

Таким образом, Тромбо АСС является антиагрегантом с доказанной эффективностью в первичной и вторичной профилактике, а также терапии ССЗ с высоким уровнем профиля безопасности.

Литература

1. Базисная и клиническая фармакология. Под ред. Б.Г.Катионга. Пер. с англ. под ред. Э.Э.Звартау. В 2 т. Т. 2. М.: Бином; СПб.: Невский Диалект, 1998; с. 26–43.
2. Баркаган З.С. Современная антитромботическая профилактика и терапия. В кн: Фармакотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. Лекция для практикующих врачей. VIII национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2002; с. 142–53.
3. Вовк Е.И., Наумов А.В., Чудаков С.Ю. Эффективная и безопасная антиагрегантная терапия в общемедицинской практике. Кафедра клинической фармакологии МГМСУ. Новости фармакотерапии; с. 51–64.
4. Радионченко В.С., Шикота А.М., Адашева Т.В., Яльмов А.А. ТромбоАСС в терапии сердечно-сосудистой патологии. Медицинский совет. 2011; 8–12; 110–3.
5. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Ацетилсалициловая кислота – основа антитромботической терапии у больных атеротромбозом. РМЖ. 2006; 4: 201–7.
6. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Бином; СПб.: Невский Диалект, 2002.
7. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости. РМЖ. 2003; 11 (5): 253.
8. Панченко Е.П. Анти тромботическая терапия острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST. Cons. Med. 2001; 3 (10): 472.
9. Руксин В.В. Основы неотложной кардиологии. 4-е изд. М.: Инсайт Полиграфикс, 1996; с. 149–55.
10. Терещенко С.Н., Джагани Н.А. Анти тромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту: Трудный пациент. 2008; 11.
11. Шилов А.М., Святлов И.С., Санодзе И.Д. Антиагреганты – современное состояние вопроса. РМЖ. 2003; 11 (9): 552.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329–39.
13. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997; 349: 1641–9.
14. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324: 71–86.
15. Deedwania PC. Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease. Am J Cardiol 2003; 91 (1): 68–71.
16. Dormandy J, Mabir M, Ascady G et al. Fate of the patient with chronic leg ischaemia: a review article. J Cardiovasc Surg (Torino) 1989; 30: 50–7.
17. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An Update on Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Ann Intern Med 2003; 139: 2006–10.
18. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. Eur Heart J 2004; 25 (2): 166–81.
19. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997; 349: 1569–81.
20. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 2: 349–60.
21. Harrington RE et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy. Chest 2004; 126 (Suppl. 3): 513S–548S.
22. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). Am Coll Cardiol 2006; 47: 1–192.
23. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. Am Heart J 2001; 141: 190–9.
24. Gusu PA, Kottke-Marchant K, Poggio E et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001; 88: 230–5.
25. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996; 348: 1413–6.
26. Lewis HDJ, Davis JW, Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1983; 309: 396–403.
27. Patrono C, Collier B, Garret A et al. Platelet-Active Drugs: The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 234S–264S.
28. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet 1990; 336: 827–30.
29. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. Circulation 1990; 82: 1925–31.
30. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the Benefits and Risks of Low-Dose Aspirin in the Secondary Prevention of Cardiovascular and Cerebrovascular Events. Arch Intern Med 2002; 162: 2197–202.

Многофакторный подход к снижению сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином

К.В.Протасов

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по своему происхождению, как правило, являются мультифакториальными [1]. Редко мы найдем пациента с установленным ССЗ, у которого имеется лишь один фактор кардиоваскулярного риска (ФР). Поэтому в основу всех современных рекомендаций по профилактике и лечению болезней системы кровообращения положена стратегия многофакторного подхода [2, 3]. Она включает в себя два главных компонента. Первый – это необходимость при оценке прогноза

учитывать все значимые ФР в комплексе, так называемая концепция суммарного кардиоваскулярного риска. На ее основе созданы разные системы (модели) расчета риска, в частности Фремингемская [4] и SCORE [5]. Второй компонент – это одновременное воздействие на несколько ФР при первичной и вторичной профилактике ССЗ.

Доказательства эффективности такого подхода получены в ряде крупных исследований. Огромный вклад в определение ФР инфаркта миокарда (ИМ) и мозгово-

го инсульта внесли два крупных международных исследования INTERHEART и INTERSTROKE. Первое из них включало более 27 тыс. пациентов из 52 стран мира, у 1/2 из которых были впервые диагностирован острый ИМ. Методом «случай–контроль» выяснилось, что всего 9 легко измеряемых и, что самое главное, потенциально модифицируемых факторов определяют более 90% вероятности развития ИМ [6]. В исследование INTERSTROKE были включены около 3 тыс. пациентов, у 78% из которых выявлен ишемический, а у 22% – геморрагический инсульт. Анализ результатов испытания показал, что с развитием ишемического инсульта были тесно ассоциированы 10 маркеров, почти полностью совпавших с ФР ИМ (см. таблицу) [7].

Из таблицы видно, что наиболее значимыми ФР для указанных ССЗ являются дислипидемия, курение и артериальная гипертензия (АГ). Каждое из этих состояний увеличивает риск в 2–3 раза. Важно, что при их сочетании риск смерти увеличивается не в арифметической, а в геометрической прогрессии [6]. К сожалению, распространенность этих ФР остается высокой [8–10]. Особую тревогу вызывает тот факт, что лишь у каждого десятого пациента с АГ и дислипидемией одновременно контролируются эти два фактора [11].

Для врача-клинициста не менее важным будет другой вопрос: можно ли, воздействуя одновременно на несколько ФР, добиться большего успеха? J.Emberson и соавт., используя результаты проспективного обсервационного наблюдения British Regional Heart Study и метаанализа рандомизированных исследований, оценили потенциальную эффективность разных способов первичной профилактики ИМ и инсульта [12]. Авторы пришли к выводу, что множественное вмешательство окажет значительно большее влияние, чем контроль отдельных ФР: одновременное уменьшение уровней общего холестерина (ОХС) крови и артериального давления (АД) всего лишь на 10% приводит к снижению частоты ССЗ на 45% (рис. 1).

Не менее впечатляющими оказались результаты проспективного наблюдения за больными сахарным диабетом в исследовании STENO-2. Пациенты были рандомизированы в группы обычного лечения и интенсивного многофакторного вмешательства, которое включало гликемический контроль, прием статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, ацетилсалициловой кислоты и изменение образа жизни. Такое комплексное немедикаментозное и полифармакологическое лечение в течение 8 лет привело к снижению частоты макрососудистых осложнений диабета вдвое. При дальнейшем пятилетнем наблюдении отмечено достоверное уменьшение сердечно-сосудистой (СС) смертности [13, 14].

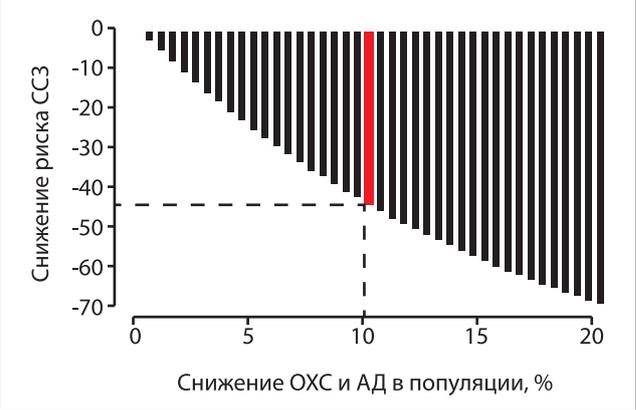
Следующим шагом в развитии стратегии многофакторного подхода явилась сформулированная N.Wald и M.Law в 2003 г. гипотеза «полипилюли» (Polypill™), согласно которой комбинация в одной таблетке статина трех разных антигипертензивных препаратов в 50%

дозе, фолиевой и ацетилсалициловой кислоты может уменьшить риск ишемической болезни сердца (ИБС) на 88% и инсульта – на 80% [15]. Логика авторов концепции проста: прием нескольких медикаментозных средств в одной таблетке, с одной стороны, обеспечит многофакторный подход к снижению риска, с другой – упростит режим приема лекарств, что приведет к лучшей приверженности лечению и, следовательно, к повышению его эффективности. По прошествии 11 лет с момента опубликования статьи завершены ряд небольших пилотных и два контролируемых рандомизированных испытания «полипилюли» для первичной профилактики ССЗ. Получены весьма обнадеживающие результаты, хотя степень снижения риска оказалась не столь значительной, как исходно ожидалось авторами гипотезы [16].

Многофакторный подход в лечении АГ: уроки исследования ASCOT

Блестящим доказательством эффективности комплексного вмешательства у больных АГ явились результаты исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). В это исследование были включены 19 257 больных АГ высокого риска, но без явной ИБС. Пациентов рандомизировали в группы лечения на основе дигидропиридинового антагониста кальциевых каналов III поколения амлодипина и селективного β-адреноблокатора атенолола (АД-снижающая ветвь исследования – BPLA). Участников исследования с уровнем ОХС < 6,5 ммоль/л (10 305 человек) подвергли дополнительной рандомизации в подгруппы аторвастатина 10 мг или плацебо (липидоснижающая ветвь исследования – LLA). При необходимости в группе амлодипина добавляли ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл, а в группе атенолола – диуретик бендрофлуметиазид. Первичной конечной точкой ASCOT-LLA и ASCOT-BPLA являлись нефатальный ИМ или СС смерть. К концу 3-го года приема аторвастатина уровень ОХС снизился на 19%, ХС липо-

Рис. 1. Ожидаемое уменьшение риска ССЗ в популяции при одновременном снижении уровней ХС и АД (J.Emberson, 2004).



ФР ИМ и ишемического инсульта по данным исследований INTERHEART и INTERSTROKE

ФР ИМ	Отношение шансов	ФР инсульта	Отношение шансов
Дислипидемия (повышение АпоВ/АпоА-1)	3,25	АГ	2,64
Курение	2,87	Заболевание сердца	2,38
Депрессия/стресс	2,67	Курение	2,09
Диабет	2,37	Дислипидемия	1,89
АГ	1,91	Абдоминальное ожирение (по индексу «талия/бедра»)	1,65
Абдоминальное ожирение	1,62	Злоупотребление алкоголем	1,51
Употребление алкоголя	0,91	Диабет	1,36
Физическая активность	0,86	Несоблюдение диеты	1,35
Потребление овощей/фруктов	0,7	Депрессия/стресс	1,35/1,30
		Регулярная физическая активность	0,69

протеинов низкой плотности (ЛПНП) – на 29%, триглицеридов – на 14%. АД в группах аторвастатина и плацебо к концу исследования не отличалось и составляло около 138/80 мм рт. ст. Не было явных различий и между группами амлодипина и ателолола по степени снижения ОХС и ХС ЛПНП.

На фоне приема аторвастатина первичная конечная точка встречалась на 36% реже, чем в группе плацебо (185 и 212 случаев соответственно). Исследование было прекращено досрочно ввиду явного преимущества аторвастатина. При дальнейшем наблюдении в течение 8 лет общая смертность в группе аторвастатина оказалась ниже на 14%, в то время как частота СС смертей не различалась [17].

Как видно, в ходе исследования были сформированы 4 подгруппы: амлодипина и аторвастатина, амлодипина и плацебо, ателолола и аторвастатина, ателолола и плацебо. При раздельном анализе результатов в подгруппах оказалось, что относительный риск (ОР) событий, связанных с ИБС, при добавлении аторвастатина к амлодипину был на 53% ниже, чем в подгруппе амлодипина и плацебо. В то же время добавление аторвастатина к ателололу недостоверно снизило этот риск на 16% (рис. 2).

Этот факт заслуживает особого внимания, если учесть, что АД и ХС в подгруппах снижались одинаково. Следует добавить, что полученный эффект от сочетанного применения амлодипина и статина был более выражен, чем от любой из комбинаций антигипертензивных средств, изученных в ASCOT-BPLA. Все это указывает на потенциальную синергию между амлодипином и аторвастатином в снижении СС риска.

Вклад исследования ASCOT в формирование современной стратегии лечения АГ трудно переоценить. По итогам испытания был получен целый ряд важных следствий, два из которых непосредственно относятся к теме данного обзора. Во-первых, было показано, что добавление статина к лечению больных АГ без ИБС и с невысоким уровнем ХС может более чем на 1/3 уменьшить риск ИМ или СС смерти, а также смерти от любых причин при многолетнем длительном приеме. Во-вторых, уникальный профилактический эффект от сочетанного применения амлодипина и аторвастатина еще раз продемонстрировал пользу многофакторного подхода к лечению больных АГ высокого риска.

Клинические преимущества фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина

В конце января 2004 г. в США была одобрена к применению фиксированная комбинация амлодипин/аторвастатин, которая явилась первым препаратом, действующим одновременно на два главных фактора СС риска – АГ и дислипидемию. Предпосылками для ее внедрения в клиническую практику явились следующие факты:

- доказанная результативность многофакторного подхода в снижении риска СС осложнений;
- неожиданно высокая эффективность совместного применения амлодипина и аторвастатина в исследовании ASCOT, что дало основания предполагать наличие синергии между ними;
- низкие уровни достижения целевого АД и ХС ЛПНП в большинстве популяций из-за небольшой приверженности пациентов терапии АД-снижающими средствами и статинами;
- появившиеся к тому времени данные о лучшей приверженности лечению при использовании комбинации разных препаратов в одной таблетке [18].

К настоящему времени закончен целый ряд клинических исследований, результаты которых в полной мере подтвердили предположение о высокой эффективности данной фиксированной комбинации.

Так, по итогам открытого несравнительного исследования GEMINI, 58% пациентов, получавших в течение 14 нед комбинацию амлодипин/аторвастатин, достигли целевого уровня как АД, так и ХС ЛПНП. Средняя доза амлодипина составила при этом 7,1 мг, аторвастатина – 26,2 мг [19]. В двух специально спланированных испытаниях проверялась гипотеза об аддитивном действии амлодипина и аторвастатина. В первом из них – исследовании AVALON – было показано, что аторвастатин не ухудшает АД-снижающую способность амлодипина. В то же время добавление 5 мг амлодипина к 10 мг аторвастатина привело к существенно большему снижению ХС ЛПНП, ОХС и аполипопротеина В (АпоВ), чем при приеме аторвастатина в монотерапии [20]. Второе исследование на эту тему – RESPOND – доказало хорошую переносимость и отсутствие фармакодинамических и фармакокинетических барьеров для комбинации амлодипина и аторвастатина в одной таблетке практически в любых возможных дозах [21]. Программа JEWEL охватывала более 2200 жителей Европы и Канады. Лечение начинали с 5 мг амлодипина и 10 мг аторвастатина с последующим увеличением дозы амлодипина до 10 мг. К 16-й неделе более 1/2 испытуемых достигли целевых уровней и АД, и ХС ЛПНП и 88–96% – одного из них [22].

Таким образом, прием фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин значительно увеличивал уровень контроля над АГ и дислипидемией. Влияет ли это на СС риск? Ответ на данный вопрос был получен в двух рандомизированных исследованиях. В исследовании TOGETHER пациенты с АГ без ИБС и сахарного диабета были рандомизированы в группы фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин в дозе 5/20–10/20 мг и амлодипина – 5–10 мг в монотерапии. Всем обследуемым были также назначены диета и физические тренировки. К концу 6-й недели целевых уровней АД и ХС ЛПНП достигли 68% больных из 1-й группы и лишь 10% – из 2-й. Десятилетний риск ИБС по Фремингемской шкале в 1-й группе уменьшился на 42%, а во 2-й увеличился на 4,5% [23]. В многоцентровое исследование CRUCIAL были включены пациенты с АГ без ИБС и уровнем ОХС $\leq 6,5$ ммоль/л. Были сформированы группы приема амлодипина и аторвастатина в одной таблетке в дозе 5–10/10–20 мг и обычного лечения. Через 1 год наблюдения расчетный риск ИБС по Фремингемской шкале снизился от исходного на 33 и 4% соответственно. Относительное снижение риска по шкале SCORE составило 36 и 12,5%. Частота прекращения лечения из-за нежелательных лекарственных реакций была выше в группе активного лечения (7% против 0,6% в группе обычной терапии).

Описанные ранее исследования имеют два существенных ограничения. Во-первых, оценивался расчетный СС риск, а не частота реальных осложнений. Во-вторых, пациенты группы контроля получали другое, заведомо менее интенсивное, лечение, что в меньшей степени снижало АД и ХС ЛПНП. Необходимо признать, что контролируемых проспективных исследований, где сравнивалось бы влияние на прогноз фиксированной и свободной комбинации амлодипина и аторвастатина, не проводилось. В этой связи особого интереса заслуживает ретроспективный анализ базы данных США IMS LifeLink: US Health Plan Claims, проведенный R.Chapman и соавт. [24]. В исследование были включены 1537 пациентов с АГ, которым были назначены амлодипин и аторвастатин в одной таблетке, и 17 910 человек, получавших антагонист кальция и статин в свободной комбинации. Оценивали приверженность лечению и частоту СС осложнений (госпитализация по поводу ИМ, сердечной недостаточности, стенокардии, других проявлений ИБС, инсульта, атеросклероза периферических артерий). Общая длительность анализируемого периода составила 18 мес. За это время в группе фикси-

рованной комбинации амлодипин/аторвастатин зарегистрировано 38 СС событий (1,39 на 1 тыс. пациенто-лет), что меньше, чем в группе свободной комбинации (780 и 2,21 соответственно). В то же время через 6 мес лечения число пациентов, продолжающих регулярно принимать препараты, составило в 1-й группе 42,3%, во 2-й – 18,7% ($p < 0,001$). По итогам этой работы сделан важный практический вывод: лучшая приверженность лечению на примере фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин приводит к снижению риска СС осложнений АГ (рис. 3).

Механизмы синергии амлодипина и аторвастатина

Здесь уместно поставить следующий вопрос: можно ли объяснить столь высокую результативность комбинации амлодипин/аторвастатин большей приверженностью пациентов приему двух средств в одной таблетке или речь идет об их особом аддитивном эффекте? Напомним, что в исследовании ASCOT изучались нефиксированные комбинации препаратов. Однако снижение риска ССЗ при добавлении аторвастатина к терапии, основанной на амлодипине, оказалось более существенным, чем при добавлении аторвастатина к атенололу при равной степени снижения АД и ХС ЛПНП (см. рис. 2). Молекулярно-клеточные механизмы синергии амлодипина и аторвастатина до конца не выяснены. Анализ данных литературы позволяет предположить следующее:

- *Статин усиливает антигипертензивное действие амлодипина.* Хорошо известно, что статины незначительно (в среднем на 2 мм рт. ст.), но достоверно снижают систолическое АД. Это объясняется прежде всего их способностью улучшать функцию эндотелия и уменьшать жесткость стенки сосудов. Под воздействием комбинации амлодипин/аторвастатин данные эффекты проявлялись более отчетливо, чем при приеме отдельных ее компонентов [25, 26]. Интересная гипотеза, объясняющая синергический эффект данной комбинации, выдвинута G.Clunn и соавт., согласно которой статины тормозят дедифференциацию гладкомышечных клеток стенки сосуда. По мере ремоделирования сосуда и развития атеросклероза нарастает количество гладкомышечных клеток с так называемым контрактильным фенотипом, ассоциированным с потерей функции кальциевых каналов L-типа. Эти клетки становятся нечувствительными к антагонистам кальциевых каналов. Благодаря торможению синтеза изопреноидов – промежуточных продуктов образования ХС – статины напрямую подавляют дедифференциацию гладкомышечных клеток и тем самым улучшают их способность к расслаблению под влиянием амлодипина [27].
- *Амлодипин усиливает антиатерогенное действие статина.* На сегодняшний день имеются все основания предполагать, что амлодипин способен замедлять прогрессирование атеросклероза [28]. В значительной мере это обусловлено антиоксидантной активностью амлодипина, подавлением пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов, апоптоза эндотелиоцитов, увеличением продукции окиси азота эндотелием, подавлением экспрессии металлопротеиназ матрикса. Комбинация амлодипина и аторвастатина, как показали экспериментальные работы, приводит к усилению описанных эффектов. В большей степени подавляется перекисное окисление ЛПНП [29], снижается концентрация провоспалительных маркеров [30], уменьшается объем поражения аорты при экспериментальном атеросклерозе [31, 32], восстанавливается фибринолитический баланс [33], тормозится инфильтрация макрофагов в бляшку [34].

Рис. 2. Риск развития СС событий, связанных с ИБС, при добавлении аторвастатина к амлодипину (слева) и ателололу (справа) по сравнению с плацебо. Результаты исследования ASCOT-LLA.

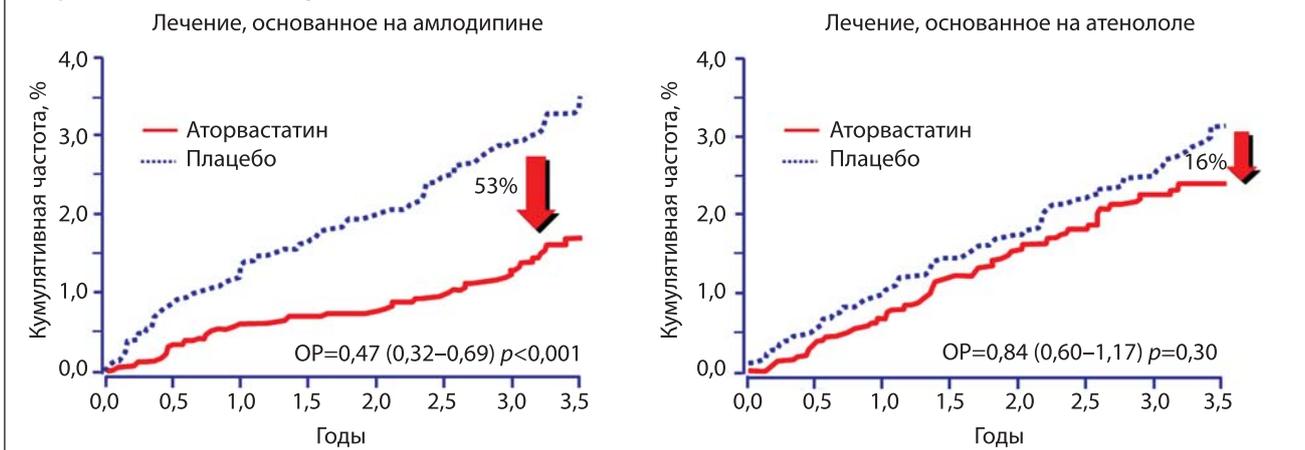
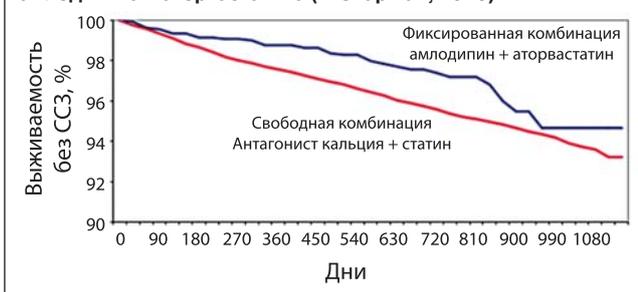


Рис. 3. Выживаемость пациентов без СС событий на фоне приема фиксированной и свободной комбинации амлодипина и аторвастатина (R. Charman, 2010).



Все эти факты и наблюдения позволяют высказать предположение об особом аддитивном влиянии комбинации амлодипин/аторвастатин на СС риск, механизмы которого можно суммировать в схеме (рис. 4).

Перспективы использования фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин в реальной клинической практике

В отличие от «полипилюли», внедрение фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин уже вошло в практическую плоскость. Препарат 10 лет используется в США. В России оригинальная фиксированная комбинация зарегистрирована в 2009 г., однако опыт ее применения был до недавнего времени ограничен, в том числе из-за высокой стоимости при отсутствии генериков. С появлением генерического препарата Дуплекор® (Gedeon Richter, Венгрия) возможности использования данной комбинации в реальной клинической практике значительно расширились. Этому способствует широкий диапазон доз препарата – 5/10, 10/10, 5/20 и 10/20 мг. В то же время у лечащего врача могут возникнуть затруднения при выборе индивидуальной тактики лечения Дуплекором. По нашему мнению, применение комбинации амлодипин/аторвастатин будет наиболее обоснованным в следующих клинических ситуациях:

- Умеренная неосложненная АГ в сочетании с дислипидемией. Именно такие пациенты включались в исследование ASCOT-LLA. Целью назначения препарата в данном случае будет первичная профилактика осложнений АГ.
- АГ у пациентов старшего возраста. Препаратом выбора у таких больных является дигидропиридиновый антагонист кальциевых каналов [35]. Как показали наши данные, амлодипин эффективно уменьшает пульсовое давление у пожилых [36], что может оказаться полезным при лечении изолированной систолической АГ. Кроме того, фиксированная комбинация амлодипин/аторвастатин способна снижать АД и

Рис. 4. Механизмы снижения СС риска при использовании фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин у пациентов с АГ и дислипидемией.



ХС ЛПНП у пациентов старше 75 лет в той же степени, что и в более молодом возрасте [37].

- АГ в сочетании со стенокардией. Дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов обладают выраженным антиангинальным действием, в том числе при вазоспастической стенокардии [38]. Сочетание АГ и ИБС определяет высокий или очень высокий СС риск, поэтому назначение статина в данном случае показано при любом уровне ХС ЛПНП.
- АГ в сочетании с сахарным диабетом (чаще в составе комбинированной антигипертензивной терапии с блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). Амлодипин нейтрален по отношению к углеводному обмену. Аторвастатин является оптимальным, с точки зрения доказательной медицины, статин для профилактики диабетической макроангиопатии, что было убедительно продемонстрировано в исследовании CARDS [39]. Здесь уместно привести результаты подгруппового анализа программы CRUCIAL, согласно которым у больных сахарным диабетом на фоне приема комбинации амлодипин/аторвастатин 10-летний риск ИБС снизился даже в большей степени, чем у пациентов без диабета [40].
- Низкая приверженность лечению. Специальные исследования на эту тему показали, что комплаентность статинам существенно ниже, чем антигипертензивным средствам [41, 42]. Фиксированная комбинация дает возможность «привязать» статин к АД-снижающему препарату и тем самым снизить частоту отказов от гиполипидемической терапии. Это предположение полностью подтвердилось в специально спланированном исследовании, где перевод пациентов на фиксированную комбинацию амлодипин/аторвастатин был ассоциирован с лучшей приверженностью лечению, чем раздельный прием препаратов [43].

Заключение

Многофакторный подход является общепризнанной стратегией оценки риска, профилактики и лечения ССЗ. Фиксированная комбинация амлодипин/аторвастатин – первый препарат, одновременно действующий на повышенные уровни АД и ХС, главные факторы кардиоваскулярного риска. Результаты многочисленных клинических и экспериментальных работ свидетельствуют о возможном синергизме действия амлодипина и аторвастатина, что объясняет высокую эффективность данной комбинации по достижению целевых уровней АД и липидов, повышению приверженности лечению и снижению СС риска. Все это определяет возможность широкого практического использования фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин (Дуплекор®) у пациентов с АГ и дислипидемией.

Литература

- Zanchetti A. The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult? *Am J Hypertens* 1997; 10: 223S–9S.
- Kannel WB. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 83–90.
- Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316 099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152 (1): 56–64.
- D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117 (6): 743–53.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635–701.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 937–52.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376 (9735): 112–23.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. The EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 13: 929–40.
- Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2011; 10 (1): 9–13.
- Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2012; 11 (4): 70–8.
- Frishman WH, Zuckerman AL. Amlodipine/atorvastatin: the first cross risk factor poly pill for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2 (5): 675–81.
- Emerson J, Whincup P, Morris R et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25 (6): 484–91.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–93.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–91.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326 (7404): 1419.
- Elley CR, Gupta AK, Webster R et al. The efficacy and tolerability of 'poly pills': meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2012; 7 (12): e52145.
- Sever PS, Chang CL, Gupta AK et al. ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the UK. *Eur Heart J* 2011; 32 (20): 2525–32.
- Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care* 2000; 9 (Suppl. 9): 2–6.
- 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; 7 (5): 264–73.
- Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D et al. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens* 2006; 8: 571–81.
- Preston RA, 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; 47: 1555–69.
- Richard Hobbs FD, Gensini G, John Mancini GB et al. 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; 16 (4): 472–80.
- Grimm R, Malik M, Yunis C et al. Simultaneous treatment to attain blood pressure and lipid goals and reduced CV risk burden using amlodipine/atorvastatin single-pill therapy in treated hypertensive participants in a randomized controlled trial. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 261–71.
- Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. *BMC Cardiovasc Disord* 2010; 10: 29.
- Mason RP. A rationale for combined therapy with a calcium channel blocker and a statin: evaluation of basic and clinical evidence. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5 (6): 489–501.
- Cohn JN, Wilson DJ, Neutel J et al. Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia. *Am J Hypertens* 2009; 22: 137–44.
- Clum GF, Sever PS, Hughes AD. Calcium channel regulation in vascular smooth muscle cells: Synergistic effects of statins and calcium channel blockers. *Int J Cardiol* 2010; 139 (1): 2–6.
- Лопатин Ю.М. Амлодипин в лечении больных ишемической болезнью сердца: фокус на антиатеросклеротические свойства препарата. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6 (1): 77–83.
- Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF. Inter-molecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *Am J Cardiol* 2005; 96 (5A): 11F–23F.
- Fogari R, Preti P, Zoppi A et al. Effects of amlodipine-atorvastatin combination on inflammation markers and insulin sensitivity in normocholesterolemic obese hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62 (10): 817–22.
- Delsing DJ, Jukema JW, van de Wiel MA et al. Differential effects of amlodipine and atorvastatin treatment and their combination on atherosclerosis in ApoE*3-Leiden transgenic mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42 (1): 63–70.
- Takahashi K. Combination Therapy with Atorvastatin and Amlodipine Suppresses Angiotensin II-Induced Aortic Aneurysm Formation. *PLoS One* 8 (8): e72558.
- Fogari R, Derosa G, Lazzari P et al. Effect of amlodipine-atorvastatin combination on fibrinolysis in hypertensive hypercholesterolemic patients with insulin resistance. *Am J Hypertens* 2004; 17 (9): 823–7.
- Martin-Ventura JL, Muñoz-García B, Blanco-Colio LM et al. Treatment with amlodipine and atorvastatin has additive effect on blood and plaque inflammation in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Kidney Int Suppl*. 2008; (111): S71–4.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Task Force Members 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- Дзизинский А.А., Протасов К.В., Федоришина О.В. Динамика пульсового давления на фоне лечения амлодипином и карведилолом у больных артериальной гипертензией. *Лечащий врач*. 2008; 6: 108–10.
- Feldman RD, Flack J, Howes L et al. Impact of age and gender on blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol reduction: results of a pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (9): 1421–33.
- Chabine RA, Feldman RL, Giles TD. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *Amlodipine Study 160 Group. J Am Coll Cardiol* 1993; 21 (6): 1365–70.
- Colbourn HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9435): 685–96.
- Kim JH, Zamorano J, Erdine S et al. CRUCIAL Investigators. Proactive cardiovascular risk management versus usual care in patients with and without diabetes mellitus: CRUCIAL trial subanalysis. *Postgrad Med J* 2012; 124 (4): 41–53.
- Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165 (10): 1147–52.
- Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий Я.П., Долотовская П.В., Фурман Н.В. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 7 (5): 567–73.
- Chapman RH, Pelletier EM, Smith PJ, Roberts CS. Can adherence to antihypertensive therapy be used to promote adherence to statin therapy? *Patient Preference and Adherence* 2009; 3: 265–75.