

M. Devabhaktuni, S. Bangalore

Фиксированная комбинация амлодипина и аторвастатина в управлении кардиоваскулярным риском: перспективы для пациентов

Артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия - два фактора кардиоваскулярного риска, которые часто сочетаются и вместе ответственны за повышение риска, превосходящее по своим масштабам простую сумму эффектов. По данным исследования NHANES III, у 64% пациентов с АГ отмечают дислипидемию, а у 47% больных с дислипидемией наблюдается АГ.

Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия значительно снижает риск развития кардиоваскулярных событий. Однако в реальной клинической практике свыше 90% больных с АГ и дислипидемией, получающих соответствующее лечение, не достигают целевых уровней артериального давления (АД) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Основная причина заключается в низкой приверженности терапии: приблизительно 50% пациентов самостоятельно прекращают принимать назначенные препараты по различным причинам. На приверженность лечению влияют такие факторы, как сложность схемы терапии, количество принимаемых препаратов, их цена, побочные эффекты и т.д.

В настоящее время получены убедительные доказательства того, что упрощение схемы терапии и снижение количества принимаемых препаратов могут повысить приверженность пациента к лечению. Метаанализ 9 исследований, в которых изучали фиксированные комбинации по сравнению со свободными, показал, что лечение первыми снижает вероятность низкой приверженности к лечению на 26%.

Первой в мире фиксированной комбинацией, позволяющей эффективно воздействовать на оба ключевых фактора кардиоваскулярного риска – АГ и дислипидемию – является препарат Кадует компании Pfizer, антигипертензивную и гиполипидемическую активность которого обеспечивают соответственно амлодипин и аторвастатин. Оба действующих вещества созданы учеными компании Pfizer.

Амлодипин относится к дигидропиридиновым блокаторам кальциевых каналов (БКК) III поколения и показан для лечения АГ, вазоспастической и хронической стабильной стенокардии. В последние годы появились сообщения о том, что этот препарат обладает уникальными эффектами, не связанными с основным механизмом действия и не свойственными другим БКК. Так, по данным различных исследований, амлодипин способствует высвобождению оксида азота (NO) эндотелием и модулирует метаболизм коллагена в экстрацеллюлярном матриксе, что в комплексе обуславливает стабилизацию атеросклеротической бляшки.

Аторвастатин (синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы) является представителем статинов II поколения. У пациентов с гиперхолестеринемией лечение этим препаратом позволяет снизить уровень холестерина ЛПНП на 41-61%.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства амлодипина и аторвастатина практически идеально подходят для создания их фиксированной комбинации: оба можно принимать 1 раз в сутки независимо от приема пищи, при этом один препарат не оказывает неблагоприятного влияния

на эффективность и переносимость другого. Более того, амлодипин и аторвастатин синергически и дозозависимо увеличивают высвобождение NO, повышают эластичность сосудов и улучшают фибринолитический баланс.

Эффективность амлодипина и аторвастатина в монотерапии была доказана в масштабных клинических исследованиях.

Клинические исследования амлодипина и аторвастатина в монотерапии

В исследовании ALLHAT более 40 тыс. пациентов рандомизировали для приема хлорталидона, амлодипина, лизиноприла или плацебо. В снижении основной комбинированной конечной точки (фатальная ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нефатальный инфаркт миокарда) амлодипин по эффективности не уступал хлорталидону, а в отношении снижения риска инсульта был значительно эффективнее лизиноприла.

В исследовании VALUE сравнивали действие валсартана и амлодипина у пациентов с АГ и высоким кардиоваскулярным риском. Главная конечная точка (кардиоваскулярная заболеваемость и смертность) одинаково снижалась в обеих группах, однако лечение амлодипином ассоциировалось с достоверным уменьшением риска инфаркта миокарда на 16% и тенденцией к снижению частоты инсульта по сравнению с валсартаном.

Исследование ASCOT BPLA завершилось досрочно в связи с очевидным преимуществом современной терапии амлодипином (\pm ингибитор АПФ) в плане снижения уровня кардиоваскулярной и общей смертности по сравнению с общепринятым ранее лечением, основанным на β -адреноблокаторе атенололе (\pm тиазидный диуретик).

У пациентов с неишемической кардиомиопатией амлодипин на 31% уменьшал риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и на 46% – общую смертность по сравнению с плацебо (исследование PRAISE с участием пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и фракцией выброса <30%).

В исследовании PREVENT лечение амлодипином сопровождалось значительным замедлением прогрессирования атеросклероза и снижением риска инсульта. В исследовании CAMELOT у пациентов с ИБС амлодипин по данным внутрисосудистого УЗИ останавливал прогрессирование атеросклероза, в то время как у больных группы эналаприла наблюдалась тенденция к его прогрессированию.

Целью исследования PROVE IT-TIMI 22 было сравнение стандартной терапии (правастатин 40 мг/сут) с более интенсивным лечением (аторвастатин 80 мг/сут) у пациентов с острым коронарным синдромом в предшествующие 10 дней. Вероятность достижения первичной конечной точки, включавшей смерть от любых

причин, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, реваскуляризацию и инсульт, в группе аторвастатина оказалась на 16% ниже. Преимущество интенсивной терапии аторвастатином в последующем были подтверждены в исследованиях TNT и IDEAL.

В исследовании REVERSAL лечение аторвастатином по данным внутрисосудистого УЗИ останавливало прогрессирование атеросклероза, чего не наблюдалось при назначении правастатина.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа аторвастатин в дозе 10 мг/сут снижал смертность на 27% по сравнению с плацебо (исследование CARDS).

Исследование ASCOT LLA было прекращено досрочно после установления значительного (на 36%) снижения риска нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС у пациентов, получавших гиполипидемическую терапию аторвастатином и одновременно антигипертензивное лечение амлодипином.

Ключевые исследования комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином

Эффективность комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином в достижении целевых уровней АД и холестерина ЛПНП была доказана в исследованиях GEMINI, GEMINI-ALAA, JEWEL I-II и CAPABLE.

В исследованиях AVALON и RESPOND изучали действие комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином по сравнению с монотерапией одним из препаратов или плацебо. Пациенты, получавшие комбинацию препаратов, значительно чаще достигали целевых уровней АД и холестерина ЛПНП, при этом в исследовании RESPOND 10-летний кардиоваскулярный риск по Фраммингемской шкале уже через 8 нед лечения в этой группе снизился с 15,8-18,0% до 7,3-10,7%.

В ходе двойной слепой фазы исследования AVALON частота прекращения лечения по любым причинам была одинаковой в группах, получавших амлодипин 5 мг и аторвастатин 10 мг (7,7%), монотерапию амлодипином 5 мг (7,0%) и лечение аторвастатином 10 мг (7,5%), и несколько выше в группе плацебо (9,6%). Во время этой фазы исследования в группе комбинированной терапии по сравнению с плацебо чаще отмечались периферические отеки (5,3 vs 2,1%), миалгия (4,8 vs 2,1%) и синусит (2,9 vs 0,8%).

В исследовании RESPOND у пациентов, получавших комбинированное лечение, не зафиксировали повышения частоты каких-либо побочных эффектов по сравнению с группами монотерапии аторвастатином и амлодипином. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с лечением, были периферические отеки (9,4% vs 2,7% в группе плацебо), головная боль и головокружение (во всех случаях легкой или средней степени выраженности). Частота развития миалгии, связанной с лечением,

в группе комбинированной терапии была низкой (1,0%) и не отличалась от этого показателя в группах монотерапии амлодипином (1,5%), монотерапии аторвастатином (1,1%) и плацебо (1,8%).

Результаты исследования GEMINI продемонстрировали, что профиль безопасности фиксированной комбинации амлодипина/аторвастатина соответствует таковому ее отдельных компонентов.

Таким образом, у пациентов с АГ и другими факторами риска комбинированная терапия амлодипином и аторвастатином хорошо переносится. Побочные эффекты развиваются редко и по своей природе, частоте и тяжести не отличаются от наблюдаемых при монотерапии амлодипином и аторвастатином.

Выводы

АГ и дислипидемия часто сопутствуют друг другу и ассоциируются с высоким риском развития кардиоваскулярных событий. Реальная эффективность лечения этих состояний далека от оптимальной, несмотря на наличие современных антигипертензивных и гиполипидемических препаратов. В клинической практике целевых уровней АД и холестерина ЛПНП достигают менее 10% пациентов с АГ и дислипидемией. Кроме того, целевой уровень холестерина ЛПНП у пациентов с дополнительными факторами риска постоянно пересматривается в сторону снижения, что требует охвата лечением большей популяции больных.

Антигипертензивная эффективность амлодипина и гиполипидемическая эффективность аторвастатина хорошо изучены и доказаны в клинических исследованиях, что является основанием для их комбинированного приема.

Безопасность и эффективность фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина были доказаны в рандомизированных клинических исследованиях с участием пациентов с различным уровнем кардиоваскулярного риска. Немаловажным фактором является также то, что лечение фиксированной комбинацией амлодипина и аторвастатина характеризуется лучшим соотношением стоимость/эффективность по сравнению с приемом двух отдельных препаратов.

Таким образом, у пациентов с АГ и высоким кардиоваскулярным риском, а также у пациентов с АГ и сопутствующей дислипидемией назначение фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин (Кадует) является удобным и эффективным подходом для одновременного контроля двух важнейших факторов кардиоваскулярного риска. Удобство приема – одна таблетка вместо двух – позволяет значительно упростить лечение АГ и/или стенокардии и дислипидемии и, следовательно, улучшить приверженность пациентов медикаментозной терапии.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.
Vascular Health and Risk Management
2009; 5: 377-387

Перевод с англ. Алексея Терещенко

