КОМБИНАЦИЯ АМЛОДИПИНА И АТОРВАСТАТИНА В СНИЖЕНИИ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Д. Дедов[1, 2], кандидат медицинских наук,
Н. Мукаилов[3], **И. Евтюхин**[3]
[1]Тверская государственная медицинская академия
[2]Тверской областной клинический кардиологический диспансер
[3]Госпиталь – структурное подразделение
ФГКУ «1586 ВКГ» МО РФ, г. Тверь
E-mail: dedov_d@inbox.ru

Рассматриваются вопросы применения фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца и оцениваются ее преимущества по сравнению со свободными формами указанных препаратов.

Ключевые слова: амлодипин/аторвастатин, фиксированная комбинация, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Известно, что сочетание амлодипина с аторвастатином в лечении больных артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) не только оказывает выраженный антигипертензивный эффект, но и позволяет обеспечить максимальную эффективность сопутствующей терапии статинами. В целом это приводит к существенному снижению у пациентов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [4]. Однако проблема преимуществ использования свободных форм или фиксированных комбинаций указанных препаратов нуждается в более детальном освещении [3].

Авторы отмечают, что амлодипин обладает рядом преимуществ по сравнению с другими дигидропиридиновыми антагонистами кальциевых каналов. Так, при его использовании достигается наибольшая длительность гипотензивного действия (35–50 ч). Это позволяет обеспечить контроль АД в течение суток, в том числе и в ранние утренние часы, независимо от времени приема препарата. При этом максимальный дозозависимый гипотензивный эффект наступает через 6 нед от начала терапии.

Кроме этого, при лечении этим препаратом фактически отсутствует «рефлекторная» тахикардия, что выгодно отличает его от других антагонистов кальция. Это обусловлено тем, что амлодипин не вызывает активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, проявляющейся повышением уровня адреналина. Амлодипин не влияет на активность ренина плазмы крови. Наряду с этим у больных АГ, принимающих амлодипин, уменьшается масса миокарда левого желудочка (ЛЖ), что наглядно продемонстрировано в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании TOMHS.

Позднее в крупном исследовании VALUE была отмечена способность амлодипина вызывать регресс гипертрофии миокарда ЛЖ независимо от типа его ремоделирования. Помимо этого указывается на ангиопротективный эффект амлодипина. В крупном многоцентровом проспективном рандомизированном двойном плацебоконтролируемом исследовании PREVENT терапия амлодипином не только привела к замедлению прогрессирования атеросклероза в сонных артериях, но и способствовала уменьшению толщины комплекса интима–медиа на 0,046 мм. Позднее исследования CAPARES и CAMELOT доказали антиатеросклеротическое действие амлодипина и в отношении коронарных артерий.

Кроме того, выявлен антиангинальный эффект амлодипина. Он обусловлен способностью препарата уменьшать спазм коронарных артерий и снижать кальциевую перегрузку клеток. Это делает клинически эффективным применение амлодипина как при вазоспастической стенокардии, так и при стенокардии напряжения. Подтверждением этого являются достоверное снижение частоты, продолжительности и выраженности эпизодов ишемии миокарда у больных ИБС. Более того, в исследовании CARE при 48-часовом мониторировании ЭКГ наблюдалось уменьшение числа эпизодов ишемии миокарда, а при добавлении амлодипина к традиционной терапии β-адреноблокаторами и нитратами не наблюдалось увеличения частоты эпизодов нарушений сердечного ритма [4].

В свою очередь, показано, что при лечении статинами больных АГ и ИБС даже небольшое снижение (на 3–4%) уровня общего холестерина (ОХС) уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 12%. Метаанализ 58 рандомизированных исследований показал, что снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 1 ммоль/л приводит к уменьшению риска развития ССЗ на 11, 24 и 33% в течение соответственно 1, 2 и 3-го года наблюдения. Результаты метаанализа 35 исследований, опубликованные в 1995 г., убедительно демонстрируют, что независимо от метода воздействия снижение уровня холестерина на каждые 10% ассоциируется со снижением сердечно-сосудистой смертности на 13%, общей смертности – на 10%. При этом аторвастатин по праву считается одним из наиболее эффективных препаратов из группы статинов. При его применении уровень ОХС в среднем снижается на 25–45%, ХС ХПНП – на 26–60%, триглицеридов – на 5–13%.

Причем эффект имеет дозозависимый характер. Так, по данным метаанализа 164 краткосрочных исследований, уровень ХС ЛПНП снижается в среднем на 1,51 ммоль/л (31%) при дозе аторвастатина 5 мг, на 2,07 ммоль/л (43%) – на фоне приема 20 мг и на 2,64 ммоль/л (55%) – при приеме 80 мг аторвастатина. Кроме этого, данные, полученные в рандомизированном перекрестном исследовании, демонстрируют более выраженное гиполипидемическое действие 10 мг аторвастатина по сравнению с 40 мг симвастатина.

Наряду с этим отмечено, что аторвастатин обладает выгодным фармакокинетическим профилем, соотношением эффективность/безопасность, а также широким спектром нелипидных эффектов, превосходя по этим показателям многие другие препараты из этой группы [2]. Аторвастатин у больных ИБС, наряду с коррекцией нарушений липидного обмена, улучшает реологические свойства крови за счет снижения агрегации и повышения пластичности эритроцитов, что относится к плейотропным эффектам статинов [1, 8]. Приведенные исследования убедительно демонстрируют, что амлодипин и аторвастатин, несомненно, являются лидерами в своих классах препаратов.

Однако сегодня в большинстве развитых стран доступны фиксированные комбинации амлодипина и аторвастатина

в 1 таблетке. Признано несомненное преимущество такой формы по сравнению с использованием свободных форм препаратов [15].

Результаты исследования, проведенного в Словакии, убедительно свидетельствуют о том, что у больных неконтролируемой АГ и дислипидемией при использовании фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина 10-летний риск кардиоваскулярных осложнений уменьшается на 49%. Кроме этого, у 90,3% из 1406 пациентов, принимавших 1 таблетку амлодипина/аторвастатина в дозе 5/10 или 10/10 мг, через 12 нед был достигнут целевой уровень АД, а у 66,3% из них – снижение содержания ЛПНП. При этом указывается, что АГ и дислипидемия у многих кардиологических больных являются сопутствующими состояниями. Во многом это определяет прогрессирование цереброваскулярных заболеваний и ИБС.

Было показано, что у пациентов, использовавших комбинацию амлодипина с аторвастатином, отмечено снижение не только систолического, но и диастолического АД соответственно на 22,5 и 17,7 мм рт. ст. (p=0,04), а также уровня ОХС с 4,3±0,5 до 3,6±0,4 ммоль/л (p=0,008) по сравнению с показателями при монотерапии амлодипином [12]. Многие авторы считают, что возможно взаимодействие между амлодипином и статинами на молекулярном уровне, которое приводит к стабилизации атеросклеротической бляшки и обусловливает более выраженное снижение риска коронарных осложнений.

В австралийском исследовании, проведенном в 2006–2010 гг. у пациентов с АГ и дислипидемией, показано, что приверженность лечению при приеме 1 таблетки фиксированной комбинации амлодипина/аторвастатина в долгосрочной перспективе лучше, чем при использовании свободных форм указанных препаратов [4, 9, 14]. Можно отметить, что сочетание изучаемых препаратов в 1 таблетке позволяет воздействовать одновременно на 2 фактора риска ССЗ (неконтролируемую АГ и дислипидемию). Кроме этого, фиксированная комбинация амлодипина/аторвастатина более эффективна, чем свободные формы указанных препаратов не только в снижении высокого АД и гиперхолестеринемии. В целом у больных АГ и ИБС замедляется прогрессирование атеросклероза [5, 10]. Наряду с этим отмечается, что клиническая эффективность комбинированного применения амлодипина с аторвастатином нуждается в дополнительных исследованиях [8].

Итак, фиксированная комбинация амлодипина с аторвастатином обладает рядом преимуществ по сравнению с применением свободных форм изучаемых препаратов:

- позволяет одновременно воздействовать на 2 модифицируемых фактора риска ССЗ;
- улучшает приверженность больных лечению [7];
- эффективна и безопасна при длительном применении;
- обеспечивает снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ и ИБС [11–13];
- оказывает в большей степени выраженное, чем свободные формы указанных препаратов, антиатеросклеротическое действие и улучшает эластичность артерий у пациентов с высоким давлением и дислипидемией [6].

Литература

1. Абрашкина Е.Д., Шаалали Н., Пахрова О.А. и др. Влияние аторвастатина на гемореологические параметры больных с артериальной гипертонией с дислипидемией // Кардиология. – 2010; 5: 25–8.
2. Затейщикова А.А., Сидоренко Б.А. Аторвастатин во вторичной профилактике для больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2011; 12: 63–9.
3. Лопатин Ю.М. Как повысить приверженность к лечению у больных артериальной гипертонией и дислипидемией: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и аторвастатина // Кардиология. – 2010; 7: 83–90.
4. Недогода С.В. Сочетание периндоприла и амлодипина как оптимальная основа для реализации желаемых клинических эффектов в лечении артериальной гипертензии с помощью фиксированной комбинации препаратов // Кардиология. – 2011; 1: 112–20.
5. Bashir S., Sherwani M., Shabbir I. et al. Efficacy of fix dose combination (atorvastatin and amlodipine) in treatment of uncontrolled hypertension and dyslipidemia // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. – 2011; 23 (3): 97–100.
6. Cohn J., Wilson D., 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 (2): 137–44.
7. Curran M. Amlodipine/Atorvastatin: a review of its use in the treatment of hypertension and dyslipidaemia and the prevention of cardiovascular disease // Drugs. – 2010; 70 (2): 191–213.
8. Deanfield J., Sellier P., Thaulow E. et al. Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? // Eur. Heart J. – 2010; 31 (21): 2650–9.
9. Delgado-Montero A., Zamorano J. Atorvastatin calcium plus amlodipine for the treatment of hypertension // Exp. Opin. Pharmacother. – 2012; 13 (18): 2673–85.
10. Derosa G., Maffioli P. Effects of amlodipine plus atorvastatin association in hypertensive hypercholesterolemic patients // Exp. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2010; 8 (6): 835–43.
11. Devabhaktuni M., Bangalore S. Fixed combination of amlodipine and atorvastatin in cardiovascular risk management: patient perspectives // Vasc. Health Risk Manag. – 2009; 5 (1): 377–87.
12. Fedacko J., Pella D., Jarcuska P. et al. Slovak Trial on Cardiovascular Risk Reduction Following National Guidelines with CaDUET (The STRONG DUET Study) // Adv. Ther. – 2013; 30 (1): 60–70.
13. Neutel J., Bestermann W., Dyess E. 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. (Greenwich). – 2009; 11 (1): 22–30.
14. Simons L., Ortiz M., Calcino G. Persistence with a single pill versus two pills of amlodipine and atorvastatin: the Australian experience, 2006–2010 // Med. J. Aust. – 2011; 195 (3): 134–7.
15. Zamorano J., Edwards J. Combining antihypertensive and antihyperlipidemic agents – optimizing cardiovascular risk factor management // Int. Blood Press. Control. – 2011; 4: 55–71.

A COMBINATION OF AMLODIPINE AND ATORVASTATIN IN CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION

D. Dedov[1,2], *Candidate of Medical Sciences;* ***N. Mukailov***[3], ***I. Evtyukhin***[3]

[1]*Tver State Medical Academy;* [2]*Tver Regional Clinical Cardiology Dispensary;* [3]*Hospital a structural unit of the Federal state fiscal agency «1586 Military Hospital», Tver*

The paper deals with the use a fixed-dose amlodipine/atorvastatin combination in patients with arterial hypertension and coronary heart disease and estimates its advantages over the free formulations of the above drugs.

Key words: amlodipine/atorvastatin, fixed-dose combination, arterial hypertension, coronary heart disease.