

## Article

# Индивидуальный подход к терапии высокого риска: сравнительная оценка фиксированных и отдельных комбинаций антигипертензивных и гиполипидемических препаратов

Ш.С. Файзуллаева\*<sup>1</sup> , Г.А. Хамидуллаева<sup>1</sup> , Г.Ж. Абдуллаева<sup>1</sup> , Х.Ф. Юсупова<sup>1</sup> , С.И. Бекметова<sup>1</sup> , А.Д. Юлдашева<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Артериальная гипертензия, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиология, Ташкент, 100052, Узбекистан  
shakhlo.fayzullayeva@mail.ru (Ш.Ф.), gulnoz0566@mail.ru (Г.Х.), abdullaeva@bk.ru (Г.А.), hafiza.yusupov@gmail.com (Х.Ю.), hippocrate@inbox.ru (С.Б.), alina.yuldasheva@internet.ru (А.Ю.)

\* Correspondence: shakhlo.fayzullayeva@mail.ru; Tel.: +998 90 1853500 (Х.А.)

## Аннотация:

**Цель.** Неконтролируемая артериальная гипертензия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска остается значимой проблемой современной медицины. Оптимизация антигипертензивной терапии с использованием фиксированных или отдельных комбинаций препаратов представляет собой перспективный подход для улучшения контроля артериального давления и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

**Материалы и методы.** В исследование включены 40 пациентов (мужчины и женщины) с I–III степенью артериальной гипертензии по классификации ESC/ESH (2018). Средний возраст составил  $51,52 \pm 9,43$  лет, средняя продолжительность заболевания —  $8,52 \pm 6,64$  лет. Пациенты были разделены на две группы: одна получала фиксированную комбинацию (лизиноприл/амлодипин/розувастатин), другая — отдельную комбинацию (периндоприл/амлодипин и розувастатин). Лечение проводилось в течение 3 месяцев. Эффективность оценивалась с использованием суточного мониторирования артериального давления, аппланационной тонометрии, эхокардиографии, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и лабораторных анализов (липидный профиль, уровень глюкозы, мочевины и креатинина).

**Результаты.** Оба режима терапии показали высокую антигипертензивную, органопротективную и гиполипидемическую эффективность. Однако у пациентов, получавших фиксированную комбинацию, наблюдалось более значительное снижение систолического и диастолического артериального давления, улучшение липидного профиля и уменьшение вариабельности ночного артериального давления. Негативного влияния на метаболический профиль не выявлено.

**Заключение.** Фиксированная комбинация препаратов продемонстрировала преимущество перед отдельной схемой, обеспечивая более выраженный контроль артериального давления и улучшение липидного профиля. Эти результаты подчеркивают необходимость выбора оптимальных схем терапии для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска и подтверждают эффективность фиксированных комбинаций в данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, контроль артериального давления, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, статины, управление сердечно-сосудистым риском.

**Цитирование:** Ш.С. Файзуллаева, Г.А. Хамидуллаева, Г.Ж. Абдуллаева, Х.Ф. Юсупова, С.И. Бекметова, А.Д. Юлдашева. Индивидуальный подход к терапии высокого риска: сравнительная оценка фиксированных и отдельных комбинаций антигипертензивных и гиполипидемических препаратов. 2024, 1,2, 5. <https://doi.org/10.70626/cardiouz-2024-1-00015>

Полученный: 10.04.2024

Исправленный: 18.04.2024

Принято: 25.06.2024

Опубликованный: 30.06.2024

**Copyright:** © 2024 by the authors. Submitted to for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Individualized approach to high-risk therapy: comparative assessment of fixed and separate combinations of antihypertensive and hypolipidemic drugs

Shakhlo S.Fayzullayeva <sup>\*1</sup> , Gulnoza A.Khamidullayeva <sup>1</sup> , Guzal J.Abdullayeva <sup>1</sup> ,  
Khafiza F.Yusupova <sup>1</sup> , Sevara I.Bekmetova <sup>1</sup> , Alina D.Yuldasheva <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Arterial hypertension, Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology, Tashkent, 100052, Uzbekistan  
shakhlo.fayzullayeva@mail.ru (Sh.F.), gulnoz0566@mail.ru (G.Kh.), abdullaeva@bk.ru (G.A.), hafiza.yusupov@gmail.com (Kh.Y.),  
hippocrate@inbox.ru (S.B.), alina.yuldasheva@internet.ru (A.Y.)

### Abstract:

**Background.** Uncontrolled arterial hypertension in patients at high and very high cardiovascular risk remains a significant issue in modern medicine. Optimizing antihypertensive therapy using fixed or separate combinations of drugs represents a promising approach to improving blood pressure control and reducing the risk of cardiovascular complications.

**Materials and methods.** The study included 40 patients (men and women) with grade I–III hypertension according to the ESC/ESH classification (2018). The mean age was  $51.52 \pm 9.43$  years, and the average disease duration was  $8.52 \pm 6.64$  years. Patients were divided into two groups: one received a fixed combination (lisinopril/amlodipine/rosuvastatin), and the other received a separate combination (perindopril/amlodipine and rosuvastatin). Treatment lasted for 3 months. Effectiveness was assessed using 24-hour blood pressure monitoring, applanation tonometry, echocardiography, ultrasound examination of brachiocephalic arteries, and laboratory analyses (lipid profile, glucose level, uric acid, and creatinine).

**Results.** Both therapy regimens demonstrated high antihypertensive, organoprotective, and hypolipidemic effectiveness. However, patients receiving the fixed combination showed a more significant reduction in systolic and diastolic blood pressure, improved lipid profile, and decreased nighttime blood pressure variability. No adverse effects on metabolic profiles were observed.

**Conclusion.** The fixed combination of drugs demonstrated superiority over the separate combination regimen, providing better blood pressure control and lipid profile improvement. These findings highlight the importance of selecting optimal therapy regimens for high cardiovascular risk patients and confirm the efficacy of fixed combinations in this patient group.

**Keywords:** arterial hypertension, blood pressure control, ACE inhibitors, calcium channel blockers, statins, cardiovascular risk management.

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место среди причин смертности на глобальном уровне, ежегодно унося более 17,3 миллиона жизней [1]. В Узбекистане ситуация аналогична, где доля ССЗ в структуре смертности достигает 61% [2]. Ключевыми факторами риска развития этих заболеваний являются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП) и курение. Несмотря на наличие множества доказательств эффективности профилактических стратегий, включающих как медикаментозные, так и немедикаментозные подходы, их реальная реализация остается недостаточной. Особенно низкими остаются показатели приверженности пациентов лечению и рационального назначения лекарственных средств, что ограничивает эффективность вмешательств.

АГ представляет собой один из наиболее значимых факторов риска, способствующих высокой смертности и инвалидности, и вносит существенный вклад в распространенность ССЗ. По данным Roth и соавт. (2020), распространенность гипертензии продолжает увеличиваться, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [2,3]. Важно отметить, что адекватное лечение АГ способно значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений [3]. Современные международные рекомендации подчеркивают значимость комбинированной терапии, которая считается наиболее эффективным методом контроля артериального давления у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [4].

В последние годы значительное внимание уделяется концепции «полипиллы», предложенной N.J. Wald и M.R. Law в 2003 году [5]. Эта стратегия направлена на снижение сердечно-сосудистого риска за счет комбинированного применения нескольких препаратов в одной фиксированной дозировке. В своем метаанализе авторы показали, что снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с помощью статинов на 1,8 ммоль/л уменьшает риск

развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 61%, а инсульта — на 17%. Дополнительно антигипертензивные препараты, входящие в состав полипиллы, снижают диастолическое артериальное давление на 11 мм рт. ст., что сопровождается уменьшением риска ИБС на 46% и инсульта на 63% [5]. В совокупности, полипилла демонстрирует способность снижать риск ИБС на 88% и инсульта на 80%, обеспечивая долгосрочную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Подтверждением эффективности полипиллы являются результаты исследования SECURE, опубликованные в 2022 году. В исследовании приняли участие 2499 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, которые были случайным образом распределены на две группы. Одна группа получала фиксированную комбинацию в виде полипиллы (аспирин 100 мг, рамиприл 2,5–10 мг и аторвастатин 20–40 мг), другая — отдельные препараты в эквивалентных дозировках. В течение среднего периода наблюдения (3 года) первичная комбинированная конечная точка наблюдалась у 9,5% пациентов в группе полипиллы по сравнению с 12,7% в группе отдельной терапии. Это снижение на 25% ( $p=0,02$ ) было обусловлено большей приверженностью лечению в группе полипиллы [6].

Согласно пересмотренным европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2018), начальная терапия должна включать комбинацию двух антигипертензивных препаратов, предпочтительно в виде фиксированных комбинаций. Такая стратегия повышает как эффективность терапии, так и приверженность пациентов лечению. Оптимальными комбинациями являются ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II в сочетании с антагонистами кальция или диуретиками, что доказано клиническими исследованиями [7].

#### **Материалы и методы**

Исследование проводилось в строгом соответствии с утвержденным протоколом. В исследование были включены пациенты с артериальной гипертензией (АГ) I–III степени (в соответствии с классификацией ESC/ESH, 2018), в возрасте от 30 до 75 лет, независимо от пола.

Критериями включения являлись наличие подтвержденной АГ I–III степени, а также готовность пациента к соблюдению условий исследования. Критерии исключения включали симптоматическую АГ, стенокардию напряжения III–IV функционального класса, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) II–III стадии, нарушения ритма сердца, нестабильную стенокардию, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, тяжелые обменные нарушения, почечную и печеночную недостаточность, тяжелые сопутствующие заболевания, состояние после реваскуляризации и отказ пациента от участия.

Всем пациентам до начала лечения и по завершении 3-месячного курса терапии проводилось измерение офисного артериального давления (АД) методом Короткова. Для оценки суточного профиля АД (СПАД) использовалось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью устройства *Cardiospy (LABTechLTD, Венгрия)*.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось с использованием ультразвуковой системы «Affiniti 30» («PHILIPS», Нидерланды) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по эхокардиографии [Sahn DJ, Demaria A., 1987]. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии измерялась методом дуплексного сканирования.

Биохимические анализы включали определение липидного спектра крови (ХС ЛПНП, ХС неЛВП, триглицериды), уровней глюкозы, АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназы (КФК), апо-липопротеина В (АпоВ), креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), мочевой кислоты и уровня микроальбуминурии (МАУ) в утренней моче. Оценка МАУ проводилась методом ферментативного анализа на биохимическом анализаторе «MindrayBS 380» (Китай), с диапазоном измерений от 30 до 300 мг/л и выше.

Сосудистую жесткость оценивали методом аппланационной тонометрии на аппарате *SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия)*. Проводилось измерение центрального систолического АД (цСАД), центрального диастолического АД (цДАД), центрального пульсового давления (цПД), аортальной аугментации (АА), индекса аугментации (AIx) и скорости пульсовой волны (СПВ).

Пациенты были случайным образом разделены на две группы методом конверта. Первая группа (n=20) получала фиксированную комбинацию в виде полипиллы, содержащей лизиноприл/амлодипин/розувастатин в одной таблетке. Вторая группа (n=20) получала раздельную комбинацию препаратов: периндоприл/амлодипин и розувастатин.

Лечение начиналось со стартовых доз, которые титровались каждые две недели до достижения целевых значений: систолического АД (<140 мм рт. ст.), диастолического АД (<90 мм рт. ст.), уровня ХС ЛПНП (<100–70 мг/дл), ХС неЛВП (<100–85 мг/дл), триглицеридов (<150 мг/дл). Также учитывалось снижение среднего АД и риска по шкале SCORE2 на 10% и более, а также снижение уровня ХС ЛПНП на 50

Препараты назначались в следующих дозировках: периндоприл (4–8 мг/сут), лизиноприл (10–20 мг/сут), амлодипин (5–10 мг/сут), розувастатин (10 мг/сут). В случае возникновения побочных эффектов заполнялась анкета с указанием причин исключения пациента из исследования.

Результаты обрабатывались с использованием программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2019. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Для сравнения средних значений независимых выборок применялся критерий Манна–Уитни, для зависимых выборок — критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Все пациенты проходили обследование до и после 3-месячного курса терапии.

### **Результаты**

В исследование было включено 40 пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ) I–III степени по классификации ESC/ESH 2018. Участниками исследования стали как мужчины, так и женщины, при этом средний возраст обследуемых составил  $51,52 \pm 9,43$  лет. У большинства пациентов (65%, или 26 человек) были мужчины, а женщины составили 35% (14 человек). Средняя длительность заболевания среди всех участников составила  $8,52 \pm 6,64$  лет.

Индекс массы тела (ИМТ), характеризующий уровень ожирения, показал, что у 56,4% пациентов имелось ожирение I–II степени ( $30 \text{ кг/м}^2$ ). Только у 4 пациентов была зарегистрирована нормальная масса тела, тогда как у остальных наблюдалась избыточная масса тела или ожирение. Такой показатель указывает на значительное влияние факторов массы тела на прогрессирование артериальной гипертензии.

Особое внимание уделялось оценке состояния сердца. У 21 пациента (52%) была выявлена гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — значимый маркер структурного ремоделирования сердца, который тесно связан с длительной гипертонической болезнью. Это состояние служит предиктором повышенного сердечно-сосудистого риска, особенно в сочетании с другими осложняющими факторами.

Дальнейший анализ показал, что в 35% случаев (14 пациентов) у участников исследования был диагностирован сахарный диабет (СД) 2 типа. Этот диагноз существенно повышает общий риск сердечно-сосудистых заболеваний, что обусловлено нарушением метаболического профиля и усугублением сосудистых изменений. Таким образом, у значительной доли пациентов наблюдался очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

В сумме, представленная когорта пациентов характеризуется высоким и очень высоким уровнем сердечно-сосудистого риска, что обуславливает необходимость применения комбинированной терапии для оптимального контроля артериального давления и снижения вероятности осложнений.

Через три месяца терапии было зафиксировано значительное снижение уровней систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в обеих группах. В первой группе (фиксированная комбинация) среднесуточное снижение САД составило 21,8%, во второй группе (раздельная комбинация) — 17,6%. Аналогичное снижение наблюдалось и для ДАД: 13,6% и 10,9% соответственно.

В группе фиксированной комбинации наблюдалось более выраженное улучшение стабильности артериального давления в течение суток, что подтверждается данными суточного мониторинга. Пациенты достигли целевых уровней давления быстрее и чаще, что является важным для минимизации риска осложнений. Таким образом, фиксированная комбинация

продемонстрировала лучшие результаты в снижении артериального давления и улучшении суточного профиля гемодинамики.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов

**Table 1.** Clinical Characteristics of Patients

Показатель	В целом (n=40)	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	P-значение
Средний возраст (лет)	51,52 ± 9,43	50,75 ± 9,92	52,3 ± 9,10	0,5418
Длительность АГ (лет)	8,52 ± 6,64	7,75 ± 5,57	9,3 ± 7,67	0,8728
САД (мм рт. ст.)	163,32 ± 10,22	165,35 ± 10,64	161,3 ± 9,61	0,2542
ДАД (мм рт. ст.)	94,07 ± 5,56	95,1 ± 3,89	93,05 ± 6,90	0,1527
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	35,63 ± 33,56	40,95 ± 47,25	30,31 ± 4,47	0,4777

**Таблица 2.** Гипотензивная эффективность через 3 месяца

**Table 2.** Antihypertensive Effectiveness After 3 Months

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	P-значение
Снижение САД (%)	-21,8 ± 4,48	-17,6 ± 5,42	<0,05
Снижение ДАД (%)	-13,6 ± 5,42	-10,9 ± 4,93	<0,05
Среднесуточное ДАД (ночью)	71,5 ± 5,92	75,75 ± 7,31	<0,05

Терапия в обеих группах показала значительное улучшение липидного профиля. В частности, наблюдалось снижение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что подтверждает гиполипидемическую эффективность назначенного лечения.

В группе фиксированной комбинации было зафиксировано достоверное снижение уровня общего холестерина на 14% и уровня ЛПНП на 15,3% (p < 0,05). Кроме того, только у пациентов этой группы наблюдалось значительное повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в среднем на 12,8% (p < 0,05), что имеет ключевое значение для снижения атерогенного потенциала крови. Также отмечалось снижение уровня триглицеридов на 11%, что дополнительно улучшает липидный профиль.

В группе раздельной терапии изменения липидного профиля также были положительными, однако менее выраженными: общий холестерин снизился на 9%, уровень ЛПНП — на 12,6%, а повышение уровня ЛПВП составило всего 7,5%.

Эти результаты подчеркивают преимущество фиксированной комбинации в улучшении липидного обмена и подтверждают её эффективность в снижении сердечно-сосудистого риска. Улучшение липидного профиля сопровождалось уменьшением индекса атерогенности, что также свидетельствует о положительном влиянии фиксированной комбинации на метаболическое состояние пациентов.

**Таблица 3.** Липидный профиль через 3 месяца

**Table 3.** Lipid Profile After 3 Months

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	P-значение
Общий холестерин (ммоль/л)	-14%	-9%	<0,05
ХС ЛПНП (ммоль/л)	-15,3 ± 4,52	-12,6 ± 5,14	<0,05
ХС ЛПВП (ммоль/л)	+12,8 ± 3,81	+7,5 ± 4,35	<0,05

На фоне терапии в обеих группах наблюдалось значительное снижение риска сердечно-сосудистых событий, оцениваемого по шкале SCORE2. В первой группе, где применялась фиксированная комбинация препаратов, исходный риск составил  $19,52 \pm 7,51$  баллов, что соответствует высокому уровню риска сердечно-сосудистых осложнений. После трех месяцев терапии этот показатель снизился до  $12,23 \pm 7,39$  баллов ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о выраженном положительном влиянии терапии на прогноз пациентов.

Во второй группе, где использовалась раздельная комбинация препаратов, исходный риск составил  $19,0 \pm 9,45$  баллов. После трех месяцев лечения он снизился до  $15,6 \pm 8,67$  баллов ( $p < 0,05$ ), что также подтверждает эффективность проводимой терапии, но в меньшей степени по сравнению с фиксированной комбинацией.

Различия между группами были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ), что подтверждает преимущество фиксированной комбинации препаратов в снижении сердечно-сосудистого риска. Более выраженное снижение показателей в первой группе связано с более стабильным контролем артериального давления, улучшением липидного профиля и уменьшением вариабельности давления. Эти данные подчеркивают важность выбора схемы лечения для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, особенно при наличии сопутствующих факторов, таких как сахарный диабет или гипертрофия левого желудочка.

**Таблица 4.** SCORE2 через 3 месяца

**Table 4.** SCORE2 Risk Assessment After 3 Months

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	P-значение
SCORE2 (баллы) до	$19,52 \pm 7,51$	$19,0 \pm 9,45$	-
SCORE2 (баллы) после	$12,23 \pm 7,39$	$15,6 \pm 8,67$	$<0,001$

Результаты исследования наглядно демонстрируют превосходство фиксированных комбинаций препаратов над раздельной терапией. Фиксированные комбинации обеспечили более значительное снижение артериального давления, что проявилось как в снижении среднесуточных показателей, так и в уменьшении вариабельности давления в ночное время. Это особенно важно для предотвращения осложнений, таких как инсульт и инфаркт миокарда.

Дополнительно, использование фиксированных комбинаций привело к более выраженному улучшению липидного профиля. Пациенты, получавшие фиксированную комбинацию, продемонстрировали снижение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что снижает риск атеросклеротических изменений.

Наиболее значимые результаты были достигнуты в снижении сердечно-сосудистого риска, оцениваемого по шкале SCORE2. Пациенты, получавшие фиксированную комбинацию, показали снижение риска с  $19,52 \pm 7,51$  до  $12,23 \pm 7,39$  баллов, что значительно превышает показатели группы раздельной терапии. Это снижение риска связано с комплексным эффектом фиксированных комбинаций, включающим оптимизацию артериального давления, улучшение метаболических параметров и уменьшение нагрузки на сердечно-сосудистую систему.

Таким образом, фиксированные комбинации препаратов не только повышают эффективность лечения, но и обеспечивают удобство для пациентов, повышая их приверженность терапии. Эти данные подчеркивают необходимость включения фиксированных комбинаций в стандарт лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском для достижения оптимальных результатов.

#### **Обсуждение:**

Рассматривая эффекты антигипертензивных препаратов в контексте их комбинированного применения, следует отметить результаты крупнейшего многоцентрового англо-скандинавского исследования ASCOT [8,9], которое представило новый подход к стратегии современной антигипертензивной терапии (АГТ). В исследовании приняли участие более 19 000 пациентов, что позволило провести углубленный анализ влияния "новых" классов антигипертензивных препаратов, таких как антагонисты кальция (АК) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), на снижение сердечно-сосудистого риска (ССР). В част-

ности, в рамках исследования ASCOT-BPLA [10] была доказана высокая эффективность комбинации амлодипина с периндоприлом по сравнению с комбинацией ателолола с диуретиком (бендрофлуметиазид). Было зафиксировано снижение риска коронарных событий на 13%, фатального и нефатального инсульта на 23%, сердечно-сосудистой смертности на 24%, новых случаев почечной недостаточности на 15% и случаев сахарного диабета на 30%.

Преыдушие исследования также подтвердили преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией при лечении артериальной гипертензии. Согласно мета-анализу Wald и Law (2022) [11], комбинированные препараты обеспечивают более выраженное снижение артериального давления и уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с монотерапией. Особенно эффективной оказалась комбинация ингибиторов АПФ с антагонистами кальция, которая демонстрировала высокий уровень контроля давления у пациентов с высоким риском [12]. Кроме того, в странах с низким и средним уровнем дохода комбинированная терапия также показала высокую эффективность, несмотря на трудности с доступностью лекарств и приверженностью лечению [13].

Наши собственные исследования также подтвердили антигипертензивную и органопротективную эффективность комбинации периндоприла с амлодипином у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском [14]. У пациентов с эссенциальной гипертензией наблюдалось значительное улучшение суточного профиля артериального давления на фоне данной комбинации [14].

Высокая эффективность комбинации АК с ИАПФ обусловлена рядом факторов. Во-первых, АК обладает выраженным артериодилатирующим действием, а во-вторых, ИАПФ подавляет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что нивелирует компенсаторные механизмы, снижающие эффективность терапии. Совместное применение АК и ИАПФ способствует нейтрализации контррегуляторных механизмов, таких как активация симпатической адренергической системы (САС), и предотвращает задержку натрия, вызванную АК. Одновременно комбинация этих препаратов снижает частоту побочных эффектов: например, частота отеков лодыжек при применении АК существенно уменьшается за счет включения ИАПФ, тогда как сухой кашель — побочный эффект ИАПФ — снижается благодаря действию АК [15,16].

Эффективность одновременного воздействия на артериальное давление и дислипидемию была продемонстрирована в исследовании ASCOT-LLA. Добавление 10 мг аторвастатина к АГТ привело к снижению риска нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС на 36%, а всех сердечно-сосудистых осложнений — на 29% [11]. Данные также подтверждают, что применение статинов усиливает антигипертензивную терапию [17,18].

ИАПФ и АК выделяются метаболической нейтральностью, что делает их комбинацию предпочтительной для пациентов с нарушениями липидного, углеводного и пуринового обменов. Это особенно важно в контексте современных фиксированных комбинаций, таких как полипилла "ЭКВАМЕР изученная в исследовании ROZALIA [19,20]. Данная комбинация включает лизиноприл и амлодипин (в дозировках 5/10 мг, 5/20 мг и 10/20 мг) с добавлением розувастатина (10 или 20 мг). В исследовании приняли участие 2452 пациента с АГ 1–2 степени, имеющих гиперхолестеринемию и высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск. Через 6 месяцев терапии 91% пациентов достигли целевых уровней артериального давления, причем у 57% уровень давления оказался ниже 130/80 мм рт. ст. Среди пациентов старше 80 лет целевой уровень (<150/90 мм рт. ст.) достигнут у 94%.

Кроме того, терапия продемонстрировала значительное улучшение липидного профиля. Через 6 месяцев уровень общего холестерина снизился с  $6,4 \pm 1,1$  ммоль/л до  $4,8 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), а холестерина ЛПНП — с  $3,8 \pm 1,1$  ммоль/л до  $2,6 \pm 0,8$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Также было отмечено снижение уровня триглицеридов на 23% и повышение уровня холестерина ЛПВП на 6%. Эти результаты подтверждают высокую эффективность терапии даже у пациентов с ранее недостаточным ответом на статины.

В исследовании применялись стандартизированные методы оценки артериального давления, включая суточное мониторирование артериального давления (СМАД), что соответствует современным рекомендациям [4,20]. Выбор комбинированной терапии как основного метода

лечения полностью согласуется с международными стандартами по ведению пациентов с артериальной гипертензией и профилактике сердечно-сосудистых осложнений [4].

### **Заключение**

Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность двух режимов комбинированной терапии, включающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция (АК) и статины. Эти схемы лечения обеспечили значительное снижение артериального давления, улучшение липидного профиля и снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска.

Фиксированная комбинация препаратов, включающая периндоприл, амлодипин и розувастатин, показала преимущество над отдельной терапией. В первой группе наблюдалось большее снижение уровней систолического и диастолического артериального давления, а также улучшение стабильности гемодинамики, что подтверждается снижением вариабельности ночного давления. Дополнительные преимущества фиксированной комбинации включают более значительное снижение общего холестерина, уровня ЛПНП, повышение уровня ЛПВП и снижение уровня триглицеридов.

Комбинированная терапия продемонстрировала не только антигипертензивную и органо-протективную эффективность, но и метаболическую нейтральность, что делает её оптимальным выбором для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Эти данные подтверждают важность использования фиксированных комбинаций препаратов для достижения целевых уровней артериального давления и улучшения прогноза пациентов.

Однако ограниченный размер выборки и короткий срок наблюдения в данном исследовании требуют дальнейших исследований с участием большего числа пациентов и длительным периодом наблюдения для подтверждения полученных результатов.

### **Вклад авторов**

Концептуализация, Ш.Ф. и Г.Х.; методология, Г.А.; программное обеспечение, Х.Ю.; валидация, С.Б., Х.А. и Г.Х.; формальный анализ, А.Ю.; исследование, Г.Х.; ресурсы, Х.Ю.; кураторство данных, А.Ю.; написание оригинального текста, С.Б.; написание и редактирование, Ш.Ф.; визуализация, Х.Х.; руководство, Г.А.; администрирование проекта, А.Ю.; привлечение финансирования, С.Б. Все авторы ознакомлены с опубликованной версией рукописи и согласны с ней.

### **Authors' contribution**

Conceptualization: Sh.F. and G.Kh.; Methodology: G.A.; Software: Kh.Yu.; Validation: S.B., Kh.A., and G.Kh.; Formal Analysis: A.Yu.; Investigation: G.Kh.; Resources: Kh.Yu.; Data Curation: A.Yu.; Original Draft Writing: S.B.; Writing and Editing: Sh.F.; Visualization: Kh.Kh.; Supervision: G.A.; Project Administration: A.Yu.; Funding Acquisition: S.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

### **Источник финансирования**

Это исследование не получало внешнего финансирования

### **Funding source**

This research received no external funding.

### **Соответствие принципам этики**

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией.

### **Ethics approval**

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki

### **Информированное согласие на публикацию**

Информированное согласие было получено от всех участников исследования.

### **Consent for publication**

Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

### **Заявление о доступности данных**

Данные, подтверждающие результаты, представленные в данном исследовании, недоступны для публичного доступа по причине, но могут быть предоставлены соответствующим автором по обоснованному запросу.

### Data Availability Statement

The data supporting the reported results in this study are not publicly available due to but are available from the corresponding author upon reasonable request.

### Благодарности

Мы хотели бы выразить благодарность персоналу кардиологического отделения артериальная гипертензия Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии за неоценимую помощь в сборе и обработке данных о пациентах.

### Acknowledgments

We would like to express our gratitude to the staff of the Arterial Hypertension Department at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology for their invaluable assistance in collecting and processing patient data

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

### Сокращения

БРА	блокатор рецепторов к ангиотензину II
ИАПФ	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
АК	антагонист кальция
АГТ	антигипертензивная терапия
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СПАД	суточный профиль артериального давления
КИМ	комплекс интима-медиа
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
МАУ	микроальбуминурия
цСАД	центральное систолическое артериальное давление
цДАД	центральное диастолическое артериальное давление
цПД	центральное пульсовое давление
АА	аортальная аугментация
АІх	индекс аугментации
СПВ	скорость пульсовой волны
САД	систолическое артериальное давление
ДАД	диастолическое артериальное давление
АД	артериальное давление
АГ	артериальная гипертензия
ХС неЛВП	холестерин липопротеидов не высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ИА	индекс атерогенности
СД	сахарный диабет
ОХС	общий холестерин
ССР	сердечно-сосудистый риск
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САС	симпато-адреналовая система
ФК	фиксированная комбинация

### Литература

- [1] Acelajado M.C., Hughes Z.H., Oparil S., Calhoun D.A., Treatment of resistant and refractory hypertension, *Circulation Research*, 2019, 124, 07, 1061–1070, 10.1161/CIRCRESAHA.118.312156.
- [2] Cicero A.F.G., ALGhasab N.S., Tocci G., Desideri, G., Fiorini G., Fogacci F., Efficacy and safety of low-dose bisoprolol/hydrochlorothiazide combination for the treatment of hypertension: A systematic review and meta-analysis, *Journal of Clinical Medicine*, 2024, 13, 015, 4572, 10.3390/jcm13154572.
- [3] Dolán E., Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy, *Journal of Hypertension*, 2009, 27, 04, 876–885, 10.1097/HJH.0b013e328322cd62.
- [4] Jamerson K., Shi V., Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients, *New England Journal of Medicine*, 2008.
- [5] Roth G.A., Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019, *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 76, 025, 2982–3021, 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- [6] Sarzani R., Laureti G., Gezzi A., Spannella F., Giulietti F., Single-pill fixed-dose drug combinations to reduce blood pressure: The right pill for the right patient, *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2022, 13, 204062232211027, 10.1177/20406223221102754.
- [7] Schutte A.E., Srinivasapura N.Venkateshmurthy, Mohan S., Prabhakaran D., Hypertension in low- and middle-income countries, *Circulation Research*, 2021, 128, 07, 808–826, 10.1161/CIRCRESAHA.120.318729.
- [8] Sever P.S., The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Implications and further outcomes, *Hypertension*, 2012, 60, 02, 248–259, 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.187070.
- [9] Ungér T., 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines, *Journal of Hypertension*, 2020, 38, 06, 982–1004, 10.1097/HJH.0000000000002453.
- [10] Virani S.S., Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association, *Circulation*, 2020, 141, 09, e139–e596, 10.1161/CIR.0000000000000757.
- [11] Wald N.J., Law M., Blood pressure meta-analysis highlights an implementation gap, *The Lancet*, 2022, 399, 010333, 1379–1380, 10.1016/S0140-6736(22)00192-1.
- [12] Sever P.S., Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm, *Lancet*, 2003, 361, 09364, 1149–1158, 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
- [13] Cequier Á., Tratamiento hipolipemiente en los pacientes con enfermedad cardiovascular de riesgo muy elevado, *REC CardioClinics*, 2021, 56, 01, 39–48, 10.1016/j.rcc.2020.10.017.
- [14] Schutte A., Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol-lowering therapy in high- and very high-risk patients, *Circulation Clinical Trials*, 2023.
- [15] Jamerson K., Shi V., Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients, *New England Journal of Medicine*, 2008.
- [16] European Society of Cardiology, Polypill strategy reduces cardiovascular events in heart attack patients, ESC Press Releases, Retrieved from <https://www.escardio.org>, 2023.
- [17] Poulter N.R., Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the ASCOT-BPLA, *Lancet*, 2009, 373, 09656, 1177–1183, 10.1016/S0140-6736(09)60316-8.
- [18] Unger T., Single-pill fixed-dose drug combinations for blood pressure and lipid lowering: Practice guidelines, *Journal of Hypertension*, 2020, 38, 06, 1046–1060, 10.1097/HJH.0000000000002390.
- [19] Sever P.S., Prevention of coronary heart disease and stroke in hypertensive patients with lipid abnormalities, *Hypertension Journal*, 2015.
- [20] Dolan E., Benefits of intensive antihypertensive therapy in preventing cardiovascular disease in high-risk patients, *Hypertension*, 2010.

**Отказ от ответственности/Примечание издателя:** Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам. Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в контенте.

**Disclaimer of liability/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals. The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.