

Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом кальция и статином — первая политаблетка

С. В. Недогода

Волгоградский государственный медицинский университет

Цель обзора: анализ перспектив применения фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина при лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Основные положения. С позиций доказательной медицины сочетание амлодипина с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента является комбинацией выбора для пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе с сахарным диабетом, микро- и макроальбуминурией и поражением органов-мишеней. Розувастатин обеспечивает снижение уровней липопротеидов низкой плотности на 40–50% и триглицеридов и повышение содержания липопротеидов высокой плотности. Помимо этого розувастатин обладает рядом плеiotропных свойств, оказывающих положительное влияние в условиях некардиологической патологии. В ряде исследований показано, что комбинация амлодипина и статина в наибольшей степени обеспечивает достижение целевых уровней не только липидов, но и артериального давления в результате синергетического взаимодействия.

Заключение. Принципиально новая фиксированная комбинация позволяет реализовать стратегию poly pill в условиях реальной клинической практики и добиваться максимального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, по экспертной оценке, до 80%.
Ключевые слова: артериальная гипертензия, высокий кардиоваскулярный риск, комбинированная антигипертензивная терапия, амлодипин, лизиноприл, розувастатин.

First Polytablet: Fixed-Dose Combination of Angiotensin-Converting Enzyme, Calcium Antagonist, and Statin

S. V. Nedogoda

Volgograd State Medical University

Objective of the Review: To analyze the potential uses of a fixed-dose combination of amlodipine, lisonopril, and rosuvastatin in treating patients with hypertension.

Key Points: Evidence-based medicine has shown that a combination of amlodipine and an angiotensin-converting enzyme is the combination of choice for hypertensive patients who are at high risk of cardiovascular complications, including those who have diabetes, microalbuminuria, overt proteinuria, and end-organ damage. Rosuvastatin reduces levels of low-density lipoproteins by 40-50%, decreases triglycerides, and increases high-density lipoproteins. In addition, rosuvastatin produces a number of beneficial pleiotropic effects in non-cardiac diseases. Some studies showed that a combination of amlodipine and statin helps most effectively achieve target levels of lipids and blood pressure due to the synergistic effect of its components.

Conclusion: This groundbreaking fixed-dose combination helps implement the poly pill strategy into real-world clinical practice and achieve the greatest reduction in cardiovascular risk, estimated to be up to 80%.

Keywords: hypertension, high cardiovascular risk, combination antihypertensive therapy, amlodipine, lisonopril, rosuvastatin.

Фиксированная комбинация ингибитора АПФ (иАПФ) (лизиноприла) с антагонистом кальция (амлодипином) и статином (розувастатином) является первой полнодозовой политаблеткой (poly pill), которая пришла в реальную клиническую практику в отличие от своих предшественников, состоявших из низких доз тиазида (12,5 мг), атенолола (50 мг), рамиприла (5 мг), симвастатина (20 мг) и ацетилсалициловой кислоты (100 мг).

Представляется целесообразным рассмотреть составляющие новой комбинации с позиций доказательной медицины, что позволит четко представить спектр ее клинических преимуществ.

В настоящее время амлодипин — представитель антагонистов кальция из подгруппы дигидропиридинов — прочно занял одну из лидирующих позиций среди большого числа антигипертензивных препаратов. Это обусловлено не только клинико-фармакологическими особенностями амлодипина, но и имеющейся в настоящее время доказательной базой его применения при АГ.

В механизме действия дигидропиридиновых антагонистов кальция основной является способность вызывать дилатацию периферических артерий. В отличие от недигидропиридиновых антагонистов кальция — верапамила и дилтиазема — дигидропиридиновые незначительно влияют на сократимость миокарда и вообще не воздействуют на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость. Эти их свойства в значительной степени определяют особенности клинического применения.

Амлодипин обладает длительным периодом полувыведения (35–45 ч), что гарантирует поддержание постоянного его уровня в крови. По этой же причине при приеме амлодипина гораздо реже возникают побочные явления, типичные для короткодействующих антагонистов кальция.

К несомненным достоинствам амлодипина можно отнести наличие у него антиангинального эффекта, подтвержденного результатами исследования Circadian Anti-Ischemia Program in Europe [13] у больных со стабильной стенокардией напряжения.

Недогода Сергей Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Наиболее важными с позиций доказательной медицины стали перечисленные ниже исследования по применению амлодипина при АГ.

- В Treatment of Mild Hypertension Study сравнивалась эффективность различных классов гипотензивных препаратов у больных с мягкой АГ. При одинаковой эффективности с β -блокаторами, диуретиками, иАПФ и α -адреноблокаторами амлодипин обеспечивал наилучшую приверженность пациентов к лечению [36].
- Исследование Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE), в которое были включены 15 245 больных АГ старше 50 лет, имевших повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, показало, что гипотензивный эффект амлодипина более выражен, особенно в первые месяцы лечения, по сравнению с валсартаном [27].
- В исследовании Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT) сравнивали влияние двух терапевтических тактик на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у 19 257 пациентов с АГ и тремя или более факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты 1-й группы получали амлодипин в дозе 5–10 мг/сут, к которому при необходимости добавлялся периндоприл в дозе 4–8 мг/сут (терапия, основанная на амлодипине, $n = 9639$), участники 2-й группы — ателолол в дозе 50–100 мг/сут, к которому при необходимости присоединялся тиазидный диуретик бендрофлуметиазид в дозе 1,25–2,5 мг/сут (терапия, основанная на ателололе, $n = 9618$). Было доказано, что при одинаковом количестве первичных конечных точек терапия, основанная на амлодипине, привела к статистически значимому снижению частоты фатальных и нефатальных инсультов, общих сердечно-сосудистых исходов или процедур реваскуляризации, общей смертности, частоты развития новых случаев СД и почечной недостаточности [12].

Еще одним несомненным достоинством амлодипина является доказанный антиатеросклеротический эффект. Убедительным подтверждением этого факта являются результаты двух исследований.

- В Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) амлодипин назначался больным с ИБС в течение 3 лет, оценивалось его влияние на течение атеросклероза коронарных и сонных артерий. Было показано, что амлодипин статистически значимо ($p = 0,007$ при сравнении между собой групп амлодипина и плацебо) уменьшает толщину интима-медиа сонных артерий (на 0,0126 мм), тогда как в группе плацебо отмечено ее увеличение в среднем на 0,033 мм, снижает частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и необходимость оперативных вмешательств на коронарных артериях [44].
- В исследовании Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT), в котором 1991 пациент, страдающий хронической ИБС без сопутствующей АГ и ангиографически подтвержденными стенозами в коронарных артериях, на фоне современной терапии (большинство получали ацетилсалициловую кислоту, β -адреноблокаторы и статины) дополнительно стал принимать либо амлодипин (5–10 мг/сут), либо эналаприл (10–20 мг/сут), либо плацебо. Через 2 года наблюдения внутрисосудистое УЗИ

выявило прогрессирование атеросклероза в группе плацебо, тенденцию к его прогрессированию в группе эналаприла и отсутствие его прогрессирования в группе амлодипина (субисследование NORMALISE в рамках исследования CAMELOT) [8]. Интересно, что сравнение субисследования NORMALISE с результатами других работ, в которых использовалось внутрисосудистое УЗИ, указывает на то, что степень замедления прогрессирования атеросклероза на фоне амлодипина даже превосходит таковую при использовании правастатина.

Исследование CAMELOT имеет принципиальное значение для дальнейшей оптимизации тактики лечения больных, страдающих хронической ИБС без АГ. Его результаты убедительно свидетельствуют о том, что добавление амлодипина к стандартной терапии ИБС может быть не менее обоснованным и логичным, чем добавление иАПФ, которое признано обязательным после окончания исследований Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) [57] и The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators [17].

Важными для практического врача являются и данные более раннего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study (CAPARES), в котором оценивалось влияние амлодипина на частоту рестеноза после коронарной ангиопластики в сравнении с плацебо. Полученные результаты однозначно свидетельствуют о высокой эффективности амлодипина в профилактике рестенозов [55].

Помимо всех перечисленных исследований большое значение для понимания роли амлодипина в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией имеет исследование Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation, в котором препарат добавляли к стандартной терапии сердечной недостаточности у больных с выраженными нарушениями сократительной функции ЛЖ (фракция выброса менее 30%) и при этом не выявили негативного влияния на жесткие конечные точки [41].

В упомянутом выше исследовании VALUE убедительно продемонстрирована необходимость и важность быстрого (в течение нескольких недель, а не нескольких месяцев, как считалось ранее) достижения целевых цифр АД. По данному показателю амлодипин существенно превосходил валсартан, но было отмечено, что для этого необходимо использовать несколько гипотензивных препаратов.

Новые подтверждения высокой эффективности использования амлодипина в комбинированной терапии АГ были получены в исследовании The Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, в котором почти 12 000 пациентов с АГ высокого риска находились на лечении комбинациями «бенaze-прил + амлодипин 40/10 мг» или «бенaze-прил + гидрохлоротиазид (ГХТ) 40/25 мг» на протяжении почти 5 лет [25]. Авторы исследования показали, что комбинация иАПФ с амлодипином статистически значимо лучше влияет на большинство конечных точек, чем комбинация с ГХТ.

Все эти данные убедительно свидетельствуют о выраженных клинических преимуществах комбинированной терапии, основанной на амлодипине или просто использующей его.

Комбинация амлодипина и иАПФ, помимо более выраженного гипотензивного эффекта, оказывает и более благоприятное влияние на ряд других важных негемодинамических прогностических факторов: снижает уровень ингибитора

активатора плазминогена 1 в плазме крови, повышает активность тканевого активатора плазминогена, снижает чувствительность артерий к эндотелину 1, уменьшает протеинурию у больных СД.

Таким образом, с позиций доказательной медицины, сочетание амлодипина с иАПФ является комбинацией выбора для пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе СД, микро- и макроальбуминурией и поражением органов-мишеней.

С момента появления статинов активно стал обсуждаться вопрос о возможном положительном синергизме их влияния на конечные точки при комбинации с антигипертензивными препаратами. Разочарование после публикации результатов субисследования ALLHAT-LLA (к проводимой антигипертензивной терапии добавлялся правастатин) было развеяно только после окончания исследования ASCOT-LLA [19, 50, 51]. Из 19 257 пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, рандомизированных в группы амлодипина или ателолола, 10 305 больных с уровнем общего холестерина натощак не выше 6,5 ммоль/л (250 мг/дл), не получавших исходно статины или фибраты, дополнительно рандомизировали в группы аторвастатина (10 мг/сут) или плацебо. Через 3,3 года наблюдения аторвастатин снижал ОР первичной конечной точки (нефатального инфаркта миокарда, фатальных коронарных событий) на 36% ($p < 0,0001$). При этом аторвастатин уменьшал риск на 53% в группе амлодипина ($p < 0,0001$) и лишь на 16% в группе ателолола (статистически незначимо).

По-видимому, именно сочетание амлодипина и статина является оптимальным для реализации синергетического взаимодействия. В ряде исследований показано, что именно их комбинация в наибольшей степени обеспечивает достижение целевых уровней не только липидов, но и АД [8, 15, 16, 20, 32, 33, 38, 42, 45].

Этому факту есть объяснение — комбинация амлодипина и статина оказывает благоприятное влияние на концентрации ИЛ-6, ФНО- α и чувствительность к инсулину; также возможно взаимодействие между амлодипином и статинами на молекулярном уровне, которое приводит к стабилизации атеросклеротической бляшки и обуславливает более выраженное снижение риска коронарных событий [20].

Таким образом, имеющиеся научные данные указывают на то, что антигипертензивные комбинации с включением амлодипина позволяют не только существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений, но и обеспечить максимальную эффективность сопутствующей терапии статинами. Поэтому амлодипин может рассматриваться как почти идеальный препарат для лечения проблемных больных с АГ любого возраста с изолированной систолической АГ, метаболическим синдромом, стенокардией, заболеваниями периферических артерий, атеросклерозом и гиперлипидемией. Кроме того, амлодипин является наилучшей основой для комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Лизиноприл стал первым среди иАПФ препаратом с карбоксильной, а не сульфгидрильной группой (как каптоприл), что предопределило его более продолжительное действие и лучшую переносимость. Кроме этого, лизиноприл не является пролекарством, для реализации фармакологических эффектов которого требуется превращение в активное соединение под действием гидролитических ферментов. Препарат полностью выводится почками и не метаболизируется в печени, что дает возможность применять его при поражении печени без коррекции доз.

Прежде всего, необходимо отметить, что для лизиноприла доказано положительное влияние на жесткие конечные точки при АГ. Снижение риска смертельного и несмертельного инсульта при лечении лизиноприлом было продемонстрировано в пилотном исследовании Hypertension in the Very Elderly Trial (пациенты с АГ старше 80 лет), в котором его эффект составил 39% [5].

Важно отметить, что в прямом сравнительном исследовании лизиноприл оказался не хуже валсартана. В The Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril Study с участием 1213 пациентов с АГ (с систолическим АД (САД) 160–220 мм рт. ст. и диастолическим АД (ДАД) 95–110 мм рт. ст.) сравнивали режимы терапии с использованием валсартана в дозе 160 мг/сут или лизиноприла 20 мг/сут с добавлением ГХТ через 4 недели при неэффективности монотерапии. Через 16 недель снижение АД оказалось одинаковым в обеих группах — на 31,2/15,9 и 31,4/15,9 мм рт. ст. соответственно на лизиноприле и валсартане. При этом частота добавления ГХТ также была одинаковой [29].

Кардиопротективные свойства лизиноприла продемонстрированы в исследованиях Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass (ELVERA) и Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation (SAMPLE). В исследовании ELVERA оценивалось влияние лизиноприла (85 больных, 10–20 мг/сут) и амлодипина (81 больной, 5–10 мг/сут) на массу миокарда и диастолическую функцию ЛЖ при АГ (ДАД 95–115 мм рт. ст. и САД 160–220 мм рт. ст.). Возраст пациентов — от 60 до 75 лет, исходно они не получали антигипертензивную терапию. Через 2 года лечения индекс массы миокарда уменьшился в группах лизиноприла и амлодипина соответственно на 27 г/м² и 25,7 г/м², и эти различия были статистически значимыми при сравнении с исходными данными [54]. В исследовании SAMPLE у 206 пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ антигипертензивная терапия, основанная на приеме лизиноприла в дозе 20 мг/сут, приводила к снижению индекса массы миокарда ЛЖ на 15,8% [30].

Нефропротективный эффект лизиноприла показан как минимум в двух крупных клинических исследованиях. При этом необходимо подчеркнуть, что он был доказан у пациентов с СД 1 и 2 типа. В многоцентровом двухлетнем плацебо-контролируемом исследовании EUrodiab Controlled trial of Lisinopril in insulin-dependent Diabetes (EUCLID) изучалось влияние раннего назначения лизиноприла на прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у 530 больных СД 1 типа с нормоальбуминурией (85% пациентов) и микроальбуминурией (15%) на фоне нормального АД. Уровень микроальбуминурии в группе лизиноприла после окончания наблюдения был на 18,8% ниже, чем в группе плацебо. Наибольший эффект был выявлен у пациентов с нефропатией на момент включения в исследование (при исходной нормоальбуминурии снижение экскреции альбумина с мочой по сравнению с плацебо составило 12,7%, или 1,0 мкг/мин, а у пациентов с исходной микроальбуминурией — 49,7%, или 34,2 мкг/мин). Эти результаты свидетельствуют о том, что нефропротективный эффект лизиноприла не связан со снижением АД [11].

В исследовании Blood pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril and Nifedipine Trial лизиноприл статистически значимо уменьшал экскрецию альбумина с мочой у больных СД 2 типа — на 40% против 8% на фоне нифедипина [1].

Эффективность лизиноприла у проблемных пациентов с АГ была изучена в многоцентровом двойном слепом

рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании The Treatment in Obese Patients with Hypertension. В ходе прямого сравнительного изучения эффективности 12-недельной терапии 232 больных с ожирением (ИМТ 28–40 кг/м² у мужчин и 27–40 кг/м² у женщин) и АГ лизиноприлом и ГХТ было показано, что снижение ДАД < 90 мм рт. ст. имело место у 60% больных, леченных лизиноприлом, и лишь у 43% леченных ГХТ ($p < 0,05$); 57% пациентов, принимавших лизиноприл, оставались на дозе 10 мг/сут в течение всего периода лечения, в то время как у 71% больных, получавших ГХТ, доза была увеличена до 25–50 мг/сут (всего 29% участников оставались на исходной дозе ГХТ 12,5 мг/сут), что предопределило негативные метаболические эффекты. В группе лизиноприла уровень глюкозы плазмы снизился на 0,21 ммоль/л, а в группе ГХТ повысился на 0,31 ммоль/л. Особенно выраженным было различие в количестве лиц, достигших целевого АД, среди пациентов молодого возраста — 46% на начальной дозе лизиноприла против 15% на дозе ГХТ 12,5 мг/сут [46].

Кроме этого, выявлено, что лизиноприл предотвращает повышение уровня мочевой кислоты при терапии ГХТ.

В ранее упомянутом исследовании EUCLID была продемонстрирована способность лизиноприла снижать риск прогрессирования диабетической ретинопатии на 50% (ОШ = 0,5), а у пациентов с компенсацией углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина ниже 7%) — на 66% (ОШ = 0,34).

Все изложенное позволяет создать «образ» больного с АГ, которому назначение лизиноприла предпочтительнее. Итак, это пациент с нарушениями углеводного обмена, повышенным ИМТ, гиперурикемией, поражением почек, сосудов глазного дна и ХСН.

Сегодня статины стали абсолютно необходимы всем пациентам с ИБС, СД 2 типа, ишемическим инсультом и некоторым лицам с хронической болезнью почек. Причем они должны быть назначены вне зависимости от липидного профиля пациента, и врач должен осознавать, что их неназначение ведет к повышению риска смерти и сосудистых осложнений.

Розувастатин относится к «суперстати́нам» IV поколения, и сейчас благодаря появлению его генериков многие достижения, связанные с его применением, могут быть внедрены в реальную клиническую практику российских врачей.

Розувастатин появился на фармацевтическом рынке в 2003 г. и к настоящему времени стал одним из самых изученных статинов, особенно при ИБС, в рамках долговременной и разноплановой исследовательской программы GALAXY [49].

Проведено множество исследований, доказавших большую гиполипидемическую эффективность розувастатина по сравнению с другими препаратами данной группы (COMETS, LUNAR, MERCURY I, SOLAR, STELLAR, ARIANE, ARIES, DISCOVERY Alpha, POLARIS, ANDROMEDA, CORALL, PULSAR, URANUS). Особенно ярко это проявилось в исследовании Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and pravastatin Across Doses (STELLAR) [26].

Более того, только аторвастатин в максимальной и розувастатин в среднетерапевтической и максимальной дозах могут обеспечить декларируемое многими рекомендациями снижение уровня ЛПНП на 40–50% от исходного.

Важной особенностью розувастатина является его дозозависимая способность в большей степени, чем у других статинов, снижать содержание триглицеридов и повышать уровень ЛПВП [53]. Поэтому именно розувастатин считается идеальной основой для комбинации с фибратами [48].

Еще одно достоинство розувастатина — его способность оказывать гарантированный гиполипидемический эффект, не зависящий от индивидуальных особенностей аполипопротеинов А5 и Е у пациентов с семейной гиперхолестеринемией [21].

Сегодня с помощью самых современных методов визуализации доказана способность розувастатина вызывать обратное развитие атеросклероза и стабилизировать атеросклеротическую бляшку. Результаты исследования Outcome of rosuvastatin Treatment on Carotid Artery Atheroma: a Magnetic resonance Imaging Observation, показавшего способность розувастатина уменьшать более чем на 40% количество бляшек в сонных артериях, подтвердились в исследованиях A Study to Evaluate the Effect of rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-derived Coronary Atheroma Burden, Measuring Effects on Intima Media Thickness: an Evaluation of rosuvastatin, Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects, Study of coronary Atheroma by intravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus atorvastatin и ряде других [23, 52], в которых подтверждено положительное влияние препарата на регресс атеросклероза в коронарных, мозговых и других артериях.

Небольшие дозы розувастатина оказываются эффективными при первичной профилактике атеросклероза у женщин в перименопаузе [24]. Интересно, что это лишь отчасти обусловлено непосредственно гиполипидемическим действием препарата. В значительной мере данный эффект связан с его способностью подавлять неинфекционное воспаление и нормализовывать соотношение 1-го и 2-го типа рецепторов (соответственно проатерогенных и антиатерогенных) к ангиотензину II [14, 31].

Исследование Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) продемонстрировало эффективность розувастатина при первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у лиц с низким риском развития осложнений (практически здоровых людей без основных факторов риска, с нормальным уровнем ЛПНП, то есть формально не имевших показаний для терапии стати́нами), но повышенным уровнем высокочувствительного СРБ. Розувастатин в дозе 20 мг/сут на 47% снижал риск инфаркта миокарда, инсульта, внезапной коронарной смерти и на 20% общую смертность. Данный результат лишний раз указывает на важность плейотропных эффектов розувастатина в реализации его фармакодинамического действия и на высокую эффективность препарата. Для того, чтобы избежать развития одного из выше событий, необходимо в течение 5 лет пролечить розувастати́ном всего 25 пациентов из группы низкого риска (number-needed-to-treat = 25) [47]. По-видимому, именно это и обуславливает наиболее низкую смертность в популяции сердечно-сосудистых пациентов при применении розувастатина. Однако следует обратить внимание на то, что преимущества розувастатина становятся очевидными при его применении не менее чем в течение 9 месяцев.

Острый коронарный синдром

Целесообразность применения розувастатина не ставится под сомнение (Comparison of the Effects Noted in The ApoB: ApoA-I ratio Using rosuvastatin or Atorvastatin in patients with Acute Coronary Syndrome), равно как и использование его в высоких дозах перед чрескожными коронарными вмешательствами у больных с ОКС [4, 18, 22, 28].

Согласно имеющейся доказательной базе, именно его применение при этой патологии исследовано более полно, чем применение других статинов.

Розувастатин также изучался при остром инфаркте миокарда в исследовании Hepatic Metabolism and Transporter Gene variants Enhance response to rosuvastatin in patients with Acute Myocardial Infarction [3].

Хроническая сердечная недостаточность

В исследовании Controlled rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure снижение смертности у больных с ХСН на фоне терапии розувастатином не выявлено. Однако препарат уменьшал риски декомпенсации и госпитализации у пациентов с ХСН и положительно влиял на ремоделирование и диастолическую функцию ЛЖ (в том числе при бессимптомном аортальном стенозе), а также повышал толерантность к физической нагрузке и качество жизни у больных с ХСН [34].

Венозные тромбозы

Согласно данным исследования JUPITER, применение розувастатина на 39% и 48% снижает риск развития спонтанных и спровоцированных венозных тромбозов соответственно, без повышения риска кровотечений. При этом наблюдается также снижение частоты тромбозов глубоких вен [43].

НЕКАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РОЗУВАСТАТИНА

Прежде всего, необходимо отметить, что розувастатин фактически является единственным из статинов, продемонстрировавшим свою безопасность в педиатрической практике — в исследовании Paediatric Lipid reduction Trial of rosuvastatin (PLUTO) [2]. Благодаря своим плейотропным эффектам и антифибринолитическому действию статины, в частности розувастатин, нашли широкое применение при лечении множества некардиологических заболеваний:

- неалкогольный жировой гепатоз — статистически значимо более выраженное снижение индекса фиброза печени, подтвержденное гистологически, в сравнении с пациентами, не получавшими статины [35];
- ХОБЛ — статистически значимо уменьшает 90-дневную смертность при обострении ХОБЛ, а также интенсивность системного воспаления, улучшает эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной ХОБЛ, даже при отсутствии прямых показаний к назначению статинов [37];
- пневмонии [39];
- фиброзные изменения и хроническая болезнь почек (A Study to Evaluate the Use of rosuvastatin in Subjects on regular Haemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events);
- артриты и васкулиты — уменьшение воспаления и уровня провоспалительных цитокинов;
- антифосфолипидный синдром;
- атеросклероз у ВИЧ-инфицированных пациентов [10];
- гиперурикемия [40];
- СД (исследования ANDROMEDA, CORALL, URANUS) [6, 7, 56].

СТАТИНЫ И РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Повышение риска развития СД при терапии статинами стало активно обсуждаться в медицинской литературе фактически сразу после окончания исследования JUPITER, и этот

негативный эффект стали приписывать исключительно розувастатину. В связи с этим необходимо сделать несколько замечаний. Во-первых, это свойство всех статинов, а не только розувастатина, поскольку они подавляют образование коэнзима Q_{10} и обусловленную им секрецию инсулина. Во-вторых, речь идет исключительно о первичной профилактике с использованием статинов. Никто не ставит под сомнение абсолютную необходимость их назначения при СД 2 типа.

В-третьих, повышенный риск СД 2 типа имеет место только у пациентов, изначально имеющих нарушение углеводного обмена и ожирение. В исследовании JUPITER 17 802 мужчины и женщины (средний возраст — 66 лет) получали терапию розувастатином в дозе 20 мг в сутки или плацебо на протяжении 5 лет и из них 65% имели один или более факторов риска СД 2 типа (в том числе ИМТ > 30 кг/м²).

В-четвертых, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений существенно перевешивает риск возникновения СД 2 типа. Иными словами, больной скорее будет иметь серьезные сердечно-сосудистые осложнения и до развития СД 2 типа ему еще надо дожить. У 11 000 пациентов с факторами риска СД (метаболическим синдромом, ожирением и повышенным уровнем глюкозы натощак) терапия статином при первичной профилактике предотвратит 134 случая серьезных сердечно-сосудистых осложнений и смерти (снижение риска на 39%) против появления дополнительных 54 случаев СД 2 типа (повышение риска на 28%). У 6000 пациентов без риска СД 2 типа терапия статином предотвратит 86 случаев серьезных сердечно-сосудистых осложнений и смерти без новых случаев СД (снижение риска на 52%).

Для того чтобы развился один случай СД 2 типа, надо пролечить 167 (!) больных 20 (!) мг розувастатина в течение 5 (!) лет (показатель Number Need to Harm = $1/[(216/8864) - (270/8857)] = 1/(0,024 - 0,03) = 1/0,006 = 166,6$).

Но наиболее существенный вклад в реабилитацию и прямую поддержку розувастатина внесло недавно завершившееся исследование HOPE-3. Его целью была оценка возможности первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих средний (умеренный) риск их возникновения, при помощи препаратов, снижающих АД (комбинации кандесартана 16 мг и ГХТ 12,5 мг) и статинов (розувастатин 10 мг). Пациенты включались в исследование независимо от исходных показателей ЛПНП и АД, и у них оценивали как отдельные эффекты применения статинов и комбинированной антигипертензивной терапии, так и их сочетанное воздействие. Пациенты с показаниями и/или противопоказаниями к статинам, иАПФ, блокаторам рецепторов ангиотензина II, тиазидным диуретикам исключались из исследования. В качестве первой первичной комбинированной точки были взяты сердечно-сосудистая смерть, нефатальный острый инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, а второй первичной комбинированной точки — сердечно-сосудистая смерть, нефатальный острый инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, реваскуляризация, сердечная недостаточность или успешная реанимация после остановки сердца. Среднее время наблюдения составило 5,6 года.

У пациентов, получавших терапию розувастатином и кандесартаном + ГХТ, отмечалось снижение концентрации ЛПНП на 0,87 ммоль/л и САД на 6,2 мм рт. ст. Первая первичная комбинированная точка наступила у 3,6% больных в группе лечения и у 5,0% в группе плацебо (ОР = 0,71; 95%-ный ДИ: 0,56–0,90; p = 0,005), вторая первичная конечная точка — у 4,3% пациентов в группе лечения и у 5,9% в группе плацебо

(OR = 0,72; 95%-ный ДИ: 0,57–0,89; p = 0,003). При этом число отмен терапии было одинаковым в группах лечения и плацебо (26,3% и 28,8% соответственно), а риск СД не увеличился.

Еще одним несомненным достоинством розувастатина является его отличный профиль безопасности и огромный опыт использования в крупных рандомизированных клинических исследованиях, где побочные эффекты отслеживаются особенно пристально.

Таким образом, анализ доказательной базы применения амлодипина, лизиноприла и розувастатина позволяет сформировать «образ» пациентов, у которых можно ожидать максимального эффекта от применения фиксированной комбинации этих препаратов:

- с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, ранним сосудистым старением, повышенным уровнем СРБ, скоростью пульсовой волны > 10 м/с;
- с ожирением, метаболическим синдромом, гиперурикемией;

ЛИТЕРАТУРА¹

1. Agardh C. D., Garcia-Puig J., Charbonnel B., Angelkort B. et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine // *J. Hum. Hypertens.* 1996. Vol. 10. N 3. P. 185–192.
2. Avis H. J., Hutten B. A., Gagné C., Langslet G. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. N 11. P. 1121–1126.
3. Bailey K. M., Romaine S. P., Jackson B. M., Farrin A. J. et al. Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT-1 Study // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010. Vol. 3. N 3. P. 276–285.
4. Ballantyne C. M., Pitt B., Loscalzo J., Cain V. A. et al. Alteration of Relation of Atherogenic Lipoprotein Cholesterol to Apolipoprotein B by Intensive Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the Limiting Undertreatment of lipids in ACS With Rosuvastatin [LUNAR] Trial) // *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 111. N 4. P. 506–509.
5. Beckett N. S., Peters R., Fletcher A. E., Staessen J. A. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. N 18. P. 1887–1898.
6. Berne C., Siewert-Delle A.; URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study // *Cardiovasc. Diabetol.* 2005. URL: <http://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-4-7> (дата обращения — 15.08.2016).
7. Betteridge D. J., Gibson J. M., Sager P. T. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (< 2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (< 70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study) // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 100. N 8. P. 1245–1248.
8. Blank R., LaSalle J., Reeves R., Maroni J. 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. N 5. P. 264–273.
9. Brener S. J., Ivanc T. B., Poliszczuk R. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: Insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials // *Am. Heart J.* 2006. Vol. 152. N 6. P. 1059–1063.
10. Calza L., Manfredi R., Colangeli V., Trapani F. F. et al. Two-year treatment with rosuvastatin reduces carotid intima-media thickness in HIV type 1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy with asymptomatic atherosclerosis and moderate cardiovascular risk // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2013. Vol. 29. N 3. P. 547–556.

- с АГ, когда неэффективна монотерапия (полными дозами);
- с АГ и исходно высокими величинами АД (> 160/100 мм рт. ст.);
- с множественным поражением органов-мишеней (почек, печени — неалкогольной жировой болезнью печени);
- с АГ и ИБС вне зависимости от наличия систолической или диастолической дисфункции ЛЖ;
- с СД 2 типа и АГ;
- с ХОБЛ, ревматоидным артритом;
- с ишемическим инсультом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что принципиально новая фиксированная комбинация позволяет реализовать стратегию poly pill в условиях реальной клинической практики и добиваться максимального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, по экспертной оценке, до 80%.

11. Chaturvedi N., Sjolie A. K., Stephenson J. M., Abrahamian H. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // *Lancet.* 1998. Vol. 351. N 9095. P. 28–31.
12. Dahlöf B., Sever P. S., Poulter N. R., Wedel H. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. N 9489. P. 895–906.
13. Deanfield J. E., Detry J. M., Lichtlen P. R., Magnani B. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. Vol. 24. N 6. P. 1460–1467.
14. Du R., Ye P., Yan G., Deng Z. et al. Effect of intensive rosuvastatin therapy on adhesion molecules and the upstream mechanism in patients with peripheral atherosclerosis // *Nan. Fang. Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2012. Vol. 32. N 11. P. 1610–1614.
15. Erdine S., Ro Y. M., Tse H. F., Howes L. G. 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. N 3. P. 196–210.
16. Ferdinand K. C., Flack J. M., Saunders E., Victor R. 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. (Greenwich)*. 2009. Vol. 11. N 10. P. 585–593.
17. Fox K. M., Henderson J. R., Bertrand M. E., Ferrari R. et al. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA) // *Eur. Heart J.* 1998. Vol. 19. Suppl. J. P. J52–55.
18. Gao Y., Jia Z. M., Sun Y. J., Zhang Z. H. et al. Effect of high-dose rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention in female patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // *Chin. Med. J. (Engl.)* 2012. Vol. 125. N 13. P. 2250–2254.
19. Hennekens C. H. The ALLHAT-LLT and ASCOT-LLA trials: are the discrepancies more apparent than real? // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2004. Vol. 6. N 1. P. 9–11.
20. Richard Hobbs F. D., Gensini G., John Mancini G. B., Manolis A. J. 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. Vol. 16. N 4. P. 472–480. **D**

Библиографическая ссылка:

Недогода С. В. Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом кальция и статином — первая политаблетка // *Доктор.Ру.* 2016. № 11 (128). С. 42–48.

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.