

УДК 616.12-008.33:557+121.08

DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00004

НОВАЯ ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АМЛОДИПИНА, ЛИЗИНОПРИЛА И РОЗУВАСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕЁ БЕЗОПАСНОСТЬ

Е.А. Маркелова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

Лечение пациентов пожилого возраста с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией представляет важную медико-социальную проблему и не всегда приводит к достижению планируемых результатов. Одним из путей решения этого является применение новой трёхкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина.

Цель работы - изучение влияния фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина на показатели артериального давления, липидного профиля и безопасность у пожилых пациентов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией.

Материал и методы: В поликлинике №2 г. Курска в 2016-2018 гг. проведено лечение 125 больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией в возрасте 60-74 года. Препарат назначался в капсулах по 5/10/10 мг один раз в сутки вечером. Обследование пациентов выполнялось до и через 6 месяцев лечения. При суточном мониторинге артериального давления использовали аппарат «SpaceLabsMedical» в течение 26-27 часов. Содержание липидов изучали на анализаторе «KoneLab 300», активность печеночных ферментов и уровень мочевины - спектрофотометрическим методом. Достоверность различий оценивали по критерию U-Манна-Уитни.

Результаты исследования: Впервые проведенное лечение фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина пожилых пациентов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией свидетельствует о достижении целевого уровня артериального давления у 81,6% пациентов, достоверном снижении среднесуточного, за дневной и ночной периоды систолического и диастолического артериального давления. Препарат устраняет гиперхолестеринемию и дислипидемию. Побочные реакции за время наблюдения зарегистрированы в 8,0% случаев. Фиксированная комбинация амлодипина, лизиноприла и розувастатина не влияет на активность аланин- и аспартатаминотрансферазы, уровень мочевины.

Заключение: Применение фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина у пациентов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией пожилого возраста характеризуется высокой эффективностью в контроле снижении артериального давления, нормализации липидного обмена и безопасностью.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, пожилые пациенты, фиксированная комбинация амлодипина, лизиноприла, розувастатина

NEW THREE-COMPONENT FIXED COMBINATION OF AMLODIPINE, LISINAPRIL AND ROSUVASTATIN IN THE TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND HYPERTENSION AND ITS SAFETY

Markelova E. A.

Federal state Autonomous educational institution of higher education " Belgorod state national research University ", Belgorod

Treatment of elderly patients with metabolic syndrome and arterial hypertension is an important medical and social problem and does not always lead to the achievement of the planned results. One way to solve this is to use a new three-component fixed combination of amlodipine, lisinopril, and rosuvastatin.

The aim of this work is to study the effect of a fixed combination of amlodipine, lisinopril, and rosuvastatin on blood pressure, lipid profile, and safety in elderly patients with metabolic syndrome and hypertension.

Material and methods: in 2016-2018, 125 patients with metabolic syndrome and arterial hypertension aged 60-74 were treated at the polyclinic No. 2 in Kursk. The drug was prescribed in capsules of 5/10/10 mg once a day in the evening. Patients were examined before and after 6 months of treatment. For daily monitoring of blood pressure, the "SpaceLabsMedical" device was used for 26-27 hours. The lipid content was studied using the KoneLab 300 analyzer, the activity of liver enzymes, and the urea level using a spectrophotometric method. The reliability of the differences was evaluated using the U-Mann-Whitney criterion.

Results of the study: for the First time, treatment with a fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in elderly patients with metabolic syndrome and hypertension indicates that the target blood pressure level was reached in 81.6% of patients, and that the average daily, day-and night-time systolic and diastolic blood pressure was significantly reduced. The drug eliminates hypercholesterolemia and dyslipidemia. Adverse reactions were registered in 8.0% of cases during follow-up. A fixed combination of amlodipine, lisinopril, and rosuvastatin does not affect the activity of alanine and aspartate aminotransferase, or urea levels.

Conclusion: the use of a fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in patients with metabolic syndrome and elderly hypertension is characterized by high efficiency in controlling blood pressure reduction, normalization of lipid metabolism, and safety.

Key words: metabolic syndrome, hypertension, elderly patients, fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin.

Многими авторами артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время рассматривается в рамках проявления метаболического синдрома (МС) [1]. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, вызывающих развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ [2]. Сочетание МС и АГ существенно повышает риск развития инсультов, смертельных случаев и, особенно, в пожилом возрасте[3]. Поэтому актуальным является улучшение лечения и разработка новых

комбинаций медикаментозной терапии АГ при МС у пациентов пожилого возраста. Пожилые пациенты с МС и АГ относятся к группе пациентов, которым уже сразу после выявления повышенного артериального давления (АД) необходимо назначать комбинированную антигипертензивную терапию [1]. При этом предпочтение отдается не свободной комбинации гипотензивных препаратов, а фиксированной комбинации, позволяющей добиться более существенных результатов [4]. Фиксированные комбинации гипотензивных препаратов, наряду с сохранением преимуществ свободных сочетаний, обеспечивают и дополнительные: сокращение числа принимаемых капсул, экономичность, повышение приверженности к лечению за счет улучшения качества жизни и экономической выгоды [4]. Считается, что при МС с АГ наиболее рациональной комбинацией является сочетание ингибиторов ангиотензипревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция (АК) [4]. С учетом современных рекомендаций, для пожилых пациентов с АГ и МС препаратами выбора служат АК и ИАПФ [1], поскольку АК не влияют на углеводный обмен и могут быть рекомендованы больным с МС в комбинации с ИАПФ. Для лечения пациентов пожилого возраста в первую очередь рекомендуют применять АК дигидропиридинового ряда длительного действия [1].

Среди фиксированных комбинаций при лечении пациентов с МС и АГ используют препарат «Экватор» (фирма «Гедеон Рихтер») - комбинация ИАПФ лизиноприла 10 мг и АК амлодипина 5 мг [5]. В последние годы сообщается о возможности использования новой единственной трехкомпонентной комбинации ИАПФ лизиноприла, АК амлодипина и розувастатина, получившей название «Эквимер», (фирма «Гедеон Рихтер»), при лечении пациентов МС и АГ [4]. Однако, несмотря на патогенетически обоснованное применение Эквимера у пациентов МС и АГ, в том числе в пожилом возрасте, до настоящего времени не проводилось.

Цель работы – изучение влияния Эквимера на показатели артериального давления, липидного профиля и безопасность у пожилых пациентов с МС и АГ.

Материал и методы. У 125 пациентов в возрасте 60-74 года с МС и АГ 1-2 степени в 2016-2018 гг. на базе поликлиники №2 г. Курска амбулаторно проведено лечение Эквимером в дозе 5 мг + 10 мг+10 мг. Препарат назначался по 1 капсуле вечером один раз в сутки. Суточное мониторирование артериального давления осуществлялось аппаратом «SpaceLabsMedical» в течение 26-27 часов. Содержание липидов изучали на анализаторе

«KoneLab 300» Активность печеночных ферментов, креатинина определяли спектрофотометрическим методом.

Диагноз МС устанавливался в соответствии с «Рекомендациями экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома» 2-го пересмотра [2]. Критериями исключения являлись пациенты моложе 60 лет и старше 74 лет, с ишемической болезнью сердца, деменцией, АГ 3-степени, психическим заболеванием, сахарным диабетом 2-го типа, перенесенным инсультом, инфарктом миокарда, аортокоронарным шунтированием, с острым воспалительным процессом, тяжелой почечной и печеночной недостаточностью.

У всех пациентов с МС и АГ, включенных в исследование, получено письменное информированное согласие на обследование, лечение и использование результатов в научных целях.

Анализ лечения Эквамером выполнялся через 6 месяцев по указанным выше показателям, для оценки достоверности которых применялся непараметрический критерий U-Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. Применение фиксированной комбинации Эквамер у пациентов с МС и АГ в пожилом возрасте, согласно результатам суточного мониторинга АД, благоприятно влияет на динамику систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в различные периоды суток (табл.1). Через 6 месяцев гипотензивной терапии произошло достоверное снижение среднесуточных параметров САД и ДАД с наибольшим градиентом изменения САД (-22,1 мм рт. ст.). Значительно большее уменьшение наблюдалось спустя 6 месяцев для САД в дневные часы, когда градиент изменения составил – 30,8 мм рт. ст. Достоверно понизилось также ДАД в дневной период. Положительная динамика характерна и для САД, и ДАД в ночные часы ($P < 0,001$). Целевой уровень АД, соответствующий 140/90 мм рт. ст., отмечался у 81,6±3,5% от всех пациентов группы, что указывает на хорошую эффективность реализованной антигипертензивной терапии пожилых пациентов с МС и АГ.

Комбинированная терапия Эквамером улучшает липидный спектр сыворотки крови (табл. 2). На фоне данной терапии статистически значимо и наиболее выражено снижался повышенный исходно уровень триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Одновременно произошло уменьшение содержания в сыворотке крови общего холестерина и повышение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Следовательно, лечение Эквамером пожилых пациентов с МС и АГ способствует нормализации параметров липидного обмена.

Оценка безопасности Эквамера по активности печёночных ферментов и уровню мочевины не выявила неблагоприятного воздействия (табл. 2). Активность аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы не имели статистически значимых изменений под влиянием Эквамера. Аналогичный вывод относится и к динамике мочевины через 6 месяцев лечения. Побочные явления установлены у незначительной части больных – 8,0%.

Таблица 1

Показатели САД и ДАД за сутки, в дневные и ночные часы у пожилых пациентов с МС и АГ на фоне лечения Эквамером ($M \pm m$)

<i>Показатель, единица измерения</i>	<i>До начала лечения</i>	<i>Через 6 месяцев лечения</i>	<i>P</i>
САД сут., мм рт.ст.	148,3±3,2	126,2±2,8	<0,001
ДАД сут., мм рт.ст.	88,4±2,2	74,6±2,0	<0,001
САД д., мм рт.ст.	159,7±3,8	128,9±2,6	<0,001
ДАД д., мм рт.ст.	95,6±2,1	77,2±1,9	<0,001
САД н., мм рт.ст.	140,4±2,5	114,7±2,2	<0,001
ДАД н., мм рт.ст.	84,2±2,3	6,5±1,8	<0,001

Таблица 2

Влияние Эквамера на дислипидемию и безопасность терапии у пожилых пациентов с МС и АГ ($M \pm m$)

<i>Показатель, единица измерения</i>	<i>Исходно</i>	<i>Через 6 месяцев</i>	<i>P</i>
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	25,8±1,4	28,2±1,3	>0,05
Аспаргатаминотрансфераза, Ед/л	24,7±1,8	28,6±1,3	>0,05
Мочевина, мкмоль/л	6,4±0,4	7,0±0,3	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	6,8 ± 0,2	4,1 ± 0,1	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	3,0 ± 0,2	0,9 ± 0,06	<0,01
ЛНВП, ммоль/л	1,1 ± 0,08	1,3 ± 0,05	<0,05
ЛПНВ, ммоль/л	5,7 ± 0,4	2,1 ± 0,2	<0,001

Реализованное впервые в амбулаторной практике лечение Эквамером пациентов пожилого возраста с МС и АГ показало высокую результативность, хорошую переносимость и безопасность. Одноразовый прием Эквамера статистически значимо снижает САД и ДАД в целом за сутки, в дневные и ночные часы, что, безусловно, подчеркивает его преимущества по сравнению с ранее использованными фиксированными комбинациями. Известно об

эффективности фиксированной комбинации лизиноприла и амлодина в снижении периферического АД, в том числе САД через 2 часа на 16,4 мм рт. ст. и ДАД - на 6,0 мм рт. ст. у пациентов с МС в возрасте 40 лет [5]. Установлено также положительное воздействие экватора на упругоэластические свойства артерий, в результате чего данная комбинация рекомендуется для длительной гипотензивной терапии у пациентов зрелого возраста с АГИ МС [5].

Нами впервые показано, что лечение Эквамером обеспечивает достижение целевого уровня (140/90 мм рт. ст.) у $81,6 \pm 3,5\%$ от всех пролеченных пациентов и является более эффективным, чем применение Экватора [5]. Кроме того, в отличие от «кватора, Эквамер устраняет дислипидемию у пожилых пациентов с МС и АГ. Данный эффект Эквамера обнаружен нами впервые при рассматриваемой патологии у геронтологических пациентов. В других исследованиях [3] показана высокая клиническая эффективность Эквамера у пациентов с АГ и признаками атеросклероза брахиоцефальных артерий, считающихся группой высокого сердечно-сосудистого риска. Показатели холестерина спустя 6 месяцев лечения достигли уровней, присущих пациентам меньшего риска сердечно-сосудистых осложнений. Проводимое лечение имело благоприятный профиль безопасности и переносимости, что согласуется с результатами нашего исследования.

При применении Экватора и дополнительно розувастатина от 5 до 40 мг у пациентов 22-83 лет с впервые выявленной (нелеченой) АГ и с недостаточным контролем АД в исследовании ТРИУМВИРАТ [6] установлено достоверное снижение офисных значений САД и ДАД на протяжении трехмесячной терапии и достижение целевых величин АД у 80,0% больных, что эквивалентно полученным нами данным за 6 месячный курс терапии. Терапия розувастатином в течение 3 месяцев привела к снижению ЛПНП от 32% до 52%, общего холестерина – от 24% до 38%, триглицеридов – от 14% до 24% от исходных величин при дозировке 5 мг и 40 мг соответственно [6]. Такое снижение уровня общего холестерина и триглицеридов у пациентов с АГ на фоне лечения Эквамером и дополнительного приема розувастатина, безусловно, позитивный результат, но менее существенный, чем установленный нами при использовании Эквамера, обусловившего нормализацию показателей липидного обмена. Новая же трехкомпонентная фиксированная комбинация Эквамер, по мнению Карпова Ю.А. [6], показана пациентам с повышенным уровнем АД, неконтролируемым или плохо контролируемым другими антигипертензивными препаратами, с сопутствующей гиперхолестеринемией и имеющим высокий риск развития осложнений.

Заключение. Выполненное впервые в амбулаторной клинической практике лечение Эквамером МС и АГ у пациентов пожилого возраста демонстрирует достижение целевых параметров АД у $81,6 \pm 3,5\%$ от общего количества пролеченных пациентов, нормализацию липидного обмена и безопасность. Поэтому одновременный приём гипотензивных средств и статинов в фиксированной комбинации Эквамер будет способствовать замедлению прогрессирования МС у пожилых пациентов с АГ, что позволит улучшить результативность фармакотерапии.

Список литература

1. Сергеева В.В., Родионова А.Ю., Михайлов А.А., Бобылева Т.А., Паценко М.Б., Лиферов Р.Ф. Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2013; 6: 4-8.
2. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). Кардиология. 2010; 5(44): 81-101.
3. 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): 12-16. DOI: 10.26442/2075-082X_14.1.12-16
4. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Фиксированная комбинация лизиноприл+амлодипин+розувастатин: перспективы применения у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей дислипидемией. Терапевтический архив. 2017; 12: 133-140.
5. Пурьгина М. Кохонова О., Голованова Е., Абраменкова Н., Сныткина Н., Маслова Н. Артериальная гипертензия и метаболический синдром у лиц зрелого возраста. Врач. 2010; 3: 59-60.
6. Карпов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. Кардиология. 2015; 55(9): 10-15.

References

1. Sergeeva V.V., Rodionova A.YU., Mihajlov A.A., Bobyleva T.A., Pacenko M.B., Liferov R.F. Principy antigipertenzivnoj terapii pri metabolicheskom sindrome [Principles of antihypertensive therapy in metabolic syndrome]. *Klinicheskaya medicina* [Clinical medicine]. 2013; 6: 4-8.
2. Rekomendacii ekspertov Vserossijskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma (vtoroj peresmotr) [Recommendations of experts of the all-Russian scientific society of cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision)]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2010; 5(44): 81-101.
3. Blankova Z.N., Aslanyan N.S., Smolyaninova N.G., Ageev F.T. Sovremennyy podhod k lecheniyu bol'nyh vysokogo serdechno-sosudistogo riska: vozmozhnosti kombinirovannoj terapii [Modern approach to treatment of patients with high cardiovascular risk: possibilities of combined therapy]. *Sistemnye gipertenzii* [Systemic hypertension]. 2017; 14(1): 12-16. DOI: 10.26442/2075-082X_14.1.12-16
4. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Osadchij K.K. Fiksirovannaya kombinaciya lizinopril+amlodipin+rozuvastatin: perspektivy primeneniya u pacientov s arterial'noj gipertenziej i soputstvuyushchej dislipidemiej [Fixed combination of lisinopril+amlodipine+rosuvastatin: prospects for use in patients with arterial hypertension and concomitant dyslipidemia]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic archive]. 2017; 12: 133-140.
5. Purygina M., Kohonova O., Golovanova E., Abramenkova N., Snytkina N., Maslova N. Arterial'naya gipertoniya i metabolicheskij sindrom u lic zrelogo vozrasta [Arterial hypertension and metabolic syndrome in adults]. *Vrach* [Doctor]. 2010; 3: 59-60.
6. Karpov YU.A. Issledovanie TRIUMVIRAT: snizhenie riska razvitiya serdechno-sosudistyh oslozhnenij u bol'nyh arterial'noj gipertoniej s pomoshch'yu trekhkomponentnoj kombinacii antigipertenzivnyh i lipidsnizhayushchih preparatov [Research TRIUMVIRATE: reducing the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension using a three-component combination of antihypertensive and lipid-lowering drugs]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2015; 55(9): 10-15.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторе

Маркелова Елена Александровна – соискатель лаборатории геронтологии и гериатрии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», email: markelova.e@mail.ru. ORCID 0000-0003-4739-1806 SPIN-код:8741-9981

Information about authors

Markelova Elena Aleksandrovna-candidate of gerontology and geriatrics laboratory of Belgorod state national research University, email: markelova.e@mail.ru.
ORCID 0000-0003-4739-1806 SPIN-код:8741-9981

Статья получена: 12.12.2019 г.

Принята к публикации: 18.03.2020 г.