

Эффективность фиксированной комбинации S-амлодипина и аторвастатина у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском

М.И. Лутай, И.П. Голикова, А.Ф. Лысенко, В.В. Товстуха

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *высокий сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, дислипидемия, холестерин липопротеинов низкой плотности, целевой уровень, оптимальный эффект*

Повышение уровней артериального давления (АД) и общего холестерина (ОХС) – главные факторы риска развития ишемической болезни (ИБС) сердца и сердечно-сосудистых осложнений. Аддитивное влияние гиперхолестеринемии и повышенного АД на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность доказано в ряде эпидемиологических исследований. По результатам Фремингемского исследования, менее 20 % случаев артериальной гипертензии (АГ) встречаются изолированно, у подавляющего же большинства пациентов она сочетается с дополнительными факторами риска. Нарушения липидного спектра крови занимают главное место среди предикторов кардиоваскулярной патологии у больных с АГ [5]. Современные подходы к лечению пациентов с ИБС и/или АГ рассматривают применение комбинаций антигипертензивных и липидоснижающих препаратов как важнейшую составляющую стратегии первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время статины являются обязательным компонентом стратегии борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями. Эффективность этого класса препаратов бесспорна, прежде всего, во вторичной профилактике у больных с ИБС и у лиц с ее эквивалентами (сахарный диабет (СД) 2-го типа, заболевания периферических артерий). Результаты крупных проспективных исследований (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, ASCOT-LLA) продемонстрировали эффективность длительного лечения статинами в уменьшении общей и сердечно-сосудистой

смертности, а также показали наличие прямой корреляции между снижением частоты сердечно-сосудистых событий и уменьшением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [27]. Наряду с основным липидоснижающим действием статины обладают так называемыми плейотропными эффектами: улучшают функцию эндотелия, обладают противовоспалительным, антитромботическим, антипролиферативным, антиоксидантным свойствами. Кроме того, в литературе появились данные о самостоятельном антигипертензивном действии статинов, которые ранее наблюдали в экспериментальных исследованиях. В рандомизированных клинических испытаниях (ALLHAT и UCSD Statin Study) на фоне сопутствующей антигипертензивной терапии, которая могла изменяться в процессе наблюдения, значимого антигипертензивного эффекта статинов доказать не удалось [13, 17]. В 2007 г. P. Strazzullo и соавторы провели метаанализ 20 рандомизированных исследований, в которых статины назначали на фоне неизменных доз антигипертензивных препаратов, и показали достоверное снижение систолического АД (САД) на 1,9 мм рт. ст., при этом снижение диастолического АД (ДАД) было недостоверным – на 0,9 мм рт. ст. [28]. Следует отметить, что антигипертензивный эффект статинов был более выраженным у лиц с исходно более высокими показателями АД.

Антигипертензивный эффект статинов может быть связан с несколькими патофизиологическими механизмами: 1) статины подавляют продукцию изопреноидов (фарнезил-фарнези-

ловый и геранил-гераниловый дифосфаты), в результате повышается выработка оксида азота, снижается высвобождение и циркуляция эндотелина-1, улучшается функция эндотелия, уменьшается оксидантный стресс и воспаление; 2) статины уменьшают чувствительность рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и снижают количество циркулирующего в крови альдостерона; 3) статины положительно влияют на уменьшение жесткости крупных артерий при изолированной систолической АГ [4].

Одним из ярких представителей класса статинов, который нашел широкое применение в кардиологической практике, является аторвастатин. Он обладает двумя важными свойствами, что делает его одним из препаратов выбора при лечении нарушений липидного обмена у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Высокую липидоснижающую активность аторвастатин продемонстрировал в большом количестве крупных рандомизированных исследований, таких как CURVES, MIRACL, PROVE-IT TIMI-22, CARDS, ASCOT-LLA, AVERT, REVERSAL, TNT, IDEAL. В то же время в части этих исследований были показаны органопротекторные свойства препарата, его способность значительно снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных с острым коронарным синдромом (MIRACL, PROVE-IT TIMI-22) [7, 29], у пациентов с ИБС и с перенесенным инфарктом миокарда (TNT, IDEAL) [23, 30]. В исследовании AVERT интенсивная липидоснижающая терапия аторвастатином в дозе 80 мг в течение 18 мес имела клинические преимущества по сравнению с интервенционным лечением (коронарная ангиопластика) [24]. Таким образом, в настоящее время аторвастатин – это один из препаратов выбора для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных с высоким риском.

Амлодипин – один из наиболее популярных и широко применяемых блокаторов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, занимает ведущие позиции в лечении различных вариантов АГ и хронических форм ИБС. Антигипертензивная эффективность препарата доказана в ряде больших рандомизированных клинических исследований (PREVENT, ALLHAT, VALUE, ASCOT-BPLA, ACCOMPLISH). Помимо продолжительного антигипертензивного эффекта, который сохраняется в течение 24–36 ч, амлодипин обла-

дает значительным антиангинальным действием и широко используется для устранения вазоспастического компонента при лечении стабильной стенокардии. Препарат обладает высокой тканевой селективностью, благодаря которой практически не влияет на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атрио-вентрикулярную проводимость, что обуславливает влияние препарата на частоту сокращений сердца (ЧСС) и обеспечивает его лучшую переносимость. Установлено, что амлодипин обладает антиоксидантной активностью, ремоделирующим влиянием на мембраны гладкомышечных клеток сосудов, способен подавлять апоптоз эндотелиоцитов и пролиферацию / миграцию клеток гладкой мускулатуры сосудов, экспрессию матрикса металлопротеиназ, увеличивать продукцию оксида азота [19]. Все эти механизмы способствуют стабилизации атеросклеротических бляшек, позитивно влияют на сосудистое ремоделирование у больных с ИБС и позволяют снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Антиатеросклеротическая эффективность амлодипина продемонстрирована в ряде крупных международных исследований.

REGRESS – на фоне комбинированной терапии статином и амлодипином отмечался более выраженный эффект снижения частоты появления новых участков атерогенеза (на 50 %) по сравнению с монотерапией статинами [16].

PREVENT (825 пациентов с ИБС и ангиографически подтвержденным атеросклеротическим поражением венечных артерий) – амлодипин не влиял на прогрессирование атеросклероза венечных артерий, но значительно замедлял развитие атеросклеротического поражения сонных артерий по данным ультрасонографии. У больных, принимавших амлодипин, отмечено достоверное уменьшение толщины комплекса интима – медиа сонных артерий (в среднем на 0,0126 мм), в контрольной группе – увеличение данного показателя (в среднем на 0,033 мм; $P=0,007$). Также показано снижение риска всех сердечно-сосудистых осложнений на 31 % у больных, принимавших амлодипин [25].

CAPARES (635 пациентов с ИБС, которым выполняли перкутанную транслюминальную коронарную ангиопластику, 4 мес наблюдения) – не было достоверных различий между группами в уменьшении диаметра артерий и частоты развития рестенозов (28,1 % в группе применения

амлодипина и 28,4 % в группе плацебо). Однако у принимавших амлодипин отмечено уменьшение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений: число повторных реваскуляризацій снизилось на 4,2 % ($P=0,02$), неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – на 5,1 % ($P=0,049$). При анализе комбинированной конечной точки (повторная перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование, инфаркт миокарда, смерть) отмечено значительное преимущество терапии амлодипином по сравнению с плацебо: неблагоприятные исходы были у 20 (6,9 %) больных, получавших амлодипин, и у 40 (13,6 %) пациентов в контрольной группе [15].

CAMELOT (1991 пациент с ИБС со стенозом венечных артерий не менее 20 % по данным коронарорентрикулографии и нормальным уровнем АД, из них 274 больным было проведено внутрикоронарное ультразвуковое исследование). Все участники исходно получали базовую терапию – ацетилсалициловую кислоту, β -адреноблокаторы, статины – и были рандомизированы в три группы: группа амлодипина 5–10 мг/сут, группа эналаприла 10–20 мг/сут и группа плацебо. Прогрессирование стеноза в венечных артериях было отмечено у всех пациентов, но в группе амлодипина оно было достоверно наименьшим – в среднем на 0,5 % по сравнению с 0,8 % в группе эналаприла и 1,3 % в группе плацебо. Сердечно-сосудистые осложнения наблюдали у 23,1 % лиц группы плацебо, у 20,2 % применявших эналаприл и у 16,6 % пациентов группы амлодипина. У больных, принимавших амлодипин, на 31 % ($P<0,003$) по сравнению с плацебо снизилась частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, необходимость госпитализации по поводу стенокардии / сердечной недостаточности, фатальный / нефатальный инсульт, заболевания периферических артерий) [21].

S-амлодипин – левовращающий стереоизомер, обладающий способностью в 1000 раз сильнее связываться с клеточными рецепторами. Присутствие R-энантиомера в рацемическом амлодипине, из-за кинин-зависимых механизмов его действия, обуславливает развитие наиболее характерной для препарата побочной реакции – периферических отеков, имеющих дозозависимый характер. Длительность перио-

да полувыведения амлодипина также связана с активностью S-энантиомера. Рацемический амлодипин в большей степени связан с белками плазмы крови, что несколько замедляет начало его действия по сравнению с S-амлодипином. Учитывая это, S-амлодипин признан более безопасным по сравнению с рацемическим амлодипином (особенно у лиц пожилого возраста, при наличии хронической почечной недостаточности, заболеваний печени), поскольку при применении в более низких дозах демонстрирует хорошую клиническую эффективность и переносимость [1–3].

С появлением новых данных об антигипертензивном действии статинов и антиатерогенных свойствах антагонистов кальция, в частности амлодипина, стал актуальным вопрос о возможном положительном синергизме влияния комбинации блокаторов кальциевых каналов и статинов на достижение целевых уровней АД, показателей липидного обмена и главное – на снижение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.

Преимущества сочетанного применения амлодипина и аторвастатина связаны:

- с улучшением функции эндотелия (увеличение содержания оксида азота в эндотелиальных клетках);
- уменьшением размера и кальцификации атеромы;
- снижением массы миокарда левого желудочка;
- снижением уровней маркеров воспаления (C-реактивный белок, фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6);
- уменьшением жесткости артерий;
- уменьшением гипертрофии левого желудочка;
- повышением чувствительности тканей к инсулину;
- улучшением фибринолитических свойств крови (увеличение активности тканевого активатора плазминогена) [8, 12].

Преимущества синергизма этих двух видов терапии продемонстрированы как при применении отдельных таблетированных форм (ASCOT-LLA, AVALON, RESPOND), так и в виде фиксированной комбинации препаратов в различных дозах (CUSP, GEMINI, GEMINI-AALA, JEWEL I-II, CAPABLE) [6, 9, 10, 11, 14, 20].

Так, в исследовании ASCOT-LLA ($n=10\ 305$) у пациентов с АГ (САД ≥ 140 мм рт. ст., ДАД ≥ 90 мм

Таблица 1

Результаты применения комбинации амлодипина и аторвастатина по данным клинических исследований

Исследование	Длительность	Количество пациентов	Контингент	Результаты
GEMINI – многоцентровое, открытое (США, 2005)	14 нед	1220	АГ и дислипидемия	↓ АД и ↓ ХС ЛПНП до целевых значений у 57,7 % пациентов
CUSP – многоцентровое двойное слепое, плацебо-контролируемое (США, 2009)	8 нед	123	АГ (САД 140–169 и/или ДАД 90–105 мм рт. ст.) и дислипидемия (ХС ЛПНП 2,80–4,14 ммоль/л)	↓ АД и ↓ ХС ЛПНП до целевых значений у 55,6 % пациентов; ↓ риска ИБС на 38 % по Фремингемской шкале
SAPABLE – многоцентровое, открытое (США, 2009)	20 нед	489	Неконтролируемая АГ и дислипидемия, у 34 % – СД 2-го типа	↓ АД и ↓ ХС ЛПНП до целевых значений у 48,3 % пациентов, в группе с СД – ↓ ХС ЛПНП у 61,5 %
GEMINI-AALA – многоцентровое, открытое (Латинская Америка, Африка, Ближний Восток, Азиатско-Тихоокеанский регион, 2009)	14 нед	1638	АГ и дислипидемия	↓ АД и ↓ ХС ЛПНП до целевых значений у 55,2 % пациентов
JEWEL I – многоцентровое, открытое (Великобритания, Канада, 2009)	16 нед	1135	Неконтролируемая АГ и дислипидемия, у 35 % – СД	↓ АД и ↓ ХС ЛПНП до целевых значений у 62,9 % пациентов
JEWEL II – многоцентровое, открытое (Европа, 2009)	16 нед	1084	Неконтролируемая АГ и дислипидемия, у 27,4 % – СД	↓ АД и ↓ ХС ЛПНП до целевых значений у 50,6 % пациентов

рт. ст.) и нормальным или незначительно повышенным уровнем ОХС (не выше 250 мг/дл), получавших комбинацию аторвастатина и амлодипина, достоверно снизился риск возникновения первичной конечной точки (нефатальный инфаркт миокарда и сердечно-сосудистая смерть) на 53 % ($P < 0,0001$), в то время как в группе аторвастатина и атенолола этот показатель составил лишь 16 % [27]. В исследовании AVALON через 8 нед лечения 45 % больных с АГ и дислипидемией, получавших одновременно амлодипин и аторвастатин, достигли целевых уровней АД и ХС ЛПНП по сравнению с 8,3 % – в группе амлодипина, 28,6 % – в группе аторвастатина и 3,5 % – в группе плацебо ($P < 0,001$). Через 28 нед терапии двумя препаратами десятилетний сердечно-сосудистый риск по Фремингемской шкале у пациентов снизился более чем в два раза (с 15,1 до 6,9 %) [18]. Аналогичные результаты были получены в многоцентровом исследовании RESPOND с участием 1660 лиц с АГ и дислипидемией. Снижение САД и ХС ЛПНП было достоверно более значимым в группах пациентов, получавших одновременно амлодипин и аторвастатин. Авторы исследования сделали также вывод, что сочетанное использование этих препаратов и их применение в различных дозах (5–10 мг амлодипина и 10–80 мг аторвастатина) не влияет на эффективность действия каждого из них в отдельности [26].

Результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность применения комбинированной лекарственной формы, содержащей в одной таблетке амлодипин и аторвастатин, для лечения больных, нуждающихся в одновременной коррекции АГ и дислипидемии, приведены в табл. 1.

Кроме того, приведенные исследования продемонстрировали, что использование фиксированной комбинации препаратов в одной таблетке способствует повышению приверженности пациентов к лечению [22]. Последнее чрезвычайно важно, поскольку отсутствие приверженности к лечению (являющееся, по мнению М.А. Mungler и соавторов, одним из непризнанных факторов сердечно-сосудистого риска) достоверно приводит к повышению частоты случаев госпитализации и смертности от всех причин на 58 и 81 % соответственно (Р.М. Но и соавт., 2006). По данным ретроспективного когортного анализа (более 11 000 больных), отсутствие приверженности к лечению увеличивает частоту случаев госпитализации в среднем на 52 % и риск смертности от всех причин – на 81 %.

В ретроспективном американском исследовании CARPE (4703 пациента с АГ и дислипидемией) изучали приверженность больных к лечению в зависимости от приема амлодипина и аторвастатина в виде единой таблетированной

формы или двух отдельных таблеток. Методом контроля приверженности к лечению являлись данные аптечной сети по частоте выписывания рецептов в течение 6 мес. Приверженность к лечению у пациентов оценивали по количеству дней приема таблеток (80 %) в течение анализируемого периода. Результаты CARPE показали, что приверженность больных к лечению при использовании одной таблетки с фиксированными дозами амлодипина и аторвастатина была почти в 2 раза больше ($P < 0,0001$), чем при их назначении в отдельных таблетированных формах. В недавно завершившемся исследовании CRUCIAL (2011 г., 1461 пациент с неконтролируемой АГ, гиперхолестеринемией и средним сердечно-сосудистым риском, 52 недели наблюдения) целевые уровни АД и ХС ЛПНП были достигнуты почти у каждого второго (49,6 %) в группе больных, принимавших комбинированный препарат амлодипина с аторвастатином, в группе сравнения (прием липидоснижающих и антигипертензивных препаратов в виде отдельных форм) – у 26,5 %. Использование фиксированных доз амлодипина с аторвастатином в одной таблетке у пациентов первой группы привело к снижению на 33 % десятилетнего риска ИБС, рассчитанного по Фремингемской шкале, во второй группе риск снизился только на 4 % ($P < 0,001$) [31].

Таким образом, применение комбинированной лекарственной формы амлодипин/аторвастатин способствует успешной коррекции обоих факторов сердечно-сосудистого риска – АГ и дислипидемии, снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, а также позволяет увеличить приверженность больных к обоим видам лечения за счет удобства в приеме.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации S-амлодипина и аторвастатина у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов, проходивших обследование и лечение в отделении атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско»: 22 мужчины и 8 женщин в возрасте 55–76 лет (в среднем $(67,8 \pm 4,2)$ года).

У всех больных на момент включения регистрировали АГ (САД – в среднем $(147,5 \pm 6,9)$ мм

рт. ст., ДАД – $(88,0 \pm 5,4)$ мм рт. ст.) и дислипидемию (уровень ОХС – в среднем $(6,4 \pm 1,1)$ ммоль/л, ХС ЛПНП – $(4,34 \pm 0,90)$ ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – $(2,1 \pm 0,8)$ ммоль/л). ИБС (стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса) была диагностирована у 18 (60 %) пациентов, СД 2-го типа – у 3 (10 %). В исследование не включали лиц с острыми или обострением хронических заболеваний печени, стойким повышением уровней трансаминаз более чем в 2 раза, хронической почечной недостаточностью (уровень креатинина более 200 мкмоль/л), патологией скелетной мускулатуры, обострением хронических заболеваний, значимыми нарушениями ритма сердца, онкологическими заболеваниями.

Пациенты проходили полное клиническое и лабораторное обследование до включения в исследование, через 4 и 12 нед после начала приема препарата. Лабораторные показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Fara (Roche Diagnostics, США). До начала лечения и через 12 нед терапии больным проводили пробу с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре Schiller CS-100 (Швейцария).

Всем пациентам назначали препарат амло-стат («Кусум фарм», Украина), содержащий 2,5 мг S-амлодипина и 10 мг аторвастатина, 1 раз в сутки в сочетании с терапией основного заболевания. Выбор стартовой дозы препарата основывался на начальных уровнях АД и ХС ЛПНП с учетом принимаемой на момент включения терапии. Коррекцию дозы проводили на 4-й неделе от начала приема исследуемого препарата.

Эффективность и безопасность лечения оценивали через 4 и 12 нед приема препарата. Критериями эффективности являлись: достижение целевых уровней АД (для пациентов с АГ – ниже 140/90 мм рт. ст., с АГ и СД – ниже 130/85 мм рт. ст.), достижение целевых уровней ХС ЛПНП (меньше 2,5 ммоль/л – для больных с высоким сердечно-сосудистым риском; меньше 1,8 ммоль/л – для пациентов с очень высоким риском или снижение ХС ЛПНП не менее чем на 50 % от исходного), динамика показателей проб с дозированной физической нагрузкой, количество зарегистрированных нежелательных побочных явлений (субъективных жалоб, клинических и лабораторных отклонений).

Статистический анализ результатов проводили с использованием электронных таблиц

Таблица 2
Показатели липидограммы и АД на разных этапах исследования

Показатель	Величина показателя				
	до лечения	через 4 нед		через 12 нед	
		2,5/10 мг*	5/20 мг*	2,5/10 мг*	5/20 мг*
САД, мм рт. ст.	147,5	145	139,5	137,5	130,5
ДАД, мм рт. ст.	88	86,5	84,5	85	78,8
ОХС, ммоль/л	6,4	5,65	5,1	5,15	4,5
ТГ, ммоль/л	2,1	2,0	1,6	1,85	1,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,34	3,47	2,9	2,9	2,6
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,45	1,45	1,4	1,4	1,35
КА	3,9	3,3	3,0	2,8	2,5

Примечание. * Доза фиксированной комбинации S-амлодипина и аторвастатина, применяемая пациентами. ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; КА – коэффициент атерогенности.

Microsoft Excel 2000 и статистической программы GB-Stat для Windows компании Dynamic Microsystems Inc. (США, версия 2000 г.). Достоверность различий средних показателей в сравниваемых группах оценивали на основе t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $P < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и их обсуждение

До начала исследования средние уровни АД у обследованных пациентов составили: САД – $(147,5 \pm 6,9)$ мм рт. ст., ДАД – $(88,0 \pm 5,4)$ мм рт. ст. Уровень ОХС в сыворотке крови был $(67,4 \pm 1,1)$ ммоль/л; ХС ЛПНП – $(4,34 \pm 0,90)$ ммоль/л (табл. 2). После коррекции дозы препарата на 4-й неделе лечения 1 таблетку препарата (2,5/10 мг) в сутки принимали 6 (20 %) пациентов, остальным 24 (80 %) больным дозу препарата увеличили до 2 таблеток на 1 прием (5/20 мг). Таким образом, к окончанию исследования средняя доза S-амлодипина была 4,5 мг/сут, средняя доза аторвастатина – 18 мг/сут. Через 12 нед лечения фиксированной комбинацией S-амлодипина и аторвастатина в группах больных, принимавших 1 и 2 таблетки, САД снизилось соответственно на 6,7 и 11,5 %, а ДАД – на 3,4 и 10,2 %. Отмечено снижение уровней ОХС – соответственно на 19,5 и 28,1 %; ТГ – на 11,9 и 28,6 %; ХС ЛПНП – на 33,5 и 39,5 %. Недостаточно снижался и уровень ХС ЛПВП у пациентов обеих групп – соответственно на 3,4 и 6,7 %. Показатели АД и липидограммы до назначения препарата, на 4-й и 12-й неделях лечения представлены в табл. 2.

Практически все больные через 12 нед лечения достигли целевых уровней АД: 92 % – в группе с высоким сердечно-сосудистым риском и 94 % – в группе с очень высоким риском (рисунков). Менее эффективными по достижению целевых уровней были результаты снижения концентрации холестерина. Основным контролируемым показателем липидного обмена и основной целью липидоснижающей терапии у этих пациентов является уровень ХС ЛПНП. Он тесно коррелирует с уровнем сердечно-сосудистого риска, а его снижение в процессе лечения сопровождается достоверным улучшением прогноза. Целевым значением ХС ЛПНП для лиц с высоким и очень высоким риском в настоящее время считают соответственно $< 2,5$ и $< 1,8$ ммоль/л (европейские и отечественные рекомендации по диагностике, профилактике и лечению дислипидемий, 2011). Выбор именно такого количественного показателя обусловлен результатами клинических исследований, в которых его достижение ассоциировалось с максимальным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Учитывая исходный уровень ХС ЛПНП у включенных больных (4,34 ммоль/л) и то, что среднее ожидаемое снижение этого показателя при приеме аторвастатина 20 мг/сут около 40 %, ожидаемый результат терапии – снижение ХС ЛПНП ~ до 2,6 ммоль/л (по результатам обследования пациентов через 12 нед этот показатель составил 2,9 ммоль/л в группе больных, принимавших препарат в дозе 2,5/10 мг и 2,6 ммоль/л – у пациентов, принимавших 2 таблетки комбинированного препарата S-амлодипина и аторвастатина, содержащих

20 мг аторвастатина). Таким образом, целевого уровня ХС ЛПНП для пациентов с высоким и очень высоким риском достичь при применении аторвастатина в дозе 20 мг в данной группе больных невозможно. В связи с этим в качестве критерия эффективности липидоснижающей терапии у обследованных пациентов рассматривали снижение ХС ЛПНП на 50 % от исходного. Такого снижения удалось достичь у 60 % больных с высоким риском и лишь у 33 % пациентов очень с высоким сердечно-сосудистым риском. Достижение целевых уровней обоих контрольных показателей (АД и ХС ЛПНП) зарегистрировано у 50 % больных с высоким и 33 % – с очень высоким риском (см. рисунок). Учитывая полученные результаты, для достижения оптимального эффекта препарата у таких категорий пациентов дозировка аторвастатина в 1 таблетке должна составлять 40 мг.

При проведении проб с дозированной физической нагрузкой через 12 нед приема фиксированной комбинации S-амлодипина и аторвастатина отмечено достоверное увеличение пороговой мощности нагрузки с (64,3±5,6) до (83,7±6,2) Вт (на 30,2 %) и времени педалирования с (424,0±50,1) до (560,0±49,6) с (на 32,1 %) до появления приступа стенокардии и/или депрессии сегмента ST на ЭКГ, а также снижение исходного и порогового САД соответственно на 12,4 % (с (146,3±7,2) до (128,2±4,7) мм рт. ст.) и 6,2 % (с (178,5±6,8) до (167,5±5,0) мм рт. ст.). Показатели исходной и пороговой ЧСС существенно не отличались до и через 12 мес лечения (табл. 3).

При использовании фиксированной комбинации S-амлодипина и аторвастатина мы не выявили клинически значимых изменений лабораторных показателей (в том числе повышения

Таблица 3

Показатели велоэргометрии до лечения и через 12 нед приема фиксированной комбинации S-амлодипина и аторвастатина

Показатель	Величина показателя (M±m)	
	до лечения	через 12 нед
Пороговая мощность нагрузки, Вт	64,3±5,6	83,7±6,2*
Время педалирования до появления приступа стенокардии и/или депрессии ST на ЭКГ, с	424,0±50,1	560,0±49,6*
Исходная ЧСС в 1 мин	76,3±3,7	78,3±4,2
Пороговая ЧСС в 1 мин	112,4±3,5	119,5±2,6
Исходное САД, мм рт. ст.	146,3±7,2	128,2±4,7*
Пороговое САД, мм рт. ст.	178,5±6,8	167,5±5,0

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения ($P < 0,05$).

уровня трансаминаз), потребовавших отмены препарата, мышечных симптомов (миалгии, мышечной слабости), диспептических расстройств. Учащение сердцебиения отметили у 2 пациентов, и у 1 (3,3 %) больного зарегистрировано появление периферических отеков.

Выводы

1. Комбинированный препарат, содержащий S-амлодипин и аторвастатин, позволяет проводить эффективную одновременную коррекцию двух факторов сердечно-сосудистого риска: повышенного артериального давления и дислипидемии.

2. Доза фиксированной комбинации S-амлодипина и аторвастатина 5/20 мг (2 таблетки) позволяет добиться эффективного контроля артериального давления, при этом

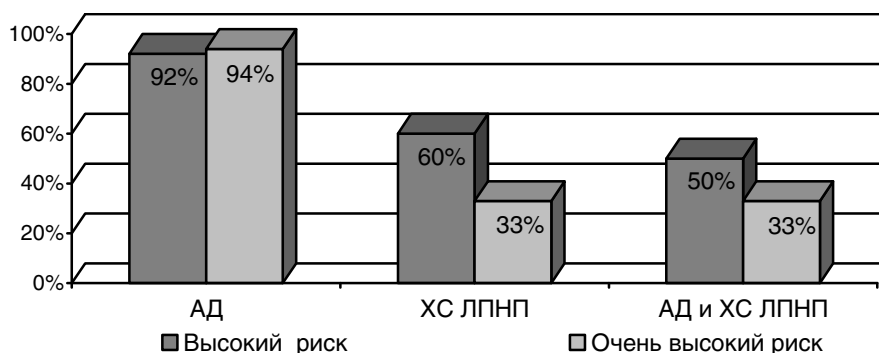


Рисунок. Частота достижения целевых уровней АД и ХС ЛПНП через 12 нед приема фиксированной комбинации S-амлодипина и аторвастатина.

достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (снижение на 50 % от исходного) отмечено у 60 % больных с высоким риском и у 33 % пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

3. Применение фиксированной комбинации S-амлодипина и аторвастатина в дозе 5/20 мг (2 таблетки) у пациентов с ишемической болезнью сердца достоверно повышает пороговую мощность нагрузки в среднем на 20 Вт и увеличивает время педалирования на 118 с.

4. Применение фиксированной комбинации S-амлодипина и аторвастатина позволяет увеличить приверженность пациентов к лечению за счет удобства в приеме, сокращения количества таблеток и уменьшения стоимости.

Литература

1. Арсеньева К.Е. S(-)амлодипин: новые возможности фармакотерапии артериальной гипертензии. // Рус. мед. журн.– 2008.– № 16 (21).– P. 1466–1496.
2. Лутай М.И., Лысенко А.Ф., Моисеенко О.И. Использование оптических изомеров известных сердечно-сосудистых средств – путь к повышению их эффективности и переносимости // Укр. кардіол. журн.– 2009.– № 4.– P. 13–23.
3. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Применение S-изомеров в кардиологии: повышение эффективности и безопасности. Представительство АО «Актавис» в Украине, 2009.– 46 с.
4. Недогада С.В. и др. Аторвастатин и улучшение эластичности сосудов при артериальной гипертензии // Cons. Med.– 2007.– Vol. 1.– P. 12–15.
5. Balantyne C. et al. Lipids and CVD management: towards a global consensus // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 26.– P. 2224–2231.
6. Blank R., LaSalle J., Reeves R. et al. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study) // J. Clin. Hypertens. (Greenwich).– 2005.– Vol. 7 (5).– P. 264–273.
7. Cannon C.P., McCabe C.H., Belder R. et al. Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)-TIMI 22 trial // Amer. J. Cardiol.– 2002.– Vol. 89.– P. 860–861.
8. Curran M.P. et al. Amlodipine/Atorvastatin: a review of its use in the treatment of hypertension and dyslipidaemia and the prevention of cardiovascular disease // Drugs.– 2010.– Vol. 70 (2).– P. 191–213.
9. Erdine S., Ro Y.M., Tse H.F. et al. Single-pill amlodipine/atorvastatin helps patients of diverse ethnicity attain recommended goals for blood pressure and lipids (the Gemini-AALA study) // J. Hum. Hypertens.– 2009.– Vol. 23 (3).– P. 196–210.
10. Ferdinand K.C., Flack J.M., Saunders E. et al. Amlodipine/Atorvastatin single-pill therapy for blood pressure and lipid goals in African Americans: influence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // J. Clin. Hypertens.– 2009.– Vol. 11 (10).– P. 585–593.
11. Flack J.M., Victor R., Watson K. et al. Improved attainment of blood pressure and cholesterol goals using single-pill amlodipine/atorvastatin in African Americans: the CAPABLE trial // Mayo Clin. Proc.– 2008.– Vol. 83 (1).– P. 35–45.
12. Fogari R., Derosa G., Lazzari P. et al. Effect of amlodipine-atorvastatin combination on fibrinolysis in hypertensive hypercholesterolemic patients with insulin resistance // Amer. J. Hypertens.– 2004.– Vol. 17 (9).– P. 823–827.
13. Golomb B.A., Dimsdale J.E., White H.L. Reduction in Blood Pressure With Statins Results From the UCSD Statin Study, a Randomized Trial // Arch. Intern. Med.– 2008.– Vol. 168 (7).– P. 721–727.
14. Hobbs F.D.R., Gensini G., Mancini G.B.J. et al. For the JEWEL Study Group. International open-label studies to assess the efficacy and safety of single-pill amlodipine/atorvastatin in attaining blood pressure and lipid targets recommended by country-specific guidelines: the JEWEL programme // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.– 2009.– Vol. 16.– P. 472–480.
15. Jorgensen B., Simonsen S., Endresen K. et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES) // J. Am. Coll. Cardiol.– 2002.– Vol. 35.– P. 592–599.
16. Jukema J.W., Zwiderman A.H., van Boven A.J. et al. The REGRESS Study Group: evidence for a synergistic effect of calcium channel blockers with lipid-lowering therapy in retarding progression with coronary atherosclerosis in symptomatic patients with normal to moderately raised cholesterol levels // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 1996.– Vol. 16.– P. 425–430.
17. Major Outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA.– 2002.– Vol. 288.– P. 2981–2997.
18. Messerli F.H., Bakris G.L., Ferrera R.D. et al. On behalf of the AVALON Investigators. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial // J. Clin. Hypertens.– 2006.– Vol. 8.– P. 571–581.
19. Nayler W.G. Amlodipine.– Berlin, 1995.– P. 1–273.
20. Neutel J.M., Bestermann W.H., Dyess E.M. et al. The use of a single-pill calcium channel blocker/statin combination in the management of hypertension and dyslipidemia: a randomized, placebo-controlled, multicenter study // J. Clin. Hypertens.– 2009.– Vol. 11 (1).– P. 22–30.
21. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // JAMA.– 2004.– Vol. 292.– P. 2217–2226.
22. Patel B.V., Leslie R.S., Thiebaud P. et al. Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen // Vasc. Health Risk Manag.– 2008.– Vol. 4 (3).– P. 673–681.
23. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial // JAMA.– 2005.– Vol. 294 (19).– P. 2437–2445.
24. Pitt B., Waters D., Brown V. et al. Aggressive Lipid-Lowering Therapy Compared with Angioplasty in Stable Coronary Artery Disease (AVERT) // New Engl. J. Med.– 1999.– Vol. 341.– P. 70–76.
25. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events PREVENT Investigators // Circulation.– 2000.– Vol. 102.– P. 1503–1510.
26. Preston R.A., Harvey P., Herfert O. et al. A randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacodynamic interaction of coadministered amlodipine and atorvastatin in 1660 patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the respond trial // J. Clin. Pharmacol.– 2007.– Vol. 47 (12).– P. 1555–1569.
27. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. ASCOT investigators. 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.– Vol. 361.– P. 1149–1158.
28. Strazzullo P. et al. Do statins reduce blood pressure? A meta-

analysis of randomized, controlled trials // Hypertension.– 2007.– Vol. 49.– P. 792–798.

29. Waters D., Schwartz G., Olsson A. The Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering (MIRACL) trial: a new frontier for statins? // Curr. Control. Trials. Cardiovasc. Med.– 2001.– Vol. 2 (3).– P. 111–114.

30. Waters D.D., Guyton J.R., Herrington D.M. et al., for the TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New

Targets (TNT) Study: Does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? // Amer. J. Cardiol.– 2004.– Vol. 93.– P. 154–158.

31. Zamorano J., Erdine S., Pavia A. et al. Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial // Curr. Med. Res. Opin.– 2011.– Vol. 27 (4).– P. 821–833.

Поступила 08.01.2013 г.

Efficiency of the fixed S-amlodipin and atorvastatin combination for patients with high and very high cardiovascular risk

M.I. Lutay, I.P. Golikova, A.F. Lysenko, V.V. Tovstukha

Efficiency and good tolerability of the fixed combination of S-amlodipin 2.5 mg with atorvastatin 10 mg during 12-weeks treatment of patients with high and very high cardiovascular risk was demonstrated in the paper. Among very high risk patients, 94 and 33 % patients, accordingly, achieved their blood pressure and low-density lipoproteins cholesterol (50 % reduction) targets, among high risk patients – 92 and 60 %. Patients with coronary artery disease taking 5/20 mg fixed combination showed improvement of exercise tolerance (increase of the average power workload by 20 W and workload duration by 118 sec). Fixed combination of S-amlodipin and atorvastatin was well tolerated: no serious clinical and laboratory side effects were registered.