

Доказательства, рекомендации и алгоритмы лечения больных с артериальной гипертензией и дислипидемией: необходимость компромисса и оптимизации тактики в условиях практического здравоохранения

Оксана Михайловна Драпкина¹, Марат Владиславович Ежов²,
Сергей Руджерович Гиляревский^{3*}, Руслан Николаевич Шепель¹

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

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 123242, Москва, Баррикадная ул., 2

В статье представлены научные основы разработанных алгоритмов по выбору тактики ведения больных с артериальной гипертензией (АГ) и гиперхолестеринемией. Обсуждаются достоинства и ограничения современных рекомендаций по тактике ведения больных с гиперхолестеринемией, которые были представлены американскими и европейскими экспертами. Приводятся данные, указывающие на ограниченность использования шкал для оценки риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с целью первичной профилактики у широкого круга лиц. Рассматривается вопрос о соотношении научно доказанных фактов и мнения экспертов в клинических рекомендациях, а также обоснованность гибкого подхода к выбору тактики ведения конкретного пациента с учетом наиболее приемлемых подходов, представленных в разных клинических рекомендациях. Обсуждается обоснованность рекомендаций по достижению более низких концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с высоким и очень высоким риском развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Рассматривается сложная проблема выбора целевых уровней артериального давления у пациентов с АГ и определенными характеристиками или сопутствующими заболеваниями и/или факторами риска. Обсуждается доказательная база современных средств для профилактики развития осложнений ССЗ и/или лечения пациентов с такими осложнениями, в том числе, новые данные, указывающие на преимущества более длительной терапии atorvastatinом с целью первичной профилактики осложнений ССЗ у больных с АГ. Приводятся данные о проблемах выбора лекарственных средств, применяемых с целью первичной или вторичной профилактики осложнений ССЗ у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ведение пациентов, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Драпкина О.М., Ежов М.В., Гиляревский С.Р., Шепель Р.Н. Доказательства, рекомендации и алгоритмы лечения больных с артериальной гипертензией и дислипидемией: необходимость компромисса и оптимизации тактики в условиях практического здравоохранения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):578-585. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-578-585

Evidence, Guidelines and Treatment Algorithms for Patients with Arterial Hypertension and Dyslipidemia: the Need for Compromise and Optimization of Tactics in Practical Healthcare

Oxana M. Drapkina¹, Marat V. Ezhov², Sergey R. Gilyarevsky^{3*}, Ruslan N. Shepel¹

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

² National Medical Research Centre of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2, Moscow, 123242 Russia

The scientific basis of the selection algorithms for the management of patients with hypertension and hypercholesterolemia is presented in article. The advantages and limitations of current recommendations on the management of patients with hypercholesterolemia, which were presented by American and European experts, are discussed. Data on the narrow-mindedness of use of risk assessment scales for the development of cardiovascular complications for primary prevention in a wide population are presented. The question of the ratio of proven facts and expert opinions in clinical recommendations, as well as the validity of a flexible approach to the choice of tactics for a specific patient, considering the most acceptable approaches presented in different clinical recommendations, is being considered. The validity of recommendations for achieving lower concentrations of low-density lipoprotein cholesterol in patients with high and very high cardiovascular risk is discussed. The difficult problem of choosing target blood pressure levels in patients with hypertension and with some characteristics or concomitant diseases and/or risk factors is discussed. The evidence base of modern drugs for preventing the development of cardiovascular complications and/or treating patients with such complications is discussed, including new data on the benefits of longer treatment with atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular complications in patients with hypertension are discussed. Data on the problems of the choice of drugs used for the primary or secondary prevention of cardiovascular complications in patients with hypertension and hypercholesterolemia are presented.

Keywords: arterial hypertension, hypercholesterolemia, management of patient, cardiovascular diseases.

For citation: Drapkina O.M., Ezhov M.V., Gilyarevsky S.R., Shepel R.N. Evidence, Guidelines and Treatment Algorithms for Patients with Arterial Hypertension and Dyslipidemia: the Need for Compromise and Optimization of Tactics in Practical Healthcare. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):578-585. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-578-585

Received / Поступила: 22.07.2019

Accepted / Принята в печать: 25.07.2019

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):

sgilyarevsky@rambler.ru

*«Истина — это то, что делает мир проще,
а не то, что обращает его в хаос»
Антуан де Сент-Экзюпери («Планета людей»)*

Современные проблемы оценки риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике

Снижение риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом (ССЗОА), составляет одну из приоритетных задач любой системы здравоохранения. Очевидно, что наряду с мерами по изменению образа жизни, которые направлены, в первую очередь, на ограничение потребления натрия, увеличение физической активности, снижение массы тела и отказ от курения, применение лекарственной терапии для снижения риска развития осложнений ССЗОА остается необходимым компонентом первичной и вторичной профилактики осложнений таких заболеваний.

Тактика применения определенных препаратов с целью снижения риска развития осложнений ССЗОА и/или для уменьшения выраженности клинических проявлений таких заболеваний определяется результатами крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и/или соответствующими клиническими рекомендациями. Очевидно, что ни один из таких подходов нельзя считать абсолютно надежным. Использование клинических рекомендаций должно облегчать принятие клинического решения о применении вмешательств, направленных на профилактику развития осложнений ССЗОА. Так, рекомендации по применению статинов с целью первичной профилактики развития осложнений ССЗОА основаны на результатах крупных РКИ, выполненных в течение последнего 25 лет [1,2]. Однако на основании результатов РКИ трудно дать универсальные рекомендации по тактике применения статинов, так как практически невозможно выполнить РКИ, в которых отбор участников не был бы ограничен более или менее строгими критериями включения. В таких условиях для распространения полученных результатов на более широкую популяцию неизбежны некоторые допущения, в частности, по данным анализа, недавно выполненного J. Pavlović и соавт. [3], доля лиц 45-75 лет в общей популяции, характеристики которых соответствовали участникам РКИ по оценке эффективности применения статинов с целью первичной профилактики, составляла от 0,4 до 30,8%.

Нельзя также не отметить, что рекомендуемые шкалы для оценки риска развития осложнений ССЗОА далеко не всегда позволяют точно определить показания к применению статинов с целью первичной профилактики. Результаты обсервационного исследова-

ния Rotterdam Study, включавшего 14926 участников 45 лет и старше, свидетельствовали о том, что большая часть умерших от осложнений ССЗОА имели низкий риск развития таких осложнений в соответствии с оценкой по шкале SCORE (т.е. имели риск развития смертельного осложнения ССЗ в течение 10 лет менее 5%) [3]. Более того, из 26 умерших участников в возрасте моложе 65 лет у 88,5% участников до развития неблагоприятного исхода отсутствовали формальные показания к приему статинов в соответствии с рекомендациями европейского общества кардиологов. Впрочем, следует отметить, что характеристики 61,5% таких участников соответствовали характеристикам включения хотя бы в одно РКИ.

Особенности предлагаемого алгоритма тактики ведения больного с артериальной гипертонией

В тактике лечения больных с артериальной гипертонией (АГ) в течение последних лет произошли определенные изменения. Такие изменения отражены в новом варианте клинических рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов [4], а также Европейского общества кардиологов [5]. В обоих вариантах рекомендаций подчеркивается важная роль снижения повышенного артериального давления (АД) для снижения риска осложнений ССЗ, а также подчеркивается роль таких нефармакологических вмешательств, как ограничение потребления натрия, увеличение физической активности, снижение массы тела, ограничение потребления алкоголя и потребление достаточного количества калия. Мнения американских и европейских экспертов о важности применения правильного методического подхода к измерению АД в целом совпадают, как и мнение о необходимости более широкого использования домашнего измерения АД и амбулаторного мониторинга АД и ограничения применения бета-адреноблокаторов в качестве антигипертензивной терапии первого ряда.

Наибольшие различия представленных рекомендаций касаются определения уровня АД, при котором устанавливается диагноз АГ, а также выбора целевых уровней АД и использования начальной комбинированной терапии [6]. Несмотря на то, что в обоих документах указано на предпочтительность тактики применения начальной антигипертензивной терапии с использованием комбинированного препарата, содержащего в одной таблетке два антигипертензивных средства или более, в соответствии с Европейскими рекомендациями применение такой начальной терапии считается обоснованной, начиная с уровня АД 140/90 мм рт.ст., а с Американскими рекомендациями – при превышении порогового уровня АД более, чем

на 20/10 мм рт.ст. (т.е. при уровне АД 150 мм рт.ст. или более). Следует отметить, что в ходе выполнения мета-анализов РКИ по сравнительной оценке эффектов комбинированных антигипертензивных препаратов с постоянными дозами (фиксированные комбинации) или с использованием свободных комбинаций антигипертензивных препаратов [7,8] не удалось ни подтвердить, ни опровергнуть преимуществ применения фиксированных комбинаций по сравнению со свободными как по выраженности антигипертензивного эффекта, так и влиянию на риск развития неблагоприятных исходов. Таким образом, некоторое улучшение степени соблюдения предписанной терапии можно рассматривать как единственное доказанное преимущество применения фиксированных комбинаций по сравнению со свободными.

Единственное реальное различие между Европейскими и Американскими рекомендациями состоит в том, что, в соответствии с последними, АГ диагностируется у всех лиц с уровнем АД, превышающим 130/80 мм рт.ст., а универсальным целевым уровнем считается уровень АД менее 130/80 мм рт.ст. Напротив, в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества специалистов по изучению АГ диагноз АГ устанавливается при уровне АД более 140/90 мм рт.ст., а целевой уровень АД в целом составляет менее 140/90 мм рт.ст., при этом выделяются группы больных с высоким риском развития осложнений ССЗ, у которых обоснованным считается целевой уровень АД менее 130 мм рт.ст., но с обязательным учетом индивидуальной переносимости более низких уровней АД.

С одной стороны, тактика выделения группы больных с высоким риском, у которых обоснованным следует считать более низкий уровень АД, и которую предлагают европейские эксперты, представляется более аргументированной. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты недавно опубликованного вторичного анализа данных об участниках исследования SPRINT. Результаты такого анализа позволяют предположить, что только у больных с АГ и 10-летним расчетным риском развития осложнений ССЗ, достигающим 18,2% или более, будут отмечаться преимущества интенсивного режима антигипертензивной терапии, в то время как у больных с АГ и риском развития таких заболеваний менее 18,2% в большинстве случаев будет приемлемым стандартный режим антигипертензивной терапии [9]. Таким образом, можно предполагать, что на самом деле расчетный риск, с которого снижение АД до более низких цифр будет иметь преимущества, составляет около 20%, а не 10%, как предполагают авторы американских рекомендаций.

С другой стороны, в соответствии с европейскими рекомендациями у больных с высоким риском разви-

тия осложнения ССЗ, в первую очередь, при наличии ишемической болезни сердца считается целесообразным снижать АД до целевого уровня менее 130/80 мм рт.ст., но в таком случае больные с исходным уровнем систолического АД в диапазоне от 130 до 139 мм рт.ст. будут получать антигипертензивную терапию в отсутствие диагноза АГ. Таким образом, складывается впечатление о некоторой нелогичности в допустимости снижения АД при отсутствии диагноза АГ.

Наконец, следует отметить, что выбор целевого уровня менее 130 мм рт.ст. был в большей степени обусловлен определенным компромиссом, но не строгими научными данными. Результаты наиболее современного мета-анализа 42 исследований, включавших в целом 144220 участников [10], свидетельствовали о линейной связи между средним достигнутым уровнем систолического АД (САД) и риском смерти от осложнений ССЗ; причем наименьший риск отмечен при уровне САД в диапазоне от 120 до 124 мм рт.ст. Имеющаяся информация указывает на преимущества более низких целевых уровней АД по сравнению с более высокими, а в некоторых случаях преимущества могут достигаться при целевом уровне САД менее 120 мм рт.ст., особенно, у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ [11]. Однако определенные критерии включения и исключения, используемые при выполнении любого РКИ, ограничивают возможность экстраполяции полученных результатов на более широкую популяцию больных с АГ. Более того, результаты недавно выполненного вторичного анализа данных об участниках исследования SPRINT позволяют предположить не только неэффективность, но и небезопасность снижения систолического АД до целевого уровня менее 120 мм рт.ст. в подгруппе больных с определенными характеристиками. Так, в подгруппе курящих в настоящее время больных с исходным уровнем систолического АД более 144 мм рт.ст. ($n=466$) риск развития осложнений ССЗ был статистически значимо выше при целевом уровне АД менее 120 мм рт.ст. по сравнению с целевым уровнем менее 140 мм рт.ст. (отношение риска [ОР] 9,4 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 1,2 до 77,3; $p=0,04$).

Кроме того, в исследовании SPRINT методика измерения АД отличалась от таковой в обычной клинической практике, что обуславливало более низкие абсолютные цифры САД при его измерении в ходе выполнения данного РКИ. Учитывая указанные особенности измерения АД, рекомендуемый уровень систолического АД (т.е. менее 130 мм рт.ст.) стал выше по сравнению с таковым в исследовании SPRINT (т.е. менее 120 мм рт.ст.).

Таким образом, для реализации современных рекомендаций по лечению больных с АГ практикующим врачам целесообразно предоставить алгоритм лечения

АГ, который бы, с одной стороны, учитывал наиболее прогрессивные и научно обоснованные тенденции терапии, отраженные в современных рекомендациях, и с другой – позволял быстро принять клиническое решение в условиях ограниченного времени обследования больного.

На рис. 1 представлен предлагаемый алгоритм выбора оптимальной тактики ведения больного с АГ в зависимости от уровня АД и риска развития осложнений ССЗ и/или поражения органов-мишеней. Помимо отражения стандартной рекомендуемой тактики, такой алгоритм позволяет выделить группу лиц, у которых, несмотря на отсутствие результатов соответствующих РКИ, целесообразно применение антигипертензивной терапии при наличии маскированной АГ с учетом данных о связи такой АГ с риском развития неблагоприятных исходов [12-15]. В представленном алгоритме более тщательное наблюдение за уровнем АД с целью исключения маскированной АГ считается обоснованным при АД, соответствующем диапазону систолического АД от 120 до 129 мм рт.ст., что в большей степени соответствует Американским, а не Европейским рекомендациям. В последних такой диапазон соответствует уровню 130-139 мм рт.ст., что, по-видимому, с учетом современных тенденций представляется неоправданно консервативным. Результаты обсервационного исследования, включавшего молодых здоровых лиц, свидетельствовали о том, что при уровне систолического АД 130 мм рт.ст. у 34% таких лиц диагностировали маскированную АГ [16]. Следует от-

метить, что указанная в алгоритме тактика наблюдения при повышении АД, соответствующего I степени АГ, по-видимому, не столь однозначна. Возможно, в такой ситуации следует учитывать мнение пациента об обоснованности откладывания начала антигипертензивной терапии на 3-6 мес.

Особенности предлагаемого алгоритма тактики ведения больного с гиперхолестеринемией

На рис. 2 представлен алгоритм для выбора тактики ведения больного с гиперхолестеринемией. Представленный алгоритм в целом соответствует современным клиническим рекомендациям по тактике ведения больного с гиперхолестеринемией, которые предлагают американские или европейские эксперты [18,19]. Однако, в отличие от таких рекомендаций, в алгоритмах у больных с очень высоким риском развития осложнений считается обоснованным снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) до уровня менее 1,5 ммоль/л.

В частности, в последнем варианте клинических рекомендаций по тактике ведения лиц с гиперхолестеринемией Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов (2018 г.) [19] у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗОА считается обоснованным целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л., а не более низкие уровни ХС ЛПНП. Мнение российских экспертов об обоснованности более низких целевых уровней ХС ЛПНП у

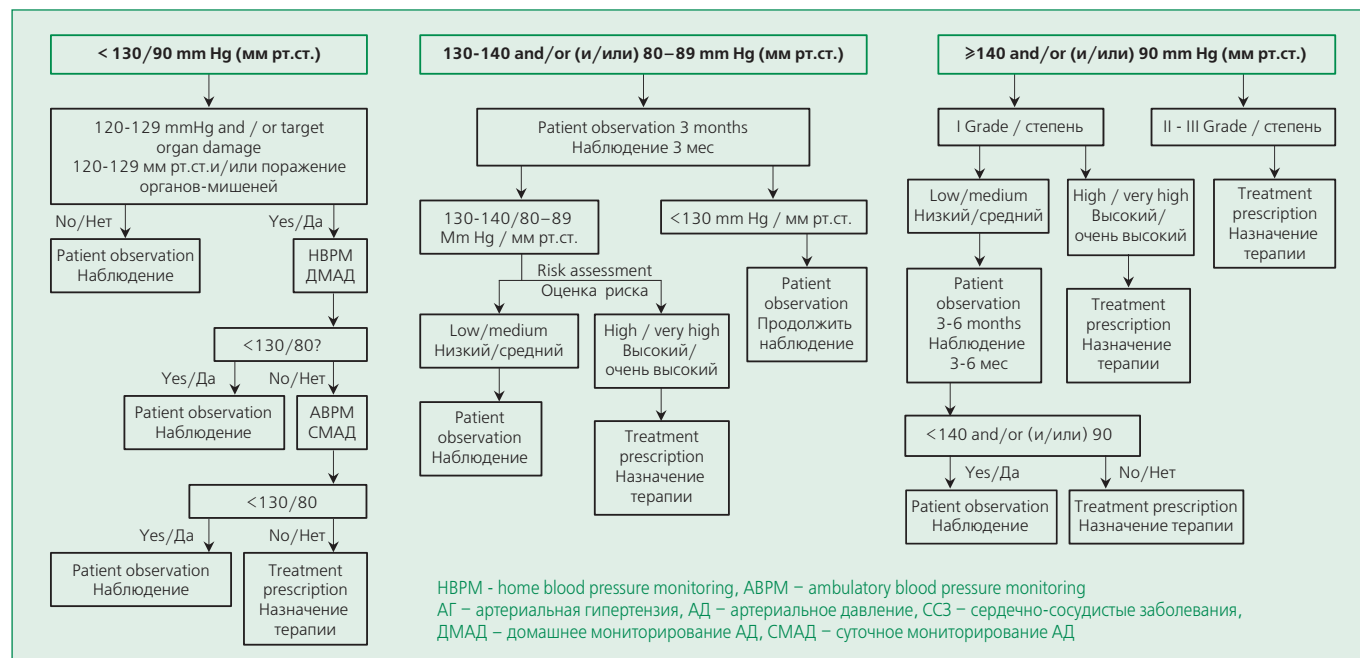


Figure 1. Algorithm of a choice of tactics of management of patients with hypertension depending on the level of blood pressure and risk of cardiovascular events and / or target organs damage [adapted from 17]

Рисунок 1. Алгоритм выбора тактики ведения больного с АГ в зависимости от уровня АД и риск развития осложнений ССЗ и/или поражения органов-мишеней [адаптировано из 17]

Treatment of Patients with Hypertension and Dyslipidemia Лечение пациентов с АГ и дислипидемией

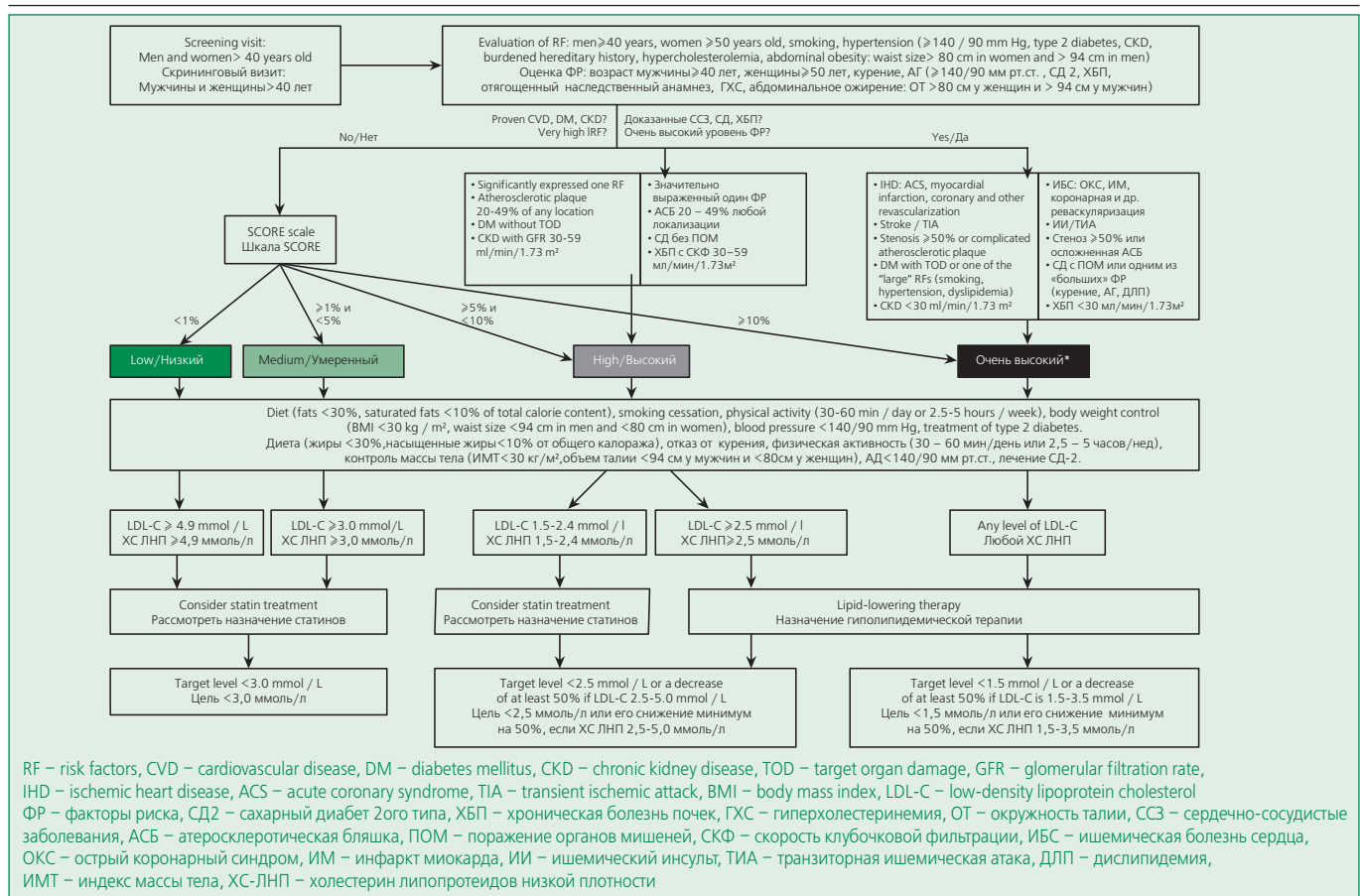


Figure 2. The algorithm for choosing the tactics of managing a patient with hypercholesterolemia [adapted from 17]

Рисунок 2. Алгоритм выбора тактики ведения больного с гиперхолестеринемией [адаптировано из 17]

больных с высоким или очень высоким риском развития осложнений ССЗА во многом обусловлены результатами крупных современных РКИ, которые свидетельствовали о преимуществах достижения более низких концентраций ХС ЛПНП за счет добавления к статинам гиполипидемических средств, относящихся к другим классам [20,21]. В связи с этим нельзя не отметить, что отсутствуют результаты РКИ, специально посвященных ответу на вопрос об оптимальной концентрации ХС ЛПНП, которая бы обеспечивала максимальное снижение риска развития осложнений ССЗА и была бы безопасной. В ходе выполнения исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), подавление пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 – PCSK9) с помощью эволокумаба в дополнение к базовой терапии статинами приводило к снижению концентрации ХС ЛПНП до уровня, медиана которого составляла 0,78 ммоль/л, а также к снижению риска развития осложнений ССЗ. Такие данные свидетельствуют о том, что у больных с ССЗ, обусловленных атеросклерозом, имеются преимущества снижения ХС ЛПНП до более низких уровней по сравнению с рекомендуемыми. Более того, в неболь-

шой подгруппе больных, у которых концентрация ХС ЛПНП достигала 0,26 ммоль/л, были получены дополнительные клинические преимущества при отсутствии увеличения нежелательных явлений. В ходе выполнения исследования ODYSSEY LONG TERM (Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy) [22] оценивали эффективность и безопасность применения алирокумаба для снижения концентрации липидов в крови и риска развития осложнений ССЗ. У 37,1% больных в ходе выполнения исследования по данным двух последовательно выполненных анализов отмечалось снижение рассчитанной концентрации ХС ЛПНП менее 0,6 ммоль/л. Частота развития нежелательных явлений в подгруппе больных с таким низким уровнем ХС ЛПНП была сходной с таковой в целом в группе алирокумаба.

Что касается первичной профилактики, обращает на себя внимание отмеченное в последнем варианте Американских рекомендаций по первичной профилактике осложнений ССЗ усиление роли пациента при принятии решения о назначении статинов с целью первичной профилактики осложнений ССЗА [19]. В частности, указывается, что у взрослых лиц в возрасте

40-75 лет при обследовании с целью решения вопроса о первичной профилактике осложнений ССЗОА врачу до начала применения статинов следует обсуждать с пациентом результаты оценки риска. Обсуждение риска должно включать предоставление информации о следующем: наиболее значимые факторы риска (например, таких, как курение, повышенный уровень АД, концентрации ХС ЛПНП, гликированного гемоглобина, если его определение приемлемо, а также расчетного риска развития осложнения ССЗОА в течение 10 лет); наличие «усиливающих факторов» (например, семейный анамнез преждевременного развития ССЗОА, метаболический синдром или хроническая болезнь почек, хронические воспалительные заболевания, а также патологические изменения определенных лабораторных показателей); возможные преимущества изменения образа жизни и терапии статинами; предпочтения пациента, или его роль в принятии совместного решения. При сомнениях в обоснованности применения статинов пациенту предлагается оценить наличие или выраженность кальцификации коронарных артерий. Для любого человека с оценкой по шкале кальцификации коронарных артерий 100 единиц Агатстона и более, или соответствующей 75-му процентилю такой оценки, терапия статинами показана во всех случаях, кроме отсрочки назначения, обусловленной результатами обсуждения врачом риска развития осложнений ССЗОА с больным.

Таким образом, на наш взгляд, при разработке алгоритмов принятия клинического решения, и выбирая наиболее приемлемую для конкретного больного тактику, можно учитывать мнение экспертов, представленное в разных клинических рекомендациях. Очевидно, что тщательный анализ существующих рекомендаций указывает не столько на различия в них, сколько на то, что они дополняют друг друга; в первую очередь, это касается тех пунктов рекомендаций, которые в большей степени отражают мнение экспертов, а не строгие научные доказательства.

Современные подходы к выбору оптимальной антигипертензивной и гиполипидемической терапии

Несмотря на то, что предлагаемые алгоритмы в целом не включали рекомендации по применению определенных антигипертензивных или гиполипидемических препаратов при обсуждении научных оснований для создания представленных алгоритмов, можно еще раз вкратце напомнить о современных подходах к выбору препаратов этих групп, применяемых с целью первичной или вторичной профилактики.

Очевидно, что во всех странах мира увеличивается частота применения воспроизведенных антигипертен-

зивных препаратов, что обусловлено необходимостью сокращения расходов.

В настоящее время имеется не менее 30 дженериков амлодипина, одного из основных препаратов базовой терапии АГ. К главным недостаткам не оригинальных, а воспроизведенных антигипертензивных препаратов относят потенциально разное влияние на уровни АД (в том числе, в условиях изометрической нагрузки), а также на метаболические показатели и некоторые факторы, связанные с развитием атеросклероза и тромбоза. В ходе выполнения перекрестного РКИ, в которое было включено 30 больных с АГ 1 или 2 степени [23], проверяли гипотезу о том, что воспроизведенный препарат амлодипина (Амлотоп®, STADA) отличается по эффективности от оригинального препарата амлодипина (Норваск®, Пфайзер). После 2-х недельной фазы вымывания больных рандомизированно распределяли в группу начальной терапии Норваском® или воспроизведенным препаратом амлодипина. Начальная доза амлодипина в обеих группах составляла 5 мг 1 р/сут с увеличением до 10 мг 1 р/сут через 2 нед в случае недостаточной эффективности (т.е. в отсутствие снижения АД менее 140/90 мм рт.ст.). После завершения первого 6-ти недельного периода активной терапии и последующей 2-х недельной фазы вымывания больные переходили на прием другого препарата амлодипина: больные, начинавшие прием Норваска®, переходили на прием той же дозы воспроизведенного амлодипина, а больные, начинавшие терапию воспроизведенным амлодипином, переходили на прием Норваска®. Продолжительность второго периода активной терапии также достигала 6 нед. Больным проводили стандартное клиническое обследование, выполняли суточное мониторирование АД, а также ручную изометрическую пробу. Через 6 нед прием обоих препаратов приводил к сходному и статистически значимому снижению АД по данным измерения АД в положении сидя. Отмечалось и сходное снижение АД по данным его суточного мониторирования. Однако по данным измерения АД в момент максимальной изометрической нагрузки в период приема Норваска® и в период приема воспроизведенного препарата были получены разные результаты. После приема Норваска® в течение 6 нед не отмечалось изменений прироста систолического АД на изометрическую нагрузку, но выявлялось статистически значимое снижение прироста диастолического АД при нагрузке ($p=0,012$). В то же время после применения воспроизведенного амлодипина в течение 6 нед отмечался прирост как САД, так и ДАД при выполнении изометрической нагрузки ($p<0,05$ для обоих показателей). Таким образом, применение Норваска® по сравнению с воспроизведенным амлодипином было эффективно не только в покое, но и

при выполнении нагрузки, что представляется важным для обеспечения антигипертензивного действия у широкого круга больных с АГ [23]. Перекрестный характер исследования можно считать дополнительным основанием для того, чтобы полученные результаты признать обоснованными.

Теперь несколько слов о выборе статина. У многих лиц для достижения целевых концентрация ХС ЛПНП необходимо применение интенсивных режимов применения статинов. К таким режимам в настоящее время относят прием розувастатина по 20-40 мг или аторвастатина по 40-80 мг/сут. Следует отметить, что аторвастатин имеет наибольшую доказательную базу, которая была получена в ходе выполнения крупных РКИ. Среди таких исследований следует отметить исследования по оценке эффективности применения аторвастатина по 10 мг 1 р/сут по сравнению с плацебо с целью первичной профилактики осложнений ССЗ у больных с АГ в исследовании ASCOT-LLA [24] и у больных с сахарным диабетом в исследовании CARDS [25]. Результаты исследования ASCOT-LLA свидетельствовали о том, что у больных с АГ и нормальным или незначительно повышенным уровнем холестерина в крови применение статинов снижает риск развития осложнений ишемической болезни сердца [24]. Недавно были опубликованы результаты длительного наблюдения (в течение 16 лет, т.е. более чем в течение 10 лет после завершения РКИ) за участниками исследования ASCOT-LLA, которые свидетельствовали о статистически значимом снижении на 15% смертности от осложнений ССЗ у пациентов, которые в ходе выполнения основной части исследования ASCOT-LLA применяли статин, по сравнению пациентами, принимавшими плацебо (ОР 0,85 при 95%ДИ от 0,72 до 0,99; $p=0,0395$). Таким образом, более раннее начало приема статина в течение многих лет обуславливало влияние на прогноз, даже при использовании его в низкой дозе.

Кроме того, применение аторвастатина по 80 мг/сут по сравнению с плацебо оценивали у больных, перенесших острый инсульт в ходе выполнения исследования SPARCL [26]. Прием аторвастатина по сравнению с плацебо приводил к снижению риска развития инсульта и тяжелых осложнений ССЗ на 16%. Аторвастатин остается наиболее изученным препаратом у больных с ишемической болезнью сердца как при хроническом ее течении, так и после перенесенного острого коронарного синдрома (РКИ TNT и PROVE-IT, соответственно) [27,28]. Результаты этих двух РКИ свидетельствовали о преимуществах применения аторвастатина по 80 мг 1 р/сут в сравнении с приемом аторвастатина по 10 мг 1 р/сут или правастатина по 40 мг 1 р/сут. Учитывая такие данные, сви-

детельствующие о наибольшей доказательной базе для аторвастатина, его назначение при наличии показаний к приему статинов в соответствии с представленными алгоритмами имеет приоритет по сравнению с другими статинами в большинстве клинических ситуаций. Таким образом, в качестве препарата первого ряда назначают аторвастатин, так что очередность выбора статина определена таким образом: аторвастатин → розувастатин → симвастатин → питавастатин → флувастатин.

Следует напомнить, что в ходе выполнения всех крупных исследованиях по оценке эффективности применения аторвастатина применяли оригинальный препарат Липримар®. В любом случае мнение о сходном эффекте оригинального и воспроизведенного препарата становится лишь допущением, основанным на данных о биоэквивалентности, но не на данных о клинической эквивалентности таких препаратов. В связи этим при обсуждении с пациентом выбора терапии целесообразно предоставлять ему информацию о возможных различиях оригинального статина и его дженерика, чтобы решение пациента о выборе препарата для применения в течение многих лет было информированным.

Заключение

Таким образом, современная тактика ведения больного с АГ и гиперхолестеринемией, которая отражена в нескольких клинических рекомендациях, основана не только на результатах крупных РКИ, но и на мнении экспертов. В такой ситуации нам представлялось полезным создание алгоритмов, которые, с одной стороны, учитывали бы мнение экспертов, отраженных в разных современных клинических рекомендациях, а с другой стороны, позволяли максимально упростить алгоритм принятия клинического решения при назначении антигипертензивной и/или гиполипидемической терапии. Такой подход к представлению информации, на наш взгляд, важен с учетом крайне ограниченного времени обследования пациентов в условиях клинической практики, особенно – амбулаторной.

Конфликт интересов. Статья подготовлена Гиляревским С.Р., сотрудником кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО при финансовой поддержке компании Пфайзер по материалам рабочей группы экспертов. Выраженная в статье позиция автора, может не совпадать с позицией компании Пфайзер.

Рабочая группа экспертов: Оксана Михайловна Драпкина, Марат Владиславович Ежов, Сергей Руджерович Гиляревский, Руслан Николаевич Шепель.

Disclosures. The article was prepared by Prof. Giliarevsky S.R. an employee of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education with financial support from Pfizer Company based on materials from an expert working group. The article expresses the position of the

author, which may differ from the position of the Pfizer Company.

Expert working group: Oxana M. Drapkina, Marat V. Ezhov, Sergey R. Gilyarevsky, Ruslan N. Shepel.

References / Литература

1. Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E., et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376. DOI:10.1136/bmj.b2376.
2. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G., et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2021-31. DOI:10.1056/NEJMoa1600176.
3. Pavlović J., Greenland P., Deckers J.W., et al. Assessing gaps in cholesterol treatment guidelines for primary prevention of cardiovascular disease based on available randomised clinical trial evidence: The Rotterdam Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(4):420-31. DOI:10.1177/2047487317743352.
4. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2199-269. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.005.
5. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940.
6. Bakris G., Ali W., Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3018-26. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.507.
7. Mallat S.G., Tanius B.Y., Itani H.S., et al. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161285. DOI:10.1371/journal.pone.0161285.
8. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
9. Phillips R.A., Xu J., Peterson L.E., et al. Impact of Cardiovascular Risk on the Relative Benefit and Harm of Intensive Treatment of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1601-10. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.074.
10. Bundy J.D., Li C., Stuchlik P., et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2:775-81. DOI:10.1001/jamacardio.2017.1421.
11. Wright J.T. Jr, Williamson J.D., Whelton P.K., et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. SPRINT Research Group. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16. DOI:10.1056/NEJMoa1511939.
12. Mancia G., Facchetti R., Bombelli M., et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846-53. DOI:10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb.
13. Bobrie G., Chatellier G., Genes N., et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004;291:1342-9. DOI:10.1001/jama.291.11.1342.
14. Fagard R.H., Cornelissen V.A. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25:2193-8. DOI:10.1097/HJH.0b013e3282ef6185.
15. Franklin S.S., Thijs L., Li Y., Hansen T.W., et al. Response to masked hypertension in untreated and treated patients with diabetes mellitus: attractive but questionable interpretations and response to masked hypertension related to diabetes mellitus? *Hypertension*. 2013;62:e23-e25. DOI:10.1161/hypertensionaha.113.01700.
16. Schwartz J.E., Burg M.M., Shimbo D., et al. Clinic Blood Pressure Underestimates Ambulatory Blood Pressure in an Untreated Employer-Based US Population: Results From the Masked Hypertension Study. *Circulation*. 2016;134:1794-807. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023404.
17. Drapkina O.M., ed. Brief patient management algorithms at the stage of primary health care. Manual for general practitioners. Moscow: Vidoks; 2019 (In Russ.) [Драпкина О.М., ред. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Пособие для врачей-терапевтов. М.: Видокс, 2019].
18. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999-3058. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272.
19. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168-209. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
20. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97. DOI:10.1056/NEJMoa1410489.
21. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664.
22. Robinson J.G., Farnier M., Krempf M., et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489-99. DOI:10.1056/NEJMoa1501031.
23. Bubnova M. G., Kuznetsova I. V., Aronov D. M., et al. Study of the clinical efficacy of two drugs of amlodipine (original and reproduced) in patients with arterial hypertension and obesity: results of a randomized, cross-sectional study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15:17-2 (In Russ.) [Бубнова М. Г., Кузнецова И. В., Аронов Д. М., и др. Изучение клинической эффективности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией и ожирением: результаты рандомизированного, перекрестного исследования. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15:17-27] DOI:10.15829/1728-8800-2016-5-17-27.
24. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
25. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
26. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59. DOI:10.1056/NEJMoa061894.
27. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D., et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35. DOI:10.1056/NEJMoa050461.
28. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504. DOI:10.1056/NEJMoa040583.

About the Authors:

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

Marat V. Ezhov – MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Department of Atherosclerosis, National Medical Research Center of Cardiology

Sergey R. Gilyarevsky – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Ruslan N. Shepel – Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity; Head of Department of organizational and methodological management and analysis of the quality of medical care; Assistant Director for Regional Development, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл. корр. РАН, директор НМИЦ ПМ

Ежов Марат Владиславович – д.м.н., профессор, г.н.с., отдел атеросклероза, НМИЦ кардиологии

Гилъяревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

Шепель Руслан Николаевич – н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, руководитель отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, помощник директора по региональному развитию, НМИЦ ПМ