

Маркеры сердечно-сосудистого старения: эффекты многокомпонентной терапии

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, И.М. Семагина

ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

Цель. Изучить эффекты фиксированной комбинации амлодипина/лизиноприла в зависимости от назначения розувастатина на суточную динамику периферического и центрального АД, параметров артериальной ригидности, метаболические показатели, сердечно-сосудистый риск и сосудистый возраст у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Суточное мониторирование АД на плечевой артерии и аорте и определение параметров артериальной ригидности проводили с использованием системы BPLab Vasotens. Риск сердечно-сосудистых событий определяли по шкале ASCORE с последующей оценкой сосудистого возраста. В исследование было включено 36 пациентов (47% мужчин, 52,3±9,1 года, 44% курильщики, ИМТ 31,6±2,1 кг/м², клиническое АД 160,4±9,0/102,6±6,5 мм рт. ст.) с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Все пациенты получали фиксированную комбинацию амлодипина /лизиноприла в стартовой дозе 5/10 мг, которую при необходимости удваивали через 4 недели, чтобы достичь целевого АД <140/90 мм рт. ст. Пациентов рандомизировали на две группы и назначали розувастатин (n=18) или проводили только антигипертензивную терапию (n=18).

Результаты. Целевое АД было достигнуто у всех пациентов при приеме амлодипина/лизиноприла в стартовой дозе (n=26) или после ее удвоения (n=10). Повышение дозы статина с 10 до 20 мг потребовалось у 10 из 18 пациентов. Лечение фиксированной комбинацией амлодипина/лизиноприла привело к достоверному снижению центрального и периферического АД, скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) между сонной и бедренной артериями, сосудистого возраста и увеличению амплификации систолического и пульсового АД (p<0,05). При применении розувастатина эти изменения были более выраженными, в частности выявлена тенденция к более значительному снижению центрального систолического и пульсового АД и ночного индекса прироста, увеличению амплификации систолического и пульсового АД, снижению аугментации в ночное время, СРПВ и сосудистого возраста. Средний индекс риска развития сердечно-сосудистых исходов в течение 5 лет по шкале ASCORE достоверно снизился в обеих группах.

Заключение. Фиксированная комбинация амлодипина/лизиноприла оказывает более выраженное действие на

центральное АД, особенно в ночное время, что косвенно демонстрирует улучшение эластических свойств аорты. Дополнительный прием статина может усилить благоприятные эффекты антигипертензивной терапии на параметры центральной пульсовой волны и артериальной ригидности, 5-летний риск сердечно-сосудистых событий по шкале ASCORE и сосудистый возраст пациентов.

Ключевые слова. Артериальная гипертония, метаболический синдром, суточное мониторирование АД, центральное АД, индекс прироста, артериальная ригидность, сосудистый возраст, ускоренное сосудистое старение.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 46-52.

В последние годы все больший интерес исследователей привлекает центральная гемодинамика. Центральное давление обладает более высоким прогностическим значением в отношении поражения органов-мишеней и исходов при артериальной гипертонии (АГ), чем периферическое артериальное давление (АД) [1,2]. В свою очередь, центральное АД является интегральным показателем ремоделирования сосудистого русла [3]. Важно отметить, что возраст – это основной фактор, вызывающий повышение жесткости артерий. Вместе с тем, она может увеличиться под влиянием высокого АД и метаболических нарушений, что и послужило основанием для появления концепции ускоренного сосудистого старения [4], а также разработки подходов к оценке сердечно-сосудистого возраста как стратегии повышения мотивации пациентов к изменению образа жизни и коррекции факторов риска, в частности, повышенного АД и содержания липидов [5].

В настоящее время центральное АД и параметры артериальной ригидности являются новой терапевтической мишенью, учитывая существенные различия эффектов антигипертензивной терапии на центральное и периферическое АД [6-9]. С точки зрения изучения влияния антигипертензивных препаратов на центральную гемодинамику пациенты с АГ и метаболическим синдромом (МС) представляют особый интерес ввиду сочетания метаболических и гемодинамических нарушений, преждевременного прогрессирования артериальной ригидности, а, следовательно, и повышенного риска сердечно-сосудистых исходов [10,11]. Все это определяет целесообразность параллельного суточного

Адрес: 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, РУДН

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов двух групп

Параметры	Розувастатин (n=18)	Без розувастатина (n=18)
Мужчины/женщины, n (%)	8/10 (44/56)	9/9 (50/50)
Возраст, годы	54,5±6,9	51,6±8,8
Курение, n (%)	7 (38,9)	9 (50)
Клиническое АД, мм рт. ст.	161,2±7,7/ 103,9±7,4	159,1±6,1/ 101,2±7,1
ЧСС в минуту	73,8±5,4	71,6±3,6
ИМТ, кг/м ²	32,3±5,5	29,8±3,7
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,6±0,9	6,4±1,0
Креатинин, мкмоль/л	85,1±15,6	82,7±16,6
СКФ, мл/мин/1,73м ²	77,3±14,0	79,3±15,1

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

мониторирования артериального давления (СМАД) в плечевой артерии и аорте у этой группы пациентов. Назначение комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и дигидропиридинового антагониста кальция пациентам с АГ и МС оправдано ввиду их метаболической нейтральности и высокой эффективности в отношении центрального АД. Представляет интерес изучение дополнительного эффекта этих препаратов на центральное АД и артериальную ригидность и влияния на суточный профиль центральной пульсовой волны в зависимости от сочетанного приема статинов, так как данные об их органопротективных свойствах остаются неоднозначными.

Целью исследования было изучить эффекты фиксированной комбинации амлодипина/лизиноприла в зависимости от назначения розувастатина на суточную динамику периферического и центрального АД, параметры артериальной ригидности, метаболические показатели, сердечно-сосудистый риск и сосудистый возраст у больных АГ с МС.

Материал и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 30-70 лет с неосложненной и ранее нелеченной первичной АГ I-II степени (среднесуточное АД >130/80 мм рт. ст. и/или дневное АД >135/85 мм рт. ст.) и МС, диагностированным на основании рекомендаций Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов 2010 г. [12]: абдоминальное ожирение (окружность талии >94 см для мужчин и >80 см для женщин) в сочетании с любыми двумя признаками: АД ≥130/85 мм рт. ст., содержание холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) >3,0 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) <1,0 ммоль/л (для мужчин) или <1,2 ммоль/л (для женщин), триглицеридов ≥1,7 ммоль/л, концентрация глюкозы в крови натощак ≥6,1 ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы ≥7,8 и ≤11,1 ммоль/л).

Критериями исключения были вторичная АГ, гипертоническая болезнь III стадии, вторичная дислипидемия, сахарный диабет, тяжелые хронические заболевания, креатинин сыворотки >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и >124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин и/или расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ_{ЕР}) <60 мл/мин/1,73 м², протеинурия >300 мг/сут, повышение

содержания аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатамино-трансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина более чем в два раза по сравнению с верхней границей нормы, сердечная недостаточность II-IV классов по NYHA, фибрилляция предсердий, анамнез инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии, транзиторной ишемической атаки, невозможность выполнения апланационной тонометрии, клапанные и неклапанные пороки сердца и/или фракция выброса левого желудочка <50%, противопоказания к назначению или непереносимость ингибиторов АПФ, антагонистов кальция и статинов.

В качестве антигипертензивной терапии всем больным назначали фиксированную комбинацию амлодипина 5 мг/лизиноприла 10 мг; дозы двух препаратов удваивали через 4 недели, если АД оставалось >140/>90 мм рт. ст. Если через 8 недель добиться снижения АД до целевого значения не удавалось, к терапии добавляли гидрохлоротиазид 12,5 мг. Методом конвертов пациентов рандомизировали на две группы и добавляли к антигипертензивным препаратам розувастатин или проводили только антигипертензивную терапию. Целевые значения ХС ЛНП определяли индивидуально в соответствии с российскими рекомендациями по профилактике и лечению атеросклероза [13].

АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли с 8.00 до 12.00 утра с помощью валидированного осциллометрического аппарата, манжету которого подбирали индивидуально для каждого пациента с учетом окружности плеча. АД и ЧСС регистрировали трехкратно с интервалом в одну минуту на одной и той же руке в положении сидя после не менее 10-минутного отдыха с усреднением полученных результатов.

СМАД проводили с использованием валидированного осциллометрического прибора VPLab Vasotens (ООО "Петр Телегин", Нижний Новгород), позволяющего выполнять одновременное стандартное мониторирование АД в плечевой артерии и аорте с последующей оценкой суточной динамики показателей контурного анализа центральной пульсовой волны – систолического и пульсового АД, индекса прироста (ИП), амплификации систолического и пульсового АД [14]. Манжета была подобрана для каждого пациента индивидуально с учетом окружности плеча. Интервалы между измерениями составили 15 мин в период с 7:00 до 22:00 и 30 мин с 22:00 до 7:00. На основании данных дневника пациента устанавливали периоды бодрствования и сна, что учитывали при расчете показателей СМАД. В анализ включали результаты СМАД при наличии >85% успешных измерений.

Апланационную тонометрию с контурным анализом центральной пульсовой волны и измерением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) между сонной и бедренной артериями проводили с использованием прибора SphigmoCor (AtCor, Австралия). Признаком поражения органов-мишеней считали повышение СРПВ между сонной

ТАБЛИЦА 2. Динамика концентрации липидов (ммоль/л) в двух группах

Показатели	Розувастатин (n=18)		Без розувастатина (n=18)	
	Исходно	12 мес	Исходно	12 мес
ОХС	5,9±0,6	4,1±0,6*	5,5±1,4	4,9±0,8 [^]
ХС ЛНП	4,1±0,5	2,2±0,7*	4,0±0,5	3,7±0,8 [^]
ТГ	2,4±0,2	1,5±0,6*	2,2±0,7	1,9±0,7 [^]
ХС ЛВП	1,1±0,4	1,4±0,3*	1,0±0,6	1,1±0,4 [^]

Примечание: *p<0,05 по сравнению с исходными значениями; [^]p<0,05 между группами

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ТАБЛИЦА 3. Динамика показателей СМАД в плечевой артерии на фоне терапии амлодипином/лизиноприлом ± розувастатином

Показатели	Розувастатин (n=18)		Без розувастатина (n=18)	
	Исходно	12 мес	Исходно	12 мес
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	144,1±6,3	129,3±8,2*	143,5±12,6	130,4±11,6*
Дневное САД, мм рт. ст.	147,0±8,0	131,9±7,6*	144,8±10,5	130,7±9,6*
Вариабельность дневного САД, мм рт.ст.	14,4±4,1	13,2±8,1	16,0±4,5	14,8±3,4
Ночное САД, мм рт. ст.	132,6±8,3	116,4±11,0*	131,4±13,1	117,3±9,5*
Вариабельность ночного САД, мм рт. ст.	11,6±3,9	10,2±5,9*	11,4±2,3	10,6±3,1*
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	88,9±8,3	75,2±6,6*	89,7±7,0	76,2±4,9*
Дневное ДАД, мм рт.ст.	92,4±9,7	77,4±7,2*	92,7±7,0	78,8±5,5*
Вариабельность дневного ДАД, мм рт. ст.	10,4±4,7	10,4±6,5	10,2±2,5	10,2±2,9
Ночное ДАД, мм рт. ст.	78,8±5,4	69,0±6,4	79,6±10,1	71,2±4,6
Вариабельность ночного ДАД, мм рт. ст.	10,6±3,0	9,3±4,3*	9,8±2,7	9,2±3,2
Среднесуточное ПД, мм рт. ст.	54,6±10,8	52,0±13,0*	54,8±10,7	52,4±9,0*
Дневное ПД, мм рт. ст.	54,1±10,6	51,4±12,7*	54,8±10,7	51,8±10,0*
Ночное ПД, мм рт. ст.	55,2±12,9	50,4±12,4*	55,4±10,1	51,8±7,0*
СИ САД, %	11,0±7,0	11,7±5,4	6,4±4,4	7,2±6,2
СИ ДАД, %	14,2±5,7	10,4±7,3*	11,3±4,8	11,0±6,8
СИ САД <0%, n (%)	1 (6)	0 (0)	1 (8)	0 (0)
СИ САД 0-10%, n (%)	13 (72)	5 (28)*	8 (67)	4 (33)*
СИ САД 10-20%, n (%)	4 (22)	13 (72)*	3 (25)	8 (67)*

Примечание: * p<0,05 по сравнению с исходными значениями. САД, ДАД и ПД – систолическое, диастолическое и пульсовое АД, СИ – суточный индекс

и бедренной артериями >10 м/с [15].

Риск сердечно-сосудистых событий определяли по шкале ASCORE, которая разработана для больных АГ на основании результатов исследования ASCOT-BPLA [16] и учитывает возраст пациента, пол, курение, наличие антигипертензивной терапии, систолическое АД, содержание общего ХС, ХС ЛНП, креатинина, глюкозы. Сосудистый возраст определяли как возраст пациента с идеальным профилем факторов риска, сердечно-сосудистый риск по SCORE которого равен таковому у пациента исследуемой группы (т.е. с повышенным уровнем факторов риска) [17].

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 8.0 (Statsoft, США) с учетом характера распределения данных. Данные с нормальным распределением представлены в виде M±SD. Для всех видов анализа достоверными считали значения p<0,05.

Результаты

В исследование были включены 36 пациентов с АГ на фоне МС. Группы пациентов, получавших и не получавших розувастатин, были сопоставимы по исходным

показателям (табл. 1). Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Через 4 недели у 26 (72,2%) пациентов было достигнуто целевое АД, а у 10 (28,8%) – доза препарата была удвоена. Через 8 недель АД снизилось до целевого значения у всех пациентов и поддерживалось до конца исследования. Через 12 месяцев в группе розувастатина клиническое АД снизилось со 161,2±7,7/103,9±7,4 до 122,5±6,1/72,9±5,2 мм рт. ст. (p<0,05), в группе сравнения – со 159,1±6,4/101,2±7,1 до 121,8±4,6/72,5±6,7 мм рт. ст. (p<0,05). ЧСС не изменилась.

Назначение розувастатина дополнительно к ингибитору АПФ/антагониста кальция привело к достоверному снижению содержания ОХС, ХС ЛНП, ТГ и увеличению концентрации ХС ЛВП (табл. 2). Через 4 недели после начала приема розувастатина 10 мг целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 8 (44,4%) пациентов, а у 10 (55,6%) – доза препарата была увеличена до 20 мг. Через 8 недель целевое значение ХС ЛНП было достигнуто у всей группы.

ТАБЛИЦА 4. Динамика показателей СМАД в аорте на фоне терапии амлодипином/лизиноприлом ± розувастатином

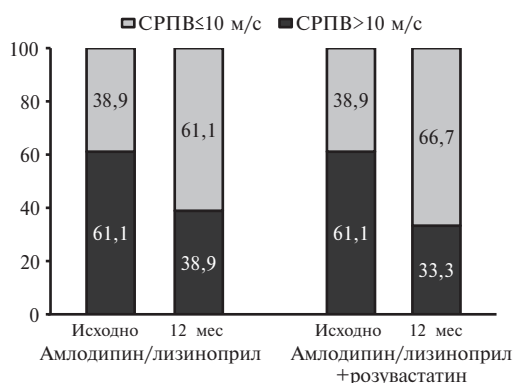
Показатели	Розувастатин (n=18)		Без розувастатина (n=18)	
	Исходно	12 мес	Исходно	12 мес
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	134,7±8,9	119,2±7,6*	133,6±11,2	120,2±10,1*
Дневное САД, мм рт. ст.	136,8±9,8	120,4±7,3*	135,6±10,3	120,8±7,9*
Вариабельность дневного САД, мм рт.ст.	11,4±4,2	10,0±5,7	10,2±4,1	10,3±3,1
Ночное САД, мм рт. ст.	121,5±9,1	104,4±11,0*	121,6±10,9	106,3±7,9*
Вариабельность ночного САД, мм рт. ст.	10,4±4,1	10,6±4,9	10,6±3,5	10,5±2,6
Среднесуточное ПД, мм рт. ст.	46,1±3,1	34,8±4,0*	45,8±4,3	35,4±6,8*
Дневное ПД, мм рт. ст.	46,3±4,0	35,3±3,3*	44,6±4,6	35,8±4,4*
Ночное ПД, мм рт. ст.	46,6±3,6	34,6±4,3*	45,6±5,2	35,3±4,1*
СИ САД, %	10,2±7,3	10,4±6,4	8,8±4,9	9,2±5,2
СИ ДАД, %	16,2±6,5	10,2±8,5*	14,8±7,7	11,5±6,5*
СИ САД <0%, n (%)	2 (11)	0 (0)	2 (17)	1 (8)
СИ САД 0-10%, n (%)	13 (72)	7 (39)*	7 (58)	3 (25)*
СИ САД 10-20%, n (%)	3 (17)	11 (61)*	3 (25)	8 (67)*

Примечание: * p<0,05 по сравнению с исходными значениями. САД, ДАД и ПД – систолическое, диастолическое и пульсовое АД, СИ – суточный индекс

ТАБЛИЦА 5. Динамика СРПВ, ИП, амплификации систолического и пульсового АД на фоне терапии амлодипином/лизиноприлом ± розувастатином

Показатели	Розувастатин (n=18)		Без розувастатина (n=18)	
	Исходно	12 мес	Исходно	12 мес
Амплификация дневного САД, мм рт. ст.	11,2±2,8	12,5±1,9*	12,1±1,1	12,8±3,0*
Амплификация ночного САД, мм рт. ст.	10,3±1,1	12,8±2,2*	10,1±2,6	12,2±2,6*
Амплификация дневного ПД, мм рт. ст.	12,2±1,4	13,1±2,2*	12,3±1,9	12,9±1,6*
Амплификация ночного ПД, мм рт. ст.	10,2±1,8	12,3±1,7*	10,2±1,5	11,4±2,7*
Дневной ИП, %	19,4±4,5	17,4±3,3*	17,9±4,4	15,8±3,9*
Ночной ИП, %	29,3±5,5	23,3±4,5*	25,4±5,2	22,0±5,1*
Дневная СРПВ, м/с	9,8±1,0	8,8±1,3*	9,3±1,1	8,9±1,2*
Ночная СРПВ, м/с	9,6±1,3	8,7±0,8*	9,5±1,2	9,2±0,9*

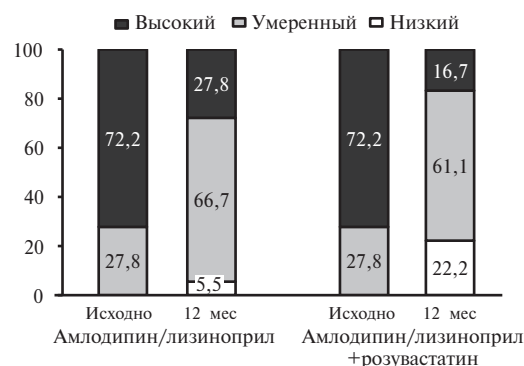
Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями. СРПВ - скорость распространения пульсовой волны, ИП - индекс прироста

**Рис. 1. Распределение пациентов по артериальной ригидности исходно и через 12 мес**

При параллельном СМАД было установлено, что лечение фиксированной комбинацией ингибитора АПФ/антагониста кальция привело к достоверному снижению как центрального, так и периферического АД, причем снижение центрального систолического и пульсового АД было более выраженным, чем периферического, особенно в ночное время (табл. 3, 4). Применение розувастатина сопровождалось тенденцией к более выраженному снижению центрального систолического и пульсового АД и ночного ИП, увеличению амплификации систолического и пульсового АД. Изменения суточного профиля АД подтверждают выраженный эффект комбинации амлодипин/лизиноприл в отношении ночного АД ($p < 0,05$ для изменения пропорции дипперов и нон-дипперов).

Антигипертензивная терапия привела к достоверному увеличению амплификации систолического и пульсового АД ($p < 0,05$), в том числе на $0,7 \pm 0,3$ и $0,6 \pm 0,5$ мм рт. ст., соответственно, в дневное время и на $2,1 \pm 0,7$ и $1,2 \pm 0,6$ мм рт. ст. в ночное время (табл. 5). При назначении статина наблюдалась тенденция к более выраженному увеличению амплификации систолического АД (в дневное время – на $1,3 \pm 0,4$ и $0,9 \pm 0,5$ мм рт. ст., в ночное время – на $2,5 \pm 0,6$ и $2,1 \pm 1,1$ мм рт. ст., соответственно).

Лечение фиксированной комбинацией амлодипин/лизиноприл сопровождалось достоверным уменьшени-

**Рис. 2. Распределение больных по 5-летнему сердечно-сосудистому риску по шкале ASCORE исходно и через 12 мес**

ем ИП на $2,1 \pm 1,3\%$ и $5,4 \pm 1,0\%$ в дневное и ночное время, соответственно. Добавление розувастатина привело к более выраженному снижению аугментации в ночное время – на $2,0 \pm 0,8\%$ днем и на $6,0 \pm 2,1\%$ ночью (табл. 5).

При анализе динамики СРПВ на фоне терапии амлодипином/лизиноприлом выявлено достоверное уменьшение артериальной ригидности ($p < 0,05$), которая снизилась в большей степени в группе пациентов, принимавших статин, что привело к уменьшению доли пациентов с СРПВ > 10 м/с (табл. 5, рис. 1).

Среди обследованных преобладали пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых исходов в течение 5 лет по шкале ASCORE. Средний индекс риска снизился с $5,35 \pm 0,6\%$ до $2,97 \pm 0,3\%$ при приеме лизиноприла/амлодипина ($p < 0,05$) и с $5,35 \pm 0,5\%$ до $2,44 \pm 0,2\%$ при лечении лизиноприлом/амлодипином и розувастатином ($p < 0,05$). Доля пациентов с высоким риском достоверно уменьшилась в обеих группах (рис. 2).

До назначения лечения сосудистый возраст больных достоверно превышал хронологический. Через 12 месяцев он достоверно снизился, в большей степени – в группе розувастатина (рис. 3).

В течение 12 мес в группе розувастатина не выявлено достоверных изменений гликемии натощак ($6,6 \pm 0,9$ и $6,0 \pm 0,7$ ммоль/л исходно и через 12 мес, соответствен-

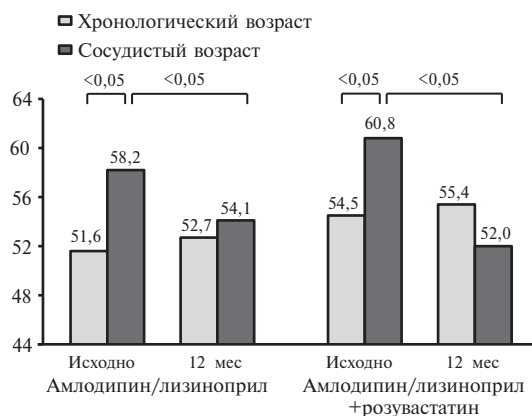


Рис. 3. Хронологический и сосудистый возраст исходно и через 12 мес

ТАБЛИЦА 6. Динамика СКФ и активности аминотрансфераз в двух группах

Показатели	Розувастатин (n=18)		Без розувастатина (n=18)	
	Исходно	12 мес	Исходно	12 мес
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	77,3±14,0	74,9±13,2	79,3±15,1	74,0±9,1
АЛТ, ед/л	70,8±11,1	49,4±8,0*	68,2±8,0	59,3±6,5*
АСТ, ед/л	65,2±7,9	48,2±6,1*	67,7±3,2	55,6±4,3*

Примечание: *p<0,05 по сравнению с исходными значениями

но) и индекса НОМА (3,2±0,2 и 2,6±0,6).

На фоне терапии амлодипином/лизиноприлом, в том числе в комбинации с розувастатином, нарушений функции печени и почек отмечено не было. Изменения СКФ, содержания К⁺ и Na⁺ были незначительными и сопоставимыми между группами. При оценке функции печени выявлено достоверное снижение исходно повышенного уровня АСТ, АЛТ (p<0,05) без значимых различий между группами (табл. 6).

Обсуждение

Выраженное гипотензивное действие ингибиторов АПФ и антагонистов кальция и их эффективность в профилактике сердечно-сосудистых исходов установлены в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях [12,15,18,19]. Препараты двух групп характеризуются благоприятным метаболическим профилем, улучшают центральную гемодинамику и снижают артериальную ригидность независимо от гипотензивного эффекта. Ингибиторы АПФ замедляют фиброз и подавляют синтез коллагена, а также пролиферацию гладкомышечных клеток и активацию провоспалительных клеток, тем самым улучшая функцию эндотелия [20–23]. Антагонисты кальция также уменьшают дисфункцию эндотелия, окислительный стресс, неспецифическое воспаление и гипертрофию сосудистой стенки.

При ускоренном нарастании ригидности аорты, характерном для пациентов с АГ и МС, происходит повышение центрального систолического АД за счет

более раннего появления отраженной волны, что проявляется ростом индекса площади гипертонии и укорочением времени возврата. Полученные нами данные свидетельствуют об уменьшении артериальной ригидности на фоне лечения комбинацией амлодипина/лизиноприла за счет более выраженного эффекта на среднесуточное, дневное и ночное центральное АД и, как следствие, увеличение разницы между АД на плечевой артерии и аорте (амплификации систолического и пульсового АД) и уменьшение ИП как в дневные, так и в ночные часы. Можно утверждать, что именно наличие амлодипина, оказывающего вазодилатирующее действие, в составе комбинированного препарата объясняет эффект в отношении отраженной волны. Так, в одном из немногих исследований, посвященных изучению суточной динамики центрального и периферического АД при их параллельном мониторинге (ASSERTIVE), на фоне терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы РААС не было выявлено достоверной динамики разницы между центральным и периферическим систолическим и пульсовым АД [24]. Присоединение розувастатина к комбинированной терапии ингибитором АПФ и антагонистом кальция привело к более выраженному снижению центрального систолического и пульсового АД при сопоставимом снижении клинического АД за счет большего уменьшения его аугментации и увеличения амплификации пульсового АД. Кроме того, при лечении тремя препаратами отмечено более значительное снижение ночного АД и увеличение выраженности двухфазного ритма АД, а также уменьшения доли пациентов с признаками повышенной артериальной ригидности.

Плейотропный эффект статинов в отношении артериальной ригидности был продемонстрирован в субисследовании ASCOT-LLA, в котором изучали действие статинов на центральное систолическое и пульсовое АД и параметры отраженной волны. При применении статина с помощью ультразвукового метода было выявлено достоверное снижение аугментации и ИП систолического АД в сонной артерии по сравнению с таковыми при приеме плацебо и только антагониста кальция и ингибитора АПФ [25]. В нашем исследовании при параллельном СМАД было показано, что назначение розувастатина в дополнение к антигипертензивной терапии привело к недостоверному усилению положительных изменений центральной гемодинамики и периферического АД, особенно в ночное время, что, вероятно, отражает суммирование благоприятных вазопротективных эффектов препаратов.

Выполненное нами исследование показало высокую эффективность фиксированной комбинации амлодипина/лизиноприла с розувастатином в отношении достижения контроля клинического АД у пациентов с АГ и МС, хорошую переносимость и безопасность, что было также продемонстрировано в российских исследованиях [26,27]. Прием фиксированной комбинации двух препаратов является предпочтительным в связи с

увеличением приверженности пациентов к терапии, что имеет важное значение для улучшения прогноза. Следует отметить, что оценка 5-летнего сердечно-сосудистого риска по шкале ASCORE легко выполнима, является весьма понятным методом для пациента, не требует дополнительных затрат, а также наглядно демонстрирует эффективность лечения, что потенциально повышает мотивацию пациента к регулярной терапии.

Выполненное нами исследование еще раз подтвердило высокий потенциал комбинированного применения ингибитора АПФ, антагониста кальция и статина у пациентов с АГ и МС. Ключевым вопросом назначения такого трехкомпонентного режима лечения является обеспечение длительной приверженности. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирована фиксированная комбинация использованных компонентов – препарат Эквамер ("Гедеон Рихтер", Венгрия), в состав которого входят лизиноприл, амлодипин и розувастатин в различных дозах (10/5/10 мг, 10/5/20 мг, 20/10/10 мг и 20/10/20 мг), что обеспечивает возможность оптимального выбора дозы как для снижения АД, так и достижения адекватного контроля ХС-ЛНП. Сочетание амлодипина, ингибитора АПФ и розувастатина представляется необходимым условием для максимального снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у широкого круга больных АГ. Выбор доз, включенных в комбинированный препарат с постоянными дозами амлодипина, лизиноприла и розувастатина (Эквамер), зависит от исходного и целевого значений АД у конкретного больного, а также риска развития сердечно-сосудистых осложнений и возраста (при среднем риске и в возрасте 75 лет и старше доза розувастатина составляет 10 мг/сут, а при высоком риске у больных моложе 75 лет – 20 мг/сут). Учитывая высокую потребность в комбинированной антигипертензивной терапии для достижения контроля АД, а также тот факт, что до 2/3 пациентов с АГ имеют дислипидемию и нуждаются в лечении статинами с целью первичной или вторичной профилактики, Эквамер становится широко востребованным препаратом, так как позволяет эффективно воздействовать на два фактора риска без увеличения количества принимаемых таблеток.

Заключение

Одновременное суточное мониторирование АД в плечевой артерии и аорте позволяет выявить ранее неизученные закономерности суточной динамики центрального и периферического давления, а также изучить особенности эффектов терапии на суточные колебания параметров центральной гемодинамики и артериальной ригидности. Фиксированная комбинация амлодипина/лизиноприла оказывает более выраженное действие на центральное АД, особенно в ночное время и приводит к увеличению разницы между центральным и периферическим АД, уменьшению ИП в дневное и ночное время, что косвенно демонстрирует улучшение эластических свойств аорты. Дополнительное назначение

розувастатина сопровождается тенденцией к более выраженному снижению центрального систолического и пульсового АД и ночного ИП, увеличению амплификации систолического и пульсового АД. Дополнительный прием статина может усилить благоприятные эффекты антигипертензивной терапии на параметры центральной пульсовой волны и артериальной ригидности, 5-летний риск сердечно-сосудистых событий по шкале ASCORE и сосудистый возраст пациентов.

- Williams B, Lacy PC. Central aortic pressure and clinical outcomes. *J Hypertens* 2009;27:1123–5.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Europ Heart J* 2010;31:1865–71.
- Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007;50:154–60.
- Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of Eva and Adam in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension* 2009;54:3–10.
- Groenewegen K, den Ruijter H, Pasterkamp G, et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *Eur J Prev Cardiol* 2015; Jan. 21. pii: 2047487314566999.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFÉ Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113(9):1213–25.
- Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs* 2011;71(13):1689–701.
- Manisty CH, Hughes AD. Metaanalysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:7992.
- Fok H, Cruickshank JK. Future treatment of hypertension: shifting the focus from blood pressure lowering to arterial stiffness modulation? *Curr Hypertens Rep* 2015;17(8):67.
- Loboz-Rudnicka M, Jaroch J, Bociąga Z, et al. Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness. *J Cardiol* 2013;20(4):394–401.
- Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1388–95.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010;3:5–26.
- Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, четвертый пересмотр. *Российский кардиологический журнал* 2012;4(Приложение 1).
- Kotovskaya YV, Kobalava ZD, Orlov AV. Validation of the integration of technology that measures additional "vascular" indices into an ambulatory blood pressure monitoring system. *Med Devices (Auckl)* 2014;7:91–7.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–357.
- Prieto-Merino D, Dobson J, Gupta AK, et al. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the ASCOT-BPLA trial data. *J Hum Hypert* 2013;27:492–6.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Europ Heart J* 2012;33:1635–701.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–28.
- Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006;48:80–6.
- Mitchell GF, Dunlap ME, Warnica W, et al. Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Investigators. Longterm trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension* 2007;49:1271–7.
- Mitchell GF, Izzo JL, Lacourciere Y, et al. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study *Circulation* 2002;105(25):2955–61.
- Nakamura T, Fujii S, Hoshino J, et al. Selective angiotensin receptor antagonism with valsartan decreases arterial stiffness independently of blood pressure lowering

- in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2005;28:937-43.
24. Williams B, Lacy PS, Baschiera F, et al. Novel description of the 24-hour circadian rhythms of brachial versus central aortic blood pressure and the impact of blood pressure treatment in a randomized controlled clinical trial. The Ambulatory Central Aortic Pressure (AmCAP) Study. *Hypertension* 2013;61:1168-76.
 25. Manisty C, Mayet J, Tapp RJ, et al; on behalf of the ASCOT Investigators. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension. A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT). *Hypertension* 2009;54:1009-13.
 26. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Недогода С.В. и др. Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция в лечении больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии 2011;3:21-5.
 27. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла: преимущества применения при метаболическом синдроме. *Врач* 2012;12:42-5.

Markers of cardiovascular aging: effects of multicomponent therapy

Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, I.M. Semagina

Aim. To study the effects of a fixed combination of amlodipine/lisinopril depending on the use of rosuvastatin on the daily changes in peripheral and central blood pressure (BP), parameters of arterial stiffness, metabolic parameters, cardiovascular risk and vascular age in hypertensive patients with metabolic syndrome.

Material and methods. we used Vasotens BPLab system for ambulatory monitoring of blood pressure at the brachial artery and aorta and evaluation of arterial stiffness. The risk of cardiovascular events was determined by the ASCORE scale, followed by the assessment of vascular age. The study included 36 patients (47% men, 52.3±9.1 years, 44% of smokers, BMI 31.6±2.1 kg/m², clinical BP 160.4±9.0/102.6±6.5 mm Hg) with arterial hypertension and metabolic syndrome. Patients were treated with a fixed combination of

amlodipine/lisinopril at the starting doses of 5 mg/10 mg daily, with doubling of dose after 4 weeks to achieve target office BP < 140/90 mm Hg. All patients were randomized into the two groups and were treated with rosuvastatin (n = 18) or did not receive statin (n = 18). The duration of therapy was 12 months. Differences were considered statistically significant at p<0.05.

Results. After 4 weeks of treatment 26 patients reached the target BP on the starting dose, while in 10 patients it was achieved after doubling of antihypertensive combination dose. Increasing the statin dose from 10 to 20 mg was required in 10 of 18 patients. Treatment with the fixed combination of amlodipine/lisinopril resulted in significant decrease in central and peripheral BP, pulse wave velocity, vascular age and increase in systolic and pulse BP amplification. Addition of rosuvastatin was associated with more prominent favorable changes in central BP, systolic and pulse BP amplification, pulse wave velocity and vascular age. The risk of cardiovascular events decreased significantly in both groups.

Conclusion. Fixed combination of amlodipine/lisinopril has more significant impact on central BP, particularly at night, that indirectly indicates improvement in the elasticity of aorta. Addition of rosuvastatin to antihypertensive treatment resulted in further improvement of central pulse wave and arterial stiffness, 5-year risk of cardiovascular events and vascular age.

Key words. *Arterial hypertension, metabolic syndrome, ambulatory blood pressure monitoring, central blood pressure, augmentation index, arterial stiffness, vascular age, early vascular ageing.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 46-52.