

УДК 616.12-085:615.22

К.В. ПРОТАСОВ

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России

МНОГОФАКТОРНЫЙ ПОДХОД К СНИЖЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ И АТОРВАСТАТИНОМ

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 сердечно-сосудистого 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.

Ключевые слова: влияние на 2 фактора риска возникновения ССЗ, фиксированная комбинация аторвастатина и амлодипина, артериальная гипертония и дислипидемия.

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 сердечно-сосудистого 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 сердечно-сосудистого 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.

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, воздействующим одновременно на два главных фактора СС риска – АГ и дислипидемию. Предпосылками для ее

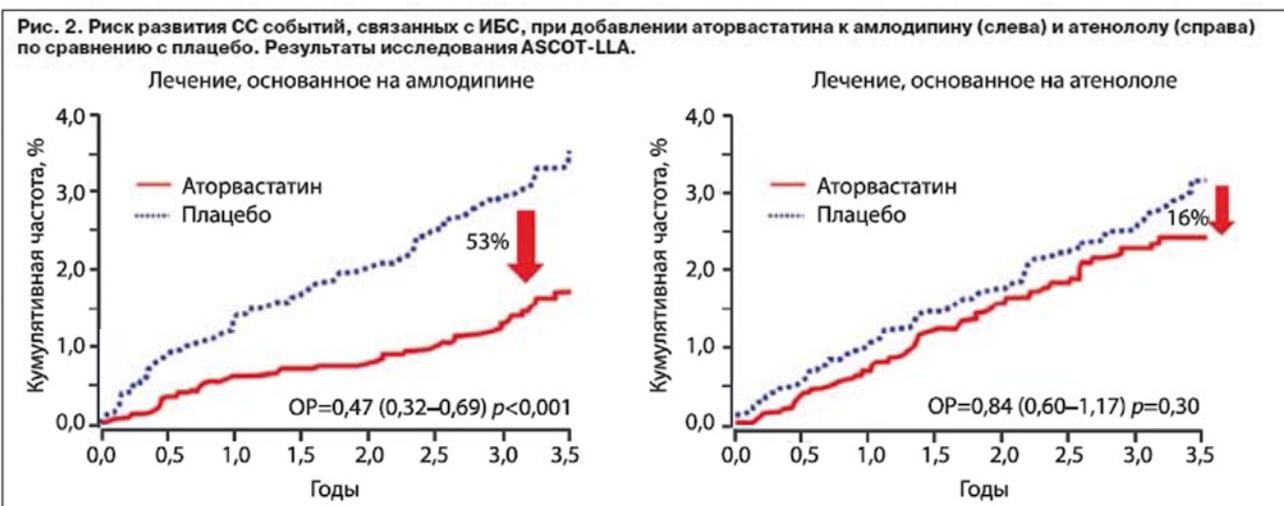
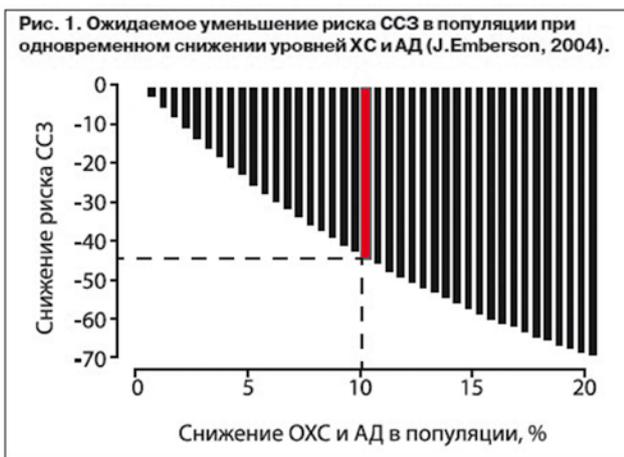
внедрения в клиническую практику явились следующие факты:

- 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

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/бедро»)	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



– 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].

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

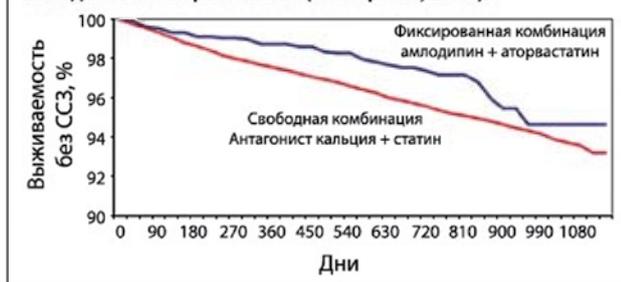
в исследовании ASCOT изучались нефиксированные комбинации препаратов. Однако снижение риска ССЗ при добавлении аторвастатина к терапии, основанной на амлодипине, оказалось более существенным, чем при добавлении аторвастатина к ателнолу при равной степени снижения АД и ХС ЛПНП (рис. 2). Молекулярно-клеточные 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 амлоди-

пин/аторвастатин данные эффекты проявлялись более отчетливо, чем при приеме отдельных ее компонентов [25, 26]. Интересная гипотеза, объясняющая синергетический 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 контракильным 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 статины. 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

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



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].

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:



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

• 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 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. Амлодипин нейтрален по отношению к углеводному обмену. Аторвастатин является оптимальным, с точки зрения доказательной медицины, статином 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 гиполлипидемической 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.

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

К.В. ПРОТАСОВ

Ресей Денсаулық сақтау министрлігі жоғарғы оқу орнынан кейінгі білім беру Иркутск мемлекеттік медицина академиясы

ЖҮРЕК-ҚАН ТАМЫРЛАРЫ ҚАТЕРІН АЗАЙТУ ҮШІН КӨПӨЛШЕМДІ КӨЗҚАРАС: АМЛОДИПИНДІ БІРІКТІРУДЕГІ ТЕРАПИЯ МҮМКІНДІГІ

Көпфакторлы тәсіл жүрек-тамыр ауруларының тәуекелдіктерді бағалау, алдын алу және емдеудің жалпыға мәлім стратегиясы болып табылады.

Амлодипин / аторвастатин – тұрақты тіркелген комбинациясы – жоғарғы қан қысымының және холестериннің жоғары мөлшерін қалыпқа келтіретін, ірі жүрек-қан тамырлары ауруларының алдын алуға бір мезетте әсер ететін алғашқы препарат болып табылады.

Көптеген клиникалық және эксперименттік зерттеулердің нәтижелері, қан қысымы мен липидтердің мақсатты деңгейіне жету және жүрек-қан тамырлары қатерін азайту үшін, осы амлодипин және аторвастатиннің өзара синергетикалық әсерлері бар екендігін дәлелдеді. Барлық осы аталған факторлар гипертония және дислипидемиясы бар науқастарда амлодипин / аторвастатин (Duplekor®) тұрақты тіркелген комбинациясының практикалық пайдалану мүмкіндігінің кең екендігін анықтайды.

Негізгі сөздер: жүрек-қан тамырларының ауруларын

қоздыратын екі факторына әсер ету, Аторвастатин мен Амлодипиннің дозасы бекітілген біріктірілген препарат, Артериялық гипертензия және Дислипидемия.

SUMMARY

K.V. PROTASOV

GBOU DPO Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Russia

MULTIFACTORIAL APPROACH TO REDUCING CARDIOVASCULAR RISK: THE POSSIBILITY OF COMBINATION THERAPY WITH AMLODIPINE

A multivariate approach is universally accepted strategy of risk assessment, prevention and treatment of cardiovascular disease. A fixed combination of amlodipine/atorvastatin – the first drug, at the same time acting on the high levels of blood pressure and cholesterol – the major cardiovascular risk factors. The results of many clinical and experimental studies suggest a possible synergistic action of amlodipine and atorvastatin, which explains the high efficiency of this combination to achieve target levels of blood pressure and lipids, increase adherence and reduce cardiovascular risk. All this determines the possibility of wide practical use of a fixed combination of amlodipine/atorvastatin (Duplekor®) in patients with hypertension and dyslipidemia.

Key words: *Impact of two risk factors to cardiovascular disease, fixed combination of Atorvastatin and Amlodipine, Hypertension and Dyslipidemia.*

Впервые опубликовано в Ж. Consilium Medicum. 2014; 05: 94-99

С полной версией статьи Вы можете ознакомиться на Портале Consilium Medicum: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2014/mnogofaktornyy_podkhod_k_snizheniyu_serdechno_sosudistogo_riska_vozmozhnosti_kombinirovannoy_terapii/