibility of using a FC containing a statin with two antihypertensive drugs.

Aim. The aim of the study was to assess cardiovascular risk in patients with elevated levels of total cholesterol and LDL-C and concomitant AH, a comparative analysis of adherence, efficacy and safety of various forms of combined therapy in outpatient practice, including promising lisinopril/amlodipine/rosuvastatin FC (Ekvimer®).

Materials and methods. The ANICHKOV study included 702 patients in Moscow and the Moscow region over 18 years old with a

cholesterol level ≥ 7.5 mmol/l and/or LDL-C ≥ 4.9 mmol/l from March 2017 to December 2018 based on 2 federal centers. According to the results of visit I, patients were prescribed with one of three therapy schemes. In the absence of AH, patients received scheme I (Mertenil® at initial dosage of 10 mg/day). When history of AH existed or AH detected at visit I, patients were randomized to scheme II (Ekvamer® 5/10/10 mg/day) or III (Mertenil® 10 mg/day + Ekvator® 5/10 mg/day). During the observation, the treatment scheme remained unchanged, however, if the target levels of LDL-C and/or BP were not reached, the doses could be increased. The analysis of the main effects of the prescribed therapy were carried out for 12 months, and the frequency of MACE (CVD, ACS, stroke, or hospitalization to perform PCI) was also evaluated

Results and discussion. Following the visit I, scheme I was assigned to 390 patients (55.6%), scheme II – 190 (27.1%), scheme III – 122 (17.4%). In 147 patients (20.9%), TG level was >2.3 mmol/l, which required additional fenofibrate intake in a dose of 145 mg/day. Adherence level was 89.5%, including scheme I – 91.7%, scheme II – 90.5%, scheme III – only 81.8%. In general, among compliant patients ($n = 590$), the decrease in TCh level was 41.0%, LDL-C – 47.4%. 16.6% of patients reached target levels of LDL-C <2.5 mmol/l, 5.6% – <1.8 mmol/l. In the fenofibrate subgroup, TG level decrease was 34.6%. During the follow-up period, 47 cases of side effects were observed in 27 patients (4.6%), that did not require modification of therapy. Systolic BP reduction in compliant patients of schemes II and III was 20 mm. Hg (13.1%), diastolic BP – 12 mm. Hg (13.6%), target BP levels ($<140/90$ mm. Hg) reached 83.7% and 80.8% of patients, respectively, target levels of BP and LDL-C <2.5 mmol/l reached 14.5% and 13.1% of patients, respectively, <1.8 mmol/l – 5.8% and 5.1%, respectively. During the observation period no deaths were recorded, other components of MACE were observed in 38 patients (5.8%), including 27 among compliant patients (4.6%) and 11 among non-compliant (15.9%), $p < 0.01$. In 19 out of 38 patients (50%), hospitalization for routine PCI was the end point, ACS – in 12 (31.6%), and stroke – in 7 (18.4%).

Conclusion. The results of the study demonstrated a sufficient hypolipidemic effect and high safety of Mertenil® and Ekvamer®. A higher adherence to the combined preparation than to two monodrugs was noted. Achieving target levels of BP and LDL-C is problematic, which dictates the expediency of using fixed combinations of drugs, especially in primary prevention.

Keywords: combined antihypertensive therapy, lipid-lowering therapy, high cardiovascular risk.

For citation: Sergienko I.V., Ansheles A.A., Drapkina O.M., et al. ANICHKOV study: the effect of combined hypotensive and lipid-lowering therapy on cardiovascular complications in patients of high and very high risk. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (4): 90–98. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000104

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ГХС – гиперхолестеринемия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДС БЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИМ – инфаркт миокарда
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ОКС – острый коронарный синдром
ОХС – общий холестерин

САД – систолическое артериальное давление
СРБ – С-реактивный белок
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ТГ – триглицериды
ФК – фиксированная комбинация
ХС – холестерин
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ЦУ – целевой уровень
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Важнейшей задачей практической кардиологии остается снижение сердечно-сосудистой смертности. Большая роль в решении этой задачи отводится первичному звену здравоохранения и первичной профилактике, поскольку первым проявлением сердечно-сосудистого заболевания может оказаться такое тяжелое осложнение, как острый коронарный синдром (ОКС) или инсульт, и даже сердечно-сосудистая смерть. Важными факторами риска сердечно-

сосудистых осложнений (ССО) являются гиперхолестеринемия (ГХС) и артериальная гипертензия (АГ), а основным способом их коррекции остается медикаментозная терапия, направленная на достижение целевых уровней (ЦУ) артериального давления (АД), нормализацию липидного профиля, а также устранение других факторов риска, таких как курение, гипергликемия, излишняя масса тела и гиподинамия [1]. Особую роль играют меры по повышению приверженности пациента проводимой терапии, особенно в рамках первичной профилактики [2]. Как правило, приверженность постоянной терапии начинает значительно уменьшаться после 3 мес с момента ее начала [3], а также в случае назначения нескольких препаратов в виде отдельных форм, по сравнению с применением одной комбинированной формы [4, 5]. К сожалению, повышению приверженности способствует лишь предшествующий негативный фон сердечно-сосудистых событий, поэтому большое значение имеет внимание именно к превентивной приверженности [6].

Таким образом, к основным компонентам успешности терапии, направленной на профилактику и снижение риска ССО в амбулаторной практике, относятся упрощение схемы приема препаратов [7] и более интенсивный контроль, в том числе увеличение числа визитов или точек контроля по телефону и уменьшение интервалов между ними [8, 9].

Сведения об авторах:

Сергиенко Игорь Владимирович – д.м.н., руководитель лаб. фенотипов атеросклероза НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Драпкина Оксана Михайловна – член-корр. РАН, д.м.н., проф., директор ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины»

Горнякова Наталья Бадриевна – к.м.н., м.н.с. отд. проблем атеросклероза НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Зубарева Марина Юрьевна – к.м.н., м.н.с. отд. проблем атеросклероза НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Шепель Руслан Николаевич – руководитель отд. организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, помощник директора по региональному развитию ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины»

Кухарчук Валерий Владимирович – член-корр. РАН, д.м.н., проф., руководитель отд. проблем атеросклероза НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Бойцов Сергей Анатольевич – член-корр. РАН, д.м.н., проф., ген. директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Контактная информация:

Аншелес Алексей Аркадьевич – д.м.н., с.н.с. отд. радионуклидной диагностики и ПЭТ НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»; e-mail: a.ansheles@gmail.com

Для более удобного приема назначенных препаратов принимаются попытки реализации концепции фиксированной комбинации (ФК), или «полипилюли», содержащей несколько действующих веществ с различными механизмами действия и несколькими вариантами дозировки каждого компонента. В исследовании FOCUS, включавшем 2118 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), показано увеличение приверженности терапии ФК в рамках вторичной профилактики ССО [10]. Что касается комбинированной гипотензивной терапии, одним из эффективных подходов является сочетание ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагониста кальция. В практике нашла широкое применение комбинация лизиноприла и амлодипина (препарат Экватор®), показавшего свою высокую антигипертензивную эффективность [11]. При этом известно, что в России примерно 70% пациентов с АГ имеют повышенный уровень общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП; исследование ЭССЕ-РФ), однако статинотерапия, по данным регистра РЕКВАЗА, назначается лишь 36% таких пациентов, несмотря на то что исследование ASCOT-LLA продемонстрировало значительную роль статинов в улучшении прогноза при АГ [12–14]. В исследовании ТРИУМВИРАТ (2015), включавшем 3-месячное наблюдение за 1165 пациентами с неконтролируемой АГ, продемонстрирована высокая гипотензивная эффективность препарата Экватор®, а риск ССО удалось дополнительно снизить за счет назначения розувастатина (препарат Мертенил®) [15]. Это исследование создало предпосылки для ожидания хороших перспектив клинического применения нового трехкомпонентного препарата Эквамер®, вышедшего в 2016 г. и содержащего ФК лизиноприла, амлодипина и розувастатина в одной лекарственной форме. Действительно, по данным исследования АЛРОЗА, перевод пациентов, уже находящихся на подобранной антигипертензивной терапии, на комбинированный препарат Эквамер® сопровождался дополнительным снижением систолического АД (САД) на 5 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – на 4 мм рт. ст., а также снижением уровня ХС ЛПНП в среднем на 50% [16]. В связи с этим в декабре 2016 г. было инициировано исследование АНИЧКОВ, целью которого стала оценка сердечно-сосудистого риска при 12-месячном наблюдении у пациентов Москвы и Московской области с ГХС, в том числе с сопутствующей АГ, и сравнительный анализ приверженности, эффективности и безопасности различных форм комбинированной терапии в амбулаторной практике, включая перспективную ФК лизиноприл/амлодипин/розувастатин (препарат Эквамер®).

Материалы и методы

В исследование включены пациенты из базы данных диагностической лаборатории «Инвитро» по Москве и Московской области старше 18 лет с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л. Пациенты получали приглашение на первичный визит в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» или ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины». По итогам визита, после получения согласия на участие, в исследование включено 702 пациента. Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

На момент включения в исследование какие-либо препараты принимали 178 (25,4%) пациентов, причем статины получали всего 89 (12,7%), в том числе 56,2% – аторвастатин, 32,6% – розувастатин, 10,1% – симвастатин. Комбинированную гипополипидемическую терапию (с эзетимибом) принимали лишь двое пациентов (0,3%). Бета-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=702)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	57 [51; 62]
Мужчины, n (%)	295 (42,0)
Индекс массы тела, кг/м ² , М±σ	26,2±2,8
Макс. значения ОХС в анамнезе, ммоль/л, М±σ	8,1±0,9
Впервые узнали о ГХС, n (%)	428 (61,0)
Диагностированная АГ, n (%)	289 (41,2)
Курят/курили ранее, n (%)	106 (15,1)/ 201 (28,6)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	29 (4,1)
Документированная ИБС, n (%)	40 (5,7)
Категория риска SCORE, n (%):	
низкий	72 (10,2)
умеренный	330 (47,0)
высокий	137 (19,5)
очень высокий	65 (9,3)
SCORE неприменим (исходно очень высокий риск), n (%)	98 (14,0)
Диагноз семейной ГХС, n (%):	
маловероятно	478 (68,1)
вероятно	213 (30,3)
определенно	11 (1,6)

Таблица 2. Липидный профиль, АД и данные ДС БЦА у пациентов во время визита 1

Показатель	Значение
ОХС, ммоль/л, М±σ	7,8±0,8
ХС ЛПНП, ммоль/л, М±σ	5,7±0,7
ХС ЛПВП, ммоль/л, М±σ	1,5±0,4
ТГ, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,1 [1,3; 2,7]
ТГ >2,3 ммоль/л, n (%)	147 (20,9)
СРБ, мг/дл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [1,0; 3,6]
Глюкоза, ммоль/л, М±σ	5,6±1,9
Липопротеид(а), мг/дл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,4 [17,4; 70,7]
САД/ДАД, мм рт. ст, М±σ	127,5±10,5 / 79,6±6,4
ДС БЦА, %:	
асимптомный атеросклероз	78,0
симптомный атеросклероз	1,4
нет атеросклероза	20,6

Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, СРБ – С-реактивный белок.

блокаторы принимали 10,9% пациентов, антагонисты кальция – 14,7%, иАПФ – 16,1%, блокаторы рецепторов ангиотензина-II – 6,3%, диуретики – 1,4%, антиагреганты – 13,3%, антикоагулянты – 0,6%, антигипергликемические препараты – 1,7%.

В рамках визита 1 пациентам было измерено АД, проведен биохимический анализ крови и выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА; табл. 2).

Анализ основных эффектов назначенной терапии проводился в течение пяти последующих визитов (через 1, 2, 3, 6 и 12 мес). Если во время какого-либо из визитов выяснялось, что пациент не соблюдает схему приема препарата (самостоятельное изменение дозировки или кратности, от-

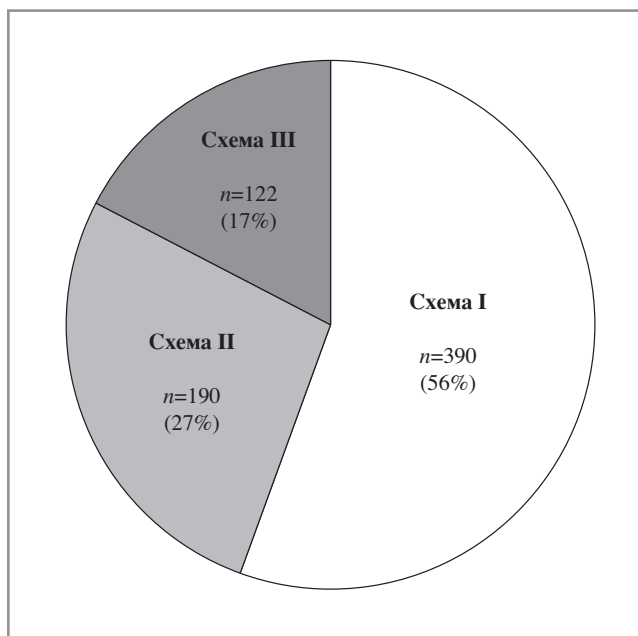


Рис. 1. Распределение назначенных схем терапии в исследуемой группе (I – Мертенил®, II – Эквамер®, III – Мертенил® + Экватор®).

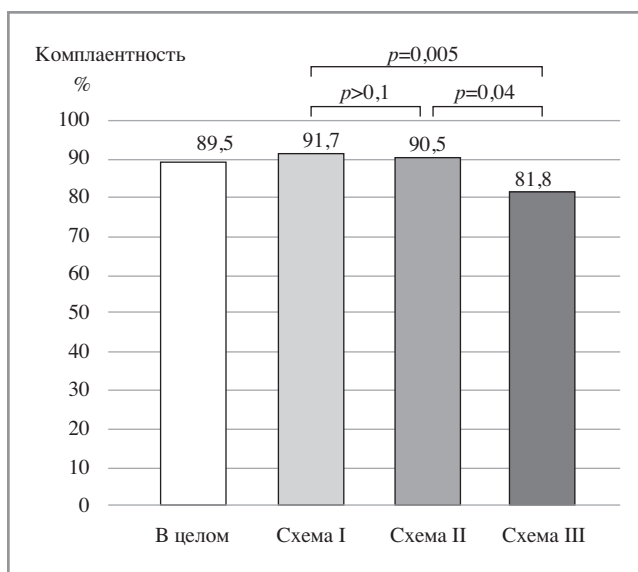


Рис. 2. COMPLAINTNESS пациентов в группах исследуемых схем терапии.

мена приема), пациент считался некомплаентным. Динамику показателей у таких пациентов, при наличии возможности, далее наблюдали отдельно. В течение срока наблюдения оценивалась частота возникновения твердых конечных точек: сердечно-сосудистой смерти, ОКС, инсульта или госпитализации для выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Результаты

По итогам визита I схема терапии была назначена следующим образом: при отсутствии у пациента АГ ему назначалась схема I (Мертенил® в начальной дозировке 10 мг/сут). В случае наличия у пациента АГ (АД >140/90 мм рт. ст.) в анамнезе (n=289) или при ее выявлении на этапе ви-

зита I (n=23) пациенту методом конвертов назначалась схема терапии II (Эквамер® в начальной дозировке 5/10/10 мг) или III (Мертенил® 10 мг + Экватор® 5/10 мг). В результате схема I назначена 390 пациентам (56%), схема II – 190 (27%), схема III – 122 (17%; рис. 1).

У 147 (20,9%) пациентов уровень ТГ составлял >2,3 ммоль/л. Этим пациентам в соответствии с Российскими рекомендациями 2017 г. по ведению пациентов с нарушениями липидного обмена был дополнительно назначен фенофибрат (препарат Трайкор®) в дозе 145 мг/сут.

В ходе наблюдения схема терапии не менялась, однако при недостижении ЦУ параметров (ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л для категории очень высокого риска, <2,5 ммоль/л для категории высокого риска и/или АД <140/90 мм рт. ст.) дозировка назначенного препарата в рамках текущей схемы могла увеличиваться. Так, в группе схемы I доза препарата Мертенил® на визите 2 была увеличена до 20 мг/сут у 151 пациента (38,7%), на визите 3 была увеличена до 40 мг/сут у 37 (9,5%) пациентов, далее не менялась. В группе схемы II доза препарата Эквамер® на визите 2 была увеличена до 5/10/20 мг/сут у 59 (31,0%) пациентов, до 10/20/10 мг/сут у 54 (28,3%) пациентов, далее не менялась. В группе схемы III доза Мертенила® на визите 2 была увеличена до 20 мг/сут у 53 (43,1%) пациентов, доза Экватора® (до 5/20 мг/сут) – у 36 (29,4%), на визите 3 доза Мертенила® была увеличена до 40 мг/сут у 8 (6,9%) пациентов, доза Экватора® (до 10/20 мг/сут) – у 6 (4,9%). В группах I и III терапия считалась подобранной после визита 3, в группе II – после визита 2 и оставалась неизменной до конца наблюдения.

По итогам 12 мес наблюдения 43 пациента исключены из анализа по причине потери контакта или невозможности получить всю необходимую информацию. Полные данные получены от 659 пациентов, в том числе находящихся на терапии по схеме I – 348 (52,8%), II – 190 (28,8%), III – 121 (18,4%). Из них назначенную схему терапии принимали 590 пациентов, т. е. уровень комплаентности составил 89,5%, в том числе в группе схемы I – 91,7% (n=319), схемы II – 90,5% (n=172). COMPLAINTNESS в группе схемы III составила 81,8% (n=99), что достоверно ниже, чем в группах схемы I и II (рис. 2).

В целом по группе комплаентных пациентов (n=590) снижение уровня ОХС составило 41%, ХС ЛПНП – 47,4%. При этом указанные уровни снижения, как правило, достигались ко 2–3-му месяцу терапии и сохранялись на том же уровне в течение всего срока наблюдения. Средние значения ОХС на фоне терапии в целом составили 4,6±0,9 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,0±0,7 ммоль/л (рис. 3).

В подгруппе пациентов с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л (n=147, средние значения ТГ – 2,6 [2,3; 3,3] ммоль/л) оценивались гиполипидемические эффекты фенофибрата (Трайкор®). COMPLAINTNESS в приеме данного препарата составила 81,6% (n=120). Снижение уровня ТГ составило 34,6% (в среднем на 0,9 [0,4; 1,3] ммоль/л), уровень ТГ на финальном визите – 1,7 [1,4; 2,1] ммоль/л, доля пациентов с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л – 3,3% (n=4). У остальных пациентов, не имевших повышенных уровней ТГ и не принимавших Трайкор® (n=443), на фоне приема препарата Мертенил® снижение концентрации ТГ было достоверно меньшим (p<0,01) и составило 15,8% (в среднем на 0,3 [0,0; 0,5] ммоль/л; рис. 4).

Также в группе Трайкора® отмечено более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП (на 50,5% против 46,1%; p=0,06; рис. 5).

ЦУ ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л в целом достигли 98 (16,6%) пациентов, <1,8 ммоль/л – 33 (5,6%), различия

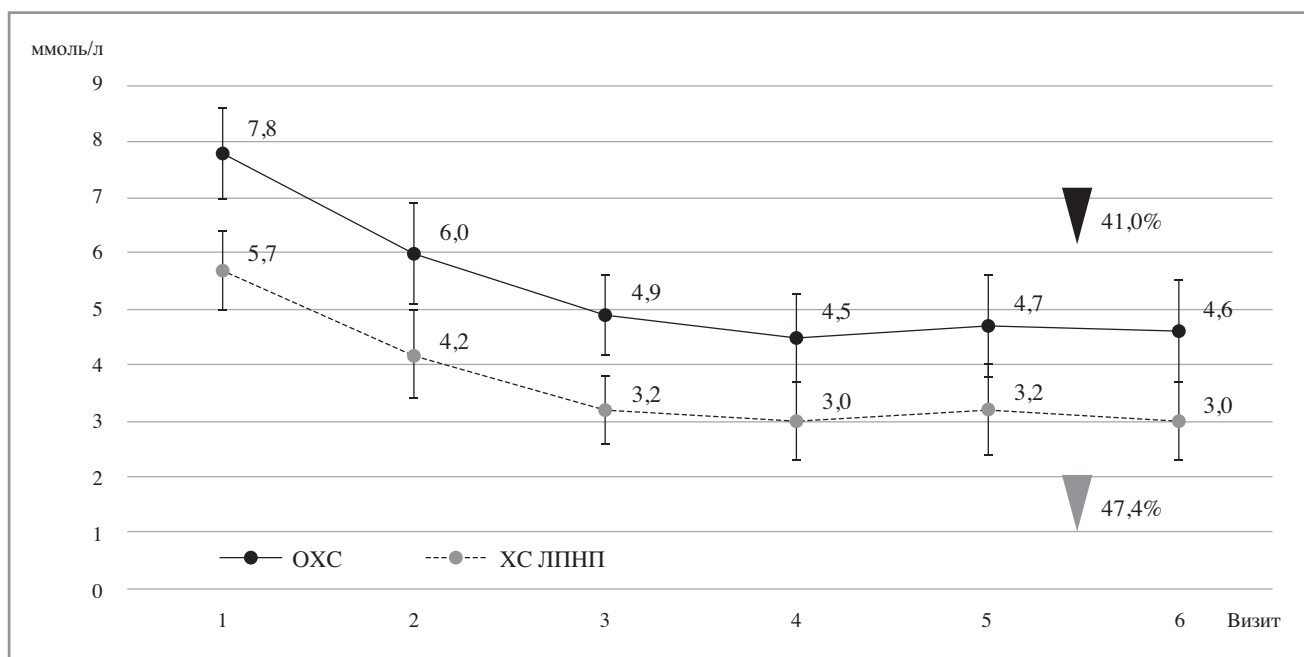


Рис. 3. Динамика уровней ОХС и ХС ЛПНП за период наблюдения.

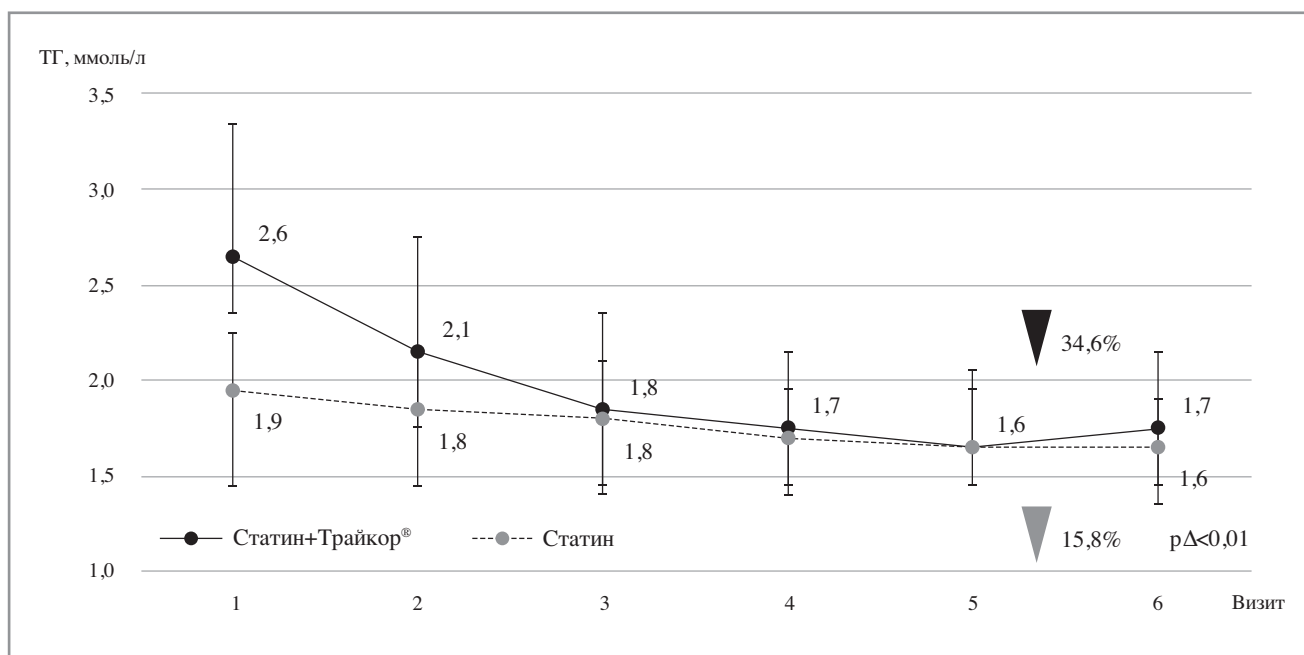


Рис. 4. Динамика уровня ТГ на фоне монотерапии розувастатином или в комбинации с фенофибратом за период наблюдения.

в частоте достижения ЦУ в группах схем I, II и III не были достоверными (рис. 6).

К финальному визиту, с учетом титрования дозы, розувастатин (Мертенил® или в составе препарата Эквамер®) в дозе 10 мг/сут принимали 353 пациента (59,8% от общего числа комплаентных), в дозе 20 мг/сут – 199 (33,7%), в дозе 40 мг/сут – 38 (6,5%).

В течение срока наблюдения у 27 (4,6%) пациентов было отмечено 47 случаев возникновения побочных эффектов, не потребовавших модификации терапии, из них 44 – легкой интенсивности, 3 – средней интенсивности. Среди случаев побочных эффектов 55,6% составили случаи мы-

шечной слабости или миалгии, 21,3% – расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, 6,4% – тяжесть в правом подреберье. Частота встречаемости побочных эффектов в трех исследуемых группах достоверно не различалась ($p=0,6$).

Динамика АД оценивалась у комплаентных пациентов из групп схемы терапии II и III ($n=271$). Исходно АД в этой группе было $152\pm 11 / 88\pm 6$ мм рт. ст. Снижение САД составило в среднем 20 мм рт. ст. (13,1%), ДАД – 12 мм рт. ст. (13,6%; рис. 7).

ЦУ АД (<140/90 мм рт. ст.) достигли 83,7 и 80,8% пациентов, соответственно, ЦУ и АД, и ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л –

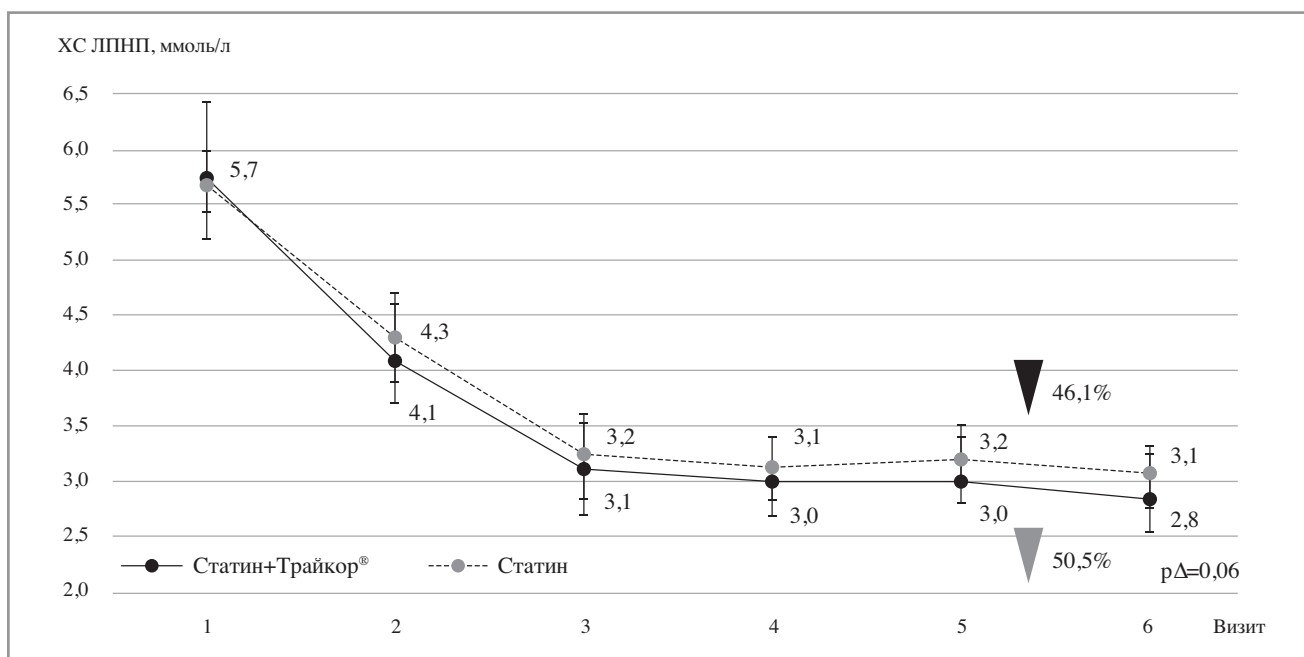


Рис. 5. Динамика уровня ХС ЛПНП на фоне монотерапии розувастатином или в комбинации с фенофибратом за период наблюдения.

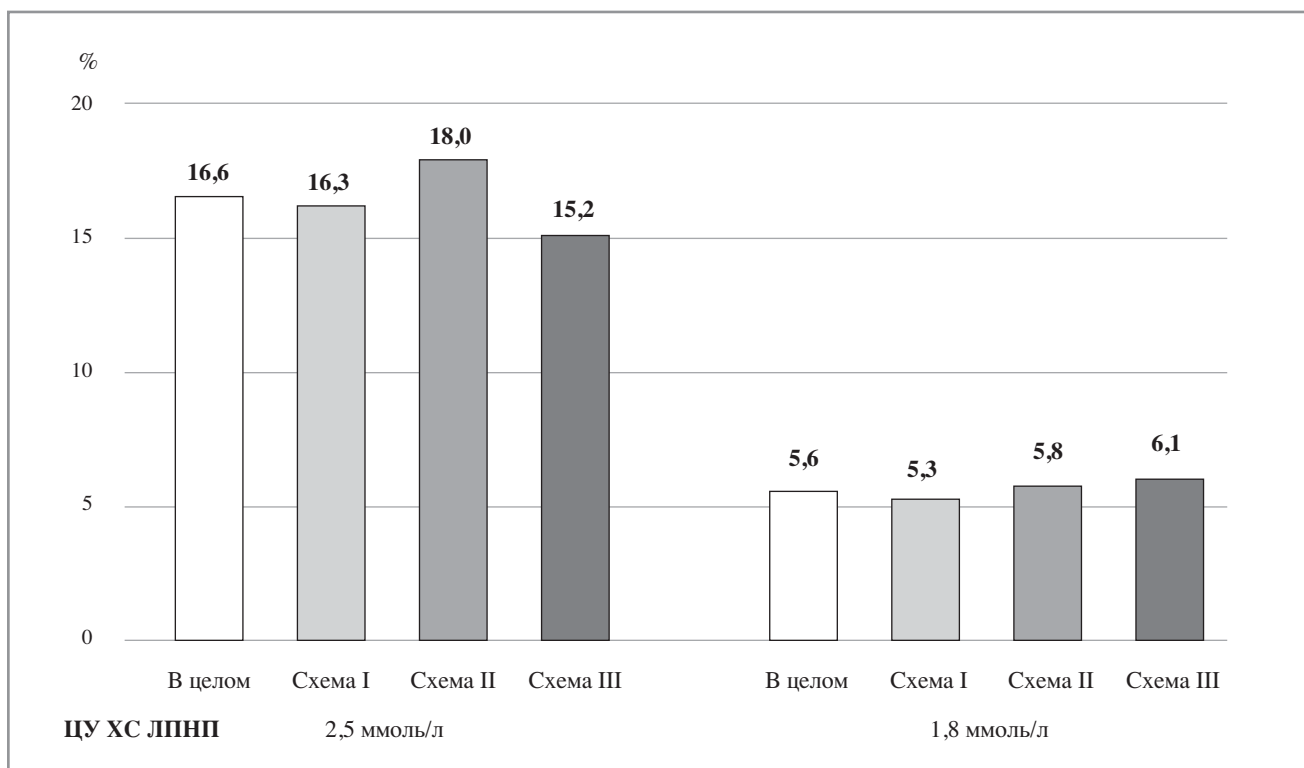


Рис. 6. Частота достижения ЦУ ХС ЛПНП в группах исследуемых схем терапии.

14,5 и 13,1% пациентов, соответственно, <1,8 ммоль/л – 5,8 и 5,1%, соответственно, различия между группами были недостоверны (рис. 8).

В группе некомплаентных пациентов (n=69) через 12 мес наблюдения уровень ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л отмечался у 4 (5,8%) пациентов, уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л не был достигнут ни у одного пациента. В группе некомплаентных пациентов, которым была назначена схема II или III (n=40), ЦУ АД не достигнуты ни у одного пациента.

В течение срока наблюдения летальных исходов не зафиксировано, другие компоненты твердой конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, экстренное ЧКВ) отмечены у 38 (5,8%) пациентов, в том числе 27 (4,6%) – среди комплаентных пациентов и 11 (15,9%) – среди некомплаентных (p<0,01; рис. 9). У 19 из 38 пациентов (50%) конечной точкой послужила госпитализация для выполнения плановой ЧКВ, у 12 (31,6%) – ОКС, у 7 (18,4%) – острое нарушение мозгового кровообращения.

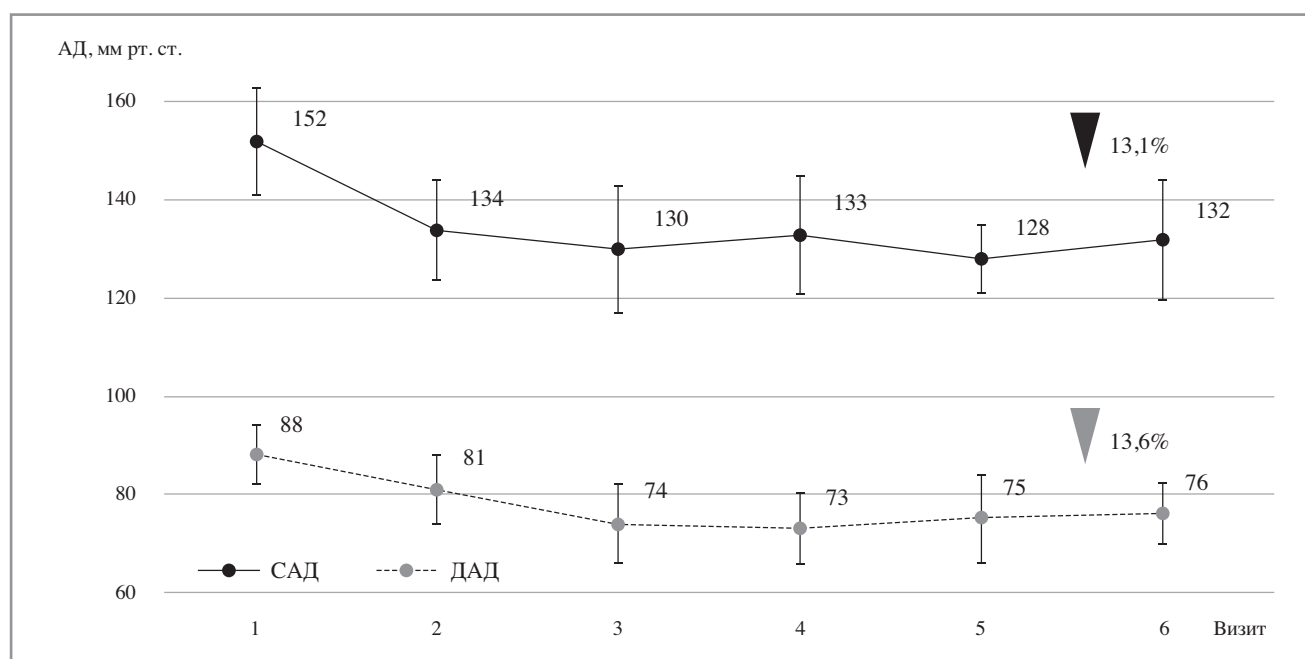


Рис. 7. Динамика уровней АД за период наблюдения.

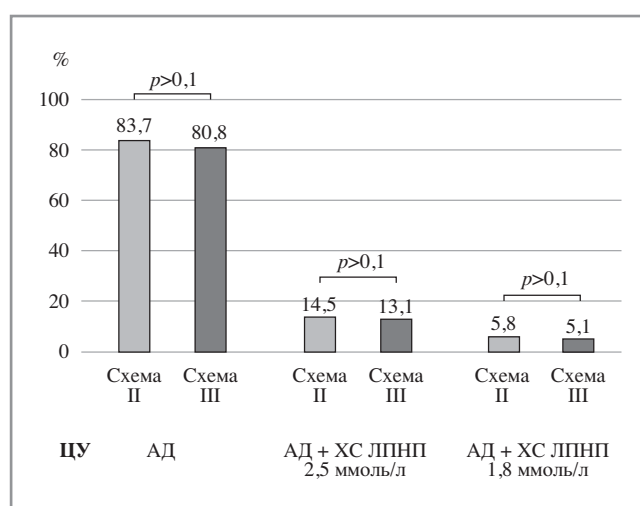


Рис. 8. Частота достижения ЦУ АД в группах исследуемых схем терапии.

На фоне терапии и достигнутого гипотензивного и гиполипидемического эффекта среди комплаентных пациентов, не достигших конечной точки, отмечено уменьшение доли высокой и очень высокой категории риска ССО (SCORE), рассчитанной повторно на финальном визите. Доля некомплаентных пациентов с высоким/очень высоким риском ССО в течение года увеличилась (рис. 10).

Обсуждение

Исследование АНИЧКОВ позволило рассмотреть высокую заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в контексте низкой информированности, низкой приверженности терапии и недостижении ЦУ как липидов, так и АД. Действительно, нами отмечено, что лишь 12,7% пациентов с ХС $> 7,5$ ммоль/л на момент включения в исследование назначена гиполипидемическая терапия. При этом комбинированная гиполипидемическая

терапия в первичной профилактике фактически не используется. Это можно объяснить, во-первых, тем, что пациенты даже при наличии высокого риска ССО в целом недостаточно информированы о роли ХС в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза. Прием гиполипидемических препаратов зачастую не воспринимается ими в качестве важного компонента образа жизни, в совокупности с убеждением о наличии серьезных побочных эффектов терапии. Эта ситуация является аргументом в пользу необходимой интенсификации популяционной профилактики, с упором на рассмотрение медикаментозной гиполипидемической терапии в качестве одного из основополагающих компонентов для предотвращения развития серьезных осложнений. Во-вторых, дезинформацию вносят референсные значения липидов в бланках биохимического анализа крови ряда лабораторий, где в качестве верхней границы нормы ОХС указано не 5,2 ммоль/л, а гораздо большие значения. Это дает пациенту ошибочное впечатление, что показатели его липидного профиля находятся в рамках нормальных значений. Далее, снижение уровня ХС ЛПНП (даже при недостижении целевого уровня) на фоне терапии статинами в некоторых лабораториях маркируется как «ниже нормы», что заставляет пациента усомниться в правильности назначенной гиполипидемической терапии. При выраженной ГХС использование монотерапии статинами недостаточно (в нашей работе уровня ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л достигли 16,6% пациентов, $< 1,8$ ммоль/л – 5,6%). Поскольку работа начата в 2016 г., за ЦУ ХС ЛПНП у лиц очень высокого риска принято значение 1,8 ммоль/л. В-третьих, очень часто статины назначаются без контроля динамики уровней липидов, что не позволяет в значимой степени снизить сердечно-сосудистый риск.

Таким образом, крайне низкая приверженность терапии в рамках первичной профилактики обуславливает необходимость учета даже таких факторов, как стоимость лечения. В связи с этим необходимо рассматривать назначение статинов-дженериков, характеризующихся безопасностью, эффективностью и обладающих биологической, фармакологической и клинической эквивалентностью оригиналь-

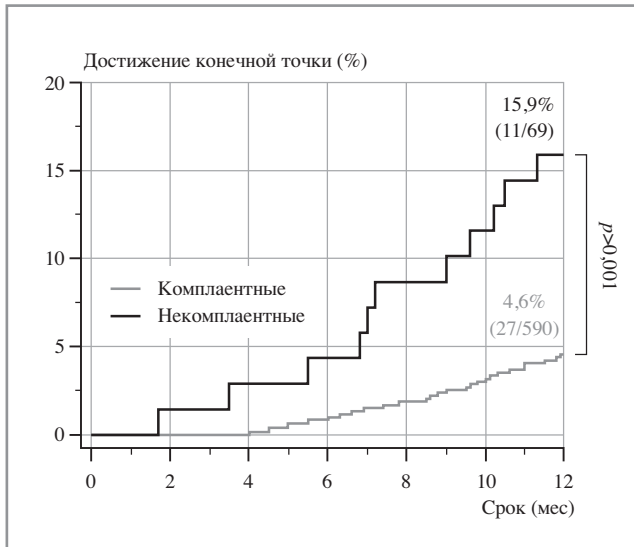


Рис. 9. Частота достижения нелетальных компонентов твердой первичной точки за период наблюдения в зависимости от комплаентности пациентов.

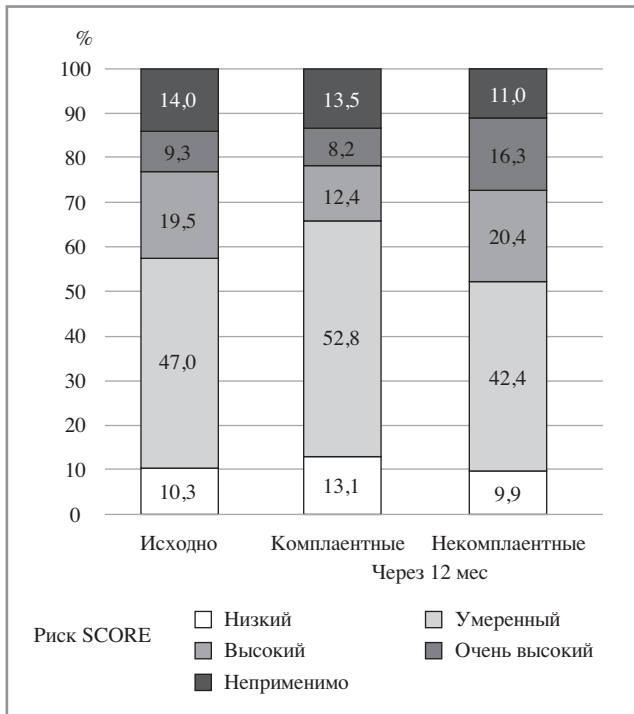


Рис. 10. Динамика структуры категорий риска ССО (SCORE) у комплаентных и некомплаентных пациентов за период наблюдения.

ным препаратам. Так, в нашем исследовании препараты Мертенил® и Эквамер® продемонстрировали достаточный гиполипидемический эффект: снижение уровня ХС ЛПНП на 47% в сочетании с высокой безопасностью.

Второй определяющей составляющей приверженности терапии является количество назначаемых форм препаратов. Поскольку пациенты, которым проводится первичная профилактика, не имеют жалоб и считают себя здоровыми, то убедить их использовать два-три, а иногда и четыре препарата зачастую оказывается сложной задачей. В нашем исследовании показано, что в первичной и вторичной профилактике приверженность одному комбинированному

препарату достоверно выше, чем двум монопрепаратам. Можно предположить, что наиболее целесообразны комбинации двух или трех препаратов в одной лекарственной форме. Большее количество препаратов приведет к сложностям с подбором дозировок каждого из компонентов.

Нами продемонстрировано, что ЦУ АД (<140/90 мм рт. ст.) в группах терапии II (Эквамер®) и III (Мертенил® + Эквамер®) достигли 83,7 и 80,8% пациентов, соответственно, ЦУ ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л в целом достигли 98 (16,6%) пациентов, <1,8 ммоль/л – 33 (5,6%). Одновременно ЦУ АД и ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л достигли 14,5 и 13,1% пациентов, соответственно, ЦУ АД и ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л – 5,8 и 5,1%, соответственно; различия между группами недостоверны. Согласно последним российским и зарубежным рекомендациям по коррекции нарушений липидного обмена, требуется либо достичь ЦУ ХС ЛПНП (у пациентов очень высокого риска – ниже 1,8 ммоль/л, у больных высокого риска – ниже 2,5 ммоль/л), либо снизить уровень ХС ЛПНП на 50% от базального. Поскольку в наше исследование включались пациенты с выраженной ГХС (средний уровень ХС ЛПНП составил 5,7±0,7 ммоль/л), эффективность гиполипидемической терапии в данном случае определялась не столько достижением ЦУ ХС ЛПНП, сколько снижением его уровня на 50% или более. Как уже отмечалось, достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП на 47,4% от базального уровня, что свидетельствует о выраженном гиполипидемическом эффекте розувастатина в составе Мертенила® и Эквамера®.

Новые практические данные получены нами при изучении наличия гипертриглицеридемии у лиц с выраженной ГХС. Частота выявления гипертриглицеридемии составила 21%. В подгруппе пациентов с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л (n=147, средние значения ТГ 2,6 [2,3; 3,3] ммоль/л), согласно рекомендациям, была проведена терапия фенофибратом (Трайкор®) в дозе 145 мг/сут. COMPLIANCE в приеме данного препарата оказалась достаточно высокой – 81,6%. К моменту окончания срока наблюдения продемонстрировано значительное (на 34,6%) снижение уровня ТГ; в среднем уровень ТГ составил 1,7 ммоль/л, доля пациентов с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л составила 3,3%. Следует отметить, что у пациентов, не имевших повышенных уровней ТГ и не принимавших Трайкор®, на фоне приема Мертенила® снижение ТГ оказалось достоверно меньшим (p<0,01) и составило 15,8% (в среднем на 0,3 ммоль/л). Также в группе розувастатин+фенофибрат отмечено более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП, чем только на фоне терапии розувастатином – 50,5% против 46,1% (p=0,06).

Результаты исследования АНИЧКОВ можно суммировать следующим образом:

1. Лишь 13% пациентов с ХС >7,5 ммоль/л в российской популяции принимают гиполипидемическую терапию.
2. Встречаемость гипертриглицеридемии у лиц российской популяции с выраженной ГХС составляет 21%.
3. Комбинированная гиполипидемическая терапия у пациентов с выраженной ГХС с целью первичной профилактики используется крайне редко.
4. При выраженной ГХС использование монотерапии статинами недостаточно.
5. Приверженность терапии возрастает при использовании ФК.
6. На фоне терапии амлодипин/лизиноприл/розувастатин (Эквамер®) или терапии амлодипин/лизиноприл+розувастатин (Эквамер® + Мертенил®) ЦУ АД (<140/90 мм рт. ст.) достигают 80–84% пациентов,

ЦУ АД и ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л достигают 14% пациентов, АД и ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л – 5–6%.

7. Для достижения ЦУ АД и ХС ЛПНП целесообразно использовать фиксированные комбинации препаратов, особенно в первичной профилактике.
8. Терапия фенофибратом (Трайкор®) снижает уровень ТГ на 35%.
9. Сердечно-сосудистые осложнения (ОКС, инсульт, экстренная реваскуляризация миокарда) у пациентов с выраженной ГХС на фоне приема гипотензивной терапии в виде дигидропиридин/АПФ и на фоне гипотензивной терапии розувастатином, с использованием фенофибрата при уровне ТГ >2,3 ммоль/л возникают в 5% случаев за год наблюдения. При отсутствии приверженности терапии – в 16% случаев.

Таким образом, первичная профилактика является наиболее важной в предотвращении сердечно-сосудистых

осложнений. Достижение одновременно ЦУ ХС ЛПНП и АД является весьма проблематичным. В соответствии с текущими рекомендациями по лечению АГ и с принципами назначения гипотензивной и гиполипидемической терапии, предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям, которые дают дополнительные возможности в достижении этих целей. Однако такие комбинированные препараты должны продемонстрировать как минимум не меньшую эффективность и безопасность, чем входящие в их состав компоненты. Терапия фиксированной комбинацией Эквамер® в настоящем исследовании продемонстрировала выраженный гиполипидемический и антигипертензивный эффекты в сочетании с высокой безопасностью.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Публикация подготовлена при поддержке компании
«Гедеон Рихтер».**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
2. Sasich LD, Wolfe SM, Pearson C, Swankin DA, Levin AA, et al. The National Council on Patient Information and Education. *JAMA*. 1997;278(18):1491-2.
3. Ockene IS, Hayman LL, Pasternak RC, Schron E, Dunbar-Jacob J. Task force #4 – adherence issues and behavior changes: achieving a long-term solution. 33rd Bethesda Conference. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):630-40.
4. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care*. 2000;9(9 Suppl):2-6.
5. Renshaw RM. Keys to diabetes control? Patience, persistence, and perseverance. *Manag Care*. 2007;16(5):35-8, 43.
6. Brinton EA. Understanding Patient Adherence and Concerns with STatins and MedicatION Discussions with Physicians (ACTION): A Survey on the Patient Perspective of Dialogue with Healthcare Providers Regarding Statin Therapy. *Clin Cardiol*. 2018;41(6):710-20 doi: 10.1002/clc.22975
7. Burns K, Turnbull F, Patel A, Peiris D. Opinions of community pharmacists on the value of a cardiovascular polypill as a means of improving medication compliance. *Int J Pharm Pract*. 2012;20(3):155-63. doi: 10.1111/j.2042-7174.2011.00175.x
8. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, et al. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. *Am J Hypertens*. 1997;10(7 Pt 1):697-704.
9. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1147-52. doi: 10.1001/archinte.165.10.1147
10. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernandez-Ortiz A, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2071-82. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.021
11. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(2):25-9 [Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, Tsoma VV, Salasyuk AS. Comparative efficacy of fixed combinations of lisinopril with amlodipine and enalapril with hydrochlorothiazide. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(2):25-9 (In Russ.)].
12. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11 (In Russ.)].
13. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Никулина Н.Н. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(1):4-14 [Boytsov SA, Yakushin SS, Martsevich SYu, Lukyanov MM, Nikulina NN, et al. Ambulatory-polyclinic register of cardiovascular diseases in the Ryazan region: main tasks, experience of creation and the first results. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(1):4-14 (In Russ.)].
14. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, 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(9364):1149-58. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0
15. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015;2(19):5-17 [Karpov YuA, Kukharchuk VV, Boytsov SA. The conclusion of the council of experts of Russian National Atherosclerosis Society (RNAS). Family hypercholesterolemia in the Russian Federation: unsolved problems of diagnosis and treatment. *Atherosclerosis i Dislipidemii = Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2015;2(19):5-17 (In Russ.)].
16. Бланкова З.Н., Асланян Н.С., Смолянинова Н.Г., Агеев Ф.Т. Современный подход к лечению больных высокого сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии. *Системные гипертензии*. 2017;14(1):12-6 [Blankova ZN, Aslanyan NS, Smolyaninova NG, Ageev FT. Modern approach to the treatment of patients with high cardiovascular risk: the possibility of combined therapy. *Systemic Hypertension*. 2017;14(1):12-6 (In Russ.)].

Поступила 27.09.2018