

Как повысить приверженность к лечению у больных артериальной гипертензией и дислипидемией?

Ю.М. Лопатин

ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Волгоград, Россия

Лопатин Ю.М. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета, заведующий отделением ВОККЦ.

Контактная информация: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, Волгоградский государственный медицинский университет. Тел.: +7 (8442) 38–30–28, +7 (8442) 38–50–05; 8 (917) 330–55–98 (Лопатин Юрий Михайлович).

Резюме

Статья посвящена проблеме лечения больных артериальной гипертензией и дислипидемией. Обсуждаются вопросы приверженности к лечению антигипертензивными и гиполипидемическими средствами. Рассматриваются эффекты первой фиксированной комбинации CADUET (амлодипин/аторвастатин), которая действует более чем на один фактор риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, приверженность к лечению, фиксированная комбинация амлодипина и аторвастатина (CADUET).

How to increase patients' compliance in hypertension and dyslipidemia?

Yu.M. Lopatin

Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Cardiology Center, Volgograd, Russia

Corresponding author: 400131, Volgograd, Russia, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd state medical university. Tel/Fax +7 (8442) 38–30–28, +7 (8442) 38–50–05; 8 (917) 330–55–98 (Lopatin Yuriy, MD, PhD, professor, the chief of the cardiology department of advanced medical studies).

Abstract

The article addresses the problem of treatment of hypertensive patients with dyslipidemia. Questions of adherence to antihypertensive and lipid-lowering therapy are discussed. Effects of the first fixed combination CADUET (amlodipine/atorvastatin) dealing with more than one risk factor are analyzed.

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, compliance, fixed combination of amlodipine and atorvastatin (CADUET).

Статья поступила в редакцию: 20.04.09. и принята к печати: 28.05.09.

Введение

В июне 2007 года на 17-м конгрессе Европейского общества по гипертензии (ESH) в г. Милане были приняты очередные рекомендации ESH и Европейского общества кардиологов (ECS) по ведению артериальной гипертензии (АГ) [1], которые аккумулировали достижения последних лет по диагностике и ведению пациентов с этой широко распространенной патологией. Обратимся к разделу рекомендаций, посвященному лечению ассоциированных факторов риска, а именно применению гиполипидемических средств. В табл. 1 представлены позиции, которые занимает данный класс лекарственных средств в рекомендациях ESH–ECS по ведению АГ 2003 и 2007 годов [1–2]. Легко заметить, что за отрезок времени, равный всего четырем годам, европейские эксперты существенно укрепили позицию гиполипидемических средств (статинов) в ведении больных АГ. Прежде всего, это касается снятия жестких возрастных ограничений по применению

препаратов, более четкого обозначения целевых уровней общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также возможности применения статинов у больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, но не имеющих исходно повышенного уровня ОХС и ХС ЛПНП.

Почему гиполипидемические препараты начинают приобретать все большее значение в лечении пациентов АГ?

В настоящее время можно привести много аргументов, свидетельствующих не только о взаимосвязи АГ и дислипидемии, но и о целесообразности совместного раннего применения антигипертензивных средств и гиполипидемических препаратов при АГ.

Во-первых, хорошо известно, что у большинства пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в том числе и у больных АГ, одновременно присутствует несколько

ПОЗИЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В РЕКОМЕНДАЦИЯХ
ESH-ECS ПО ВЕДЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ 2003 И 2007 ГОДОВ

Рекомендации ESH-ECS (2003)	Рекомендации ESH-ECS (2007)
• Все больные в возрасте до 80 лет с ИБС, заболеванием периферических артерий, анамнезом ишемии, инсульта и длительно существующим СД тип 2 должны получать статины, если их ОХ > 3,5 ммоль/л (135 мг/дл), с целью снижения показателя приблизительно на 30 %. • Больные без развернутой клиники сердечно-сосудистых заболеваний или с недавно развившимся СД, у которых 10-летний сердечно-сосудистый риск $\geq 20\%$, должны также получать статины, если их ОХС составляет > 3,5 ммоль/л (135 мг/дл).	• Для всех больных АГ с установленным сердечно-сосудистым заболеванием или СД тип 2 должна рассматриваться терапия статинами с достижением уровней ОХС и ХС ЛПНП соответственно < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) и < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) и, если возможно, более низкого уровня. • Для больных АГ без развернутой клиники сердечно-сосудистых заболеваний, но имеющих высокий сердечно-сосудистый риск (риск событий $\geq 20\%$ на протяжении 10 лет или риск смерти по сердечно-сосудистой причине 5 % и более по модели SCORE), должна рассматриваться терапия статинами, даже если их исходный уровень ОХС и ХС ЛПНП не повышен.

Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; АГ — артериальная гипертензия; ESH (European society of hypertension) — Европейское общество по гипертензии; ECS (European Cardiology Society) — Европейское общество кардиологов.

факторов риска (ФР). Так, по данным классического Фрамингемского исследования [3], наличие двух и более ФР у больных АГ можно обнаружить у 55,0 % мужчин и 56,0 % женщин. Аналогичные данные были получены и в Российской Федерации. С.А. Шальнова и соавт. (2005) отметили наиболее высокую распространенность у мужчин и женщин старше 30 лет таких ФР, как АГ, гиперхолестеринемия и курение. Было установлено, что АГ встречается у 39,9 % мужчин и 41,1 % женщин, а гиперхолестеринемия имеет еще более высокую распространенность — этот ФР отмечается у 56,9 % мужчин и 55,0 % женщин. Следует подчеркнуть, что гиперхолестеринемия не просто часто встречается у больных АГ (только у 14,3 % больных АГ уровень ХС ЛПНП меньше 2,5 ммоль/л, или 100 мг/дл) [5], сочетание этих двух ФР в большей степени повышает частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем это можно было бы ожидать от вклада каждого из них.

Заметим, что аддитивный эффект гиперхолестеринемии и повышенного систолического и диастолического артериального давления (АД; САД и ДАД соответственно) на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность был показан во многих эпидемиологических исследованиях [6–8]. С другой стороны, наличие гиперхолестеринемии обеспечивает достоверное на протяжении последующих 10 лет повышение риска развития самой АГ у молодых лиц с семейным анамнезом АГ и пограничными значениями АД [9].

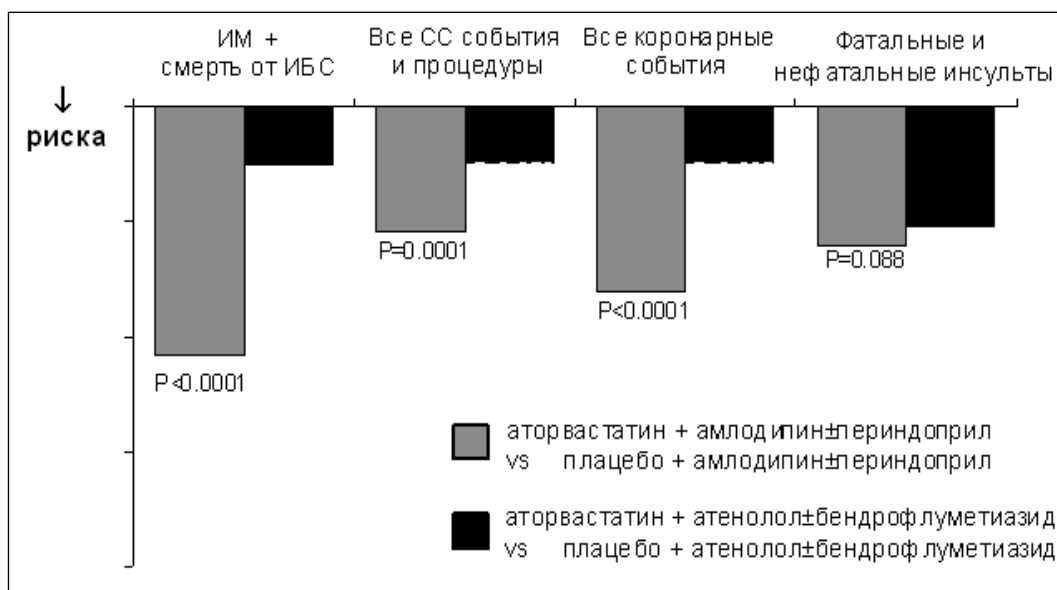
Во-вторых, имеются достаточно четкие представления о механизмах взаимодействия АГ и гиперхолестеринемии [10]. Установлено, что высокая концентрация холестерина в плазме крови вызывает снижение биодоступности оксида азота, способствует продукции мощных вазоактивных субстанций (ангиотензина II, эндотелина-1), повышению активности рецепторов к ним, изменению чувствительности к соли и, наконец, увеличению транспорта кальция через клеточную мем-

брану гладкой мускулатуры сосудов. С другой стороны, наблюдаемый при АГ оксидативный стресс способствует образованию атерогенных липопротеидов, а повышенное АД облегчает их проникновение и задержку в интима и меди сосудистой стенки.

В-третьих, в ряде рандомизированных клинических испытаний (РКИ) были продемонстрированы аддитивные эффекты гиполипидемической и антигипертензивной терапии. Например, по данным С. Borghi et al. (2000), 3х-месячная терапия правастатином и симвастатином больных АГ и гиперхолестеринемией, находящихся на диете и принимающих антигипертензивные средства, обеспечивает достоверно большее снижение САД и ДАД ($-11,3 \pm 3/-10,6 \pm 2\%$) по сравнению с пациентами, не получающими статины ($-6,6 \pm 2/-6,1 \pm 2\%$, $p < 0,05$). При этом в группе больных АГ, принимавших статины, была обнаружена достоверная корреляционная связь между концентрацией ОХС в плазме крови и степенью изменения ДАД. Более того, оказалось, что статины усиливали антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонистов кальция, но не β -адреноблокаторов (в основном атенолола) и диуретиков. Примечательно, что статины могут обеспечить и самостоятельный антигипертензивный эффект. В небольшом, но очень изящном исследовании С. Calvo et al. (2003) было показано, что прием аторвастатина (10 мг/сут.) 18 больными с нелеченой АГ ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) и гиперхолестеринемией вызывает достоверное снижение САД и ДАД в среднем на 7,2 и 4,6 мм рт. ст. соответственно.

В свою очередь для хорошо себя зарекомендовавших в качестве антигипертензивных средств антагонистов кальция хорошо известны механизмы антиатеросклеротического действия: снижение тока ионов Ca^{2+} через каналы L-типа, адгезии моноцитов, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов, депонирования эфиров холестерина, агрегации тромбоцитов, высвобождения факторов роста, продукции супероксида, перекисного окисления липидов, синтеза коллагена и по-

Рисунок 1. Преимущество комбинированной гиполипидемической и антигипертензивной терапии в исследовании ASCOT



вышение оттока холестерина. Эти позитивные эффекты препаратов были показаны в ряде РКИ [1, 2].

По-видимому, возможность получения максимального эффекта от совместного применения антигипертензивных и гиполипидемических средств напрямую связана со свойствами препаратов, далеко выходящими за пределы способности снижать АД или подавлять синтез холестерина. Эти эффекты, получившие название плеiotропных, ассоциируются с такими препаратами, как статины, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

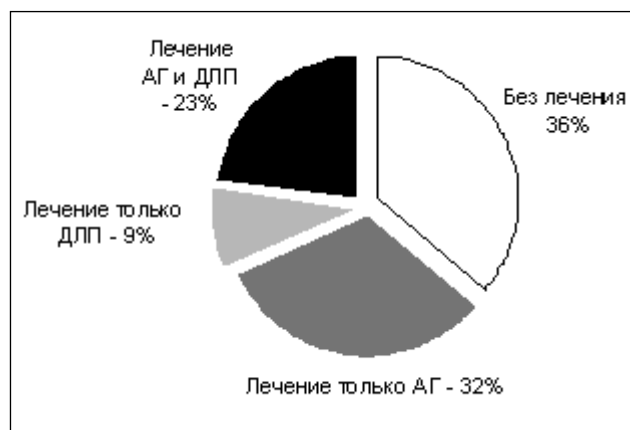
В-четвертых, преимущества раннего совместного применения антигипертензивных средств и статинов у больных с АГ и другими факторами риска были блестяще подтверждены в РКИ ASCOT, поскольку в данном исследовании анализировалось влияние терапии уже на «жесткие» конечные точки. При рассмотрении результатов «гиполипидемической» ветви исследования — ASCOT-LLA — можно констатировать преимущество аторвастатина 10 мг/сут. в отношении снижения риска развития нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС у больных АГ, имеющих по крайней мере три ФР [13]. Последующий анализ показал, что различия в пользу аторвастатина становятся очевидными уже к 30-му дню терапии, а достоверными — к 3-му месяцу терапии [14]. Первичная конечная точка (нефатальный инфаркт миокарда и смерть от ИБС) в «гипотензивной» ветви исследования ASCOT BPLA снизилась на 10 %, общая смертность — на 11 % ($p = 0,0247$), равно как и целый ряд других показателей в пользу современного режима терапии (антагонист кальция (амлодипин) ± ингибитор АПФ (периндоприл) против стандартного режима (бета-адреноблокатор (атенолол) ± диуретик (бендрофлуметиазид)) [15].

Специальный анализ [16] совместного применения аторвастатина и двух сравниваемых режимов антигипертензивной терапии (амлодипин ± периндоприл против атенолола ± бендрофлуметиазида) показал,

что по сравнению с плацебо сочетание аторвастатина с амлодипином ± периндоприлом приводит к достоверному снижению первичной конечной точки на 53 % ($p < 0,0001$), всех сердечно-сосудистых событий и процедур на 27 % ($p = 0,001$) и всех коронарных событий на 42 % ($p < 0,001$). В свою очередь комбинация аторвастатина с атенололом ± бендрофлуметиазид не вызвала достоверных изменений обсуждаемых конечных точек (рис. 1).

Если взаимосвязь обсуждаемых двух ФР, АГ и дислипидемии так очевидна, а необходимость их коррекции зафиксирована в международных и отечественных рекомендациях, то вполне закономерным может выглядеть предположение о том, что усилия практикующего врача в равной степени будут направлены как на АГ, так и на дислипидемию. К сожалению, в реальной клинической практике ситуация выглядит иначе. В качестве примера различий в приоритетах врачей при выборе антигипертензивной и гиполипидемической терапии можно

Рисунок 2. Частота назначения антигипертензивной и гиполипидемической терапии врачами общей практики в Великобритании

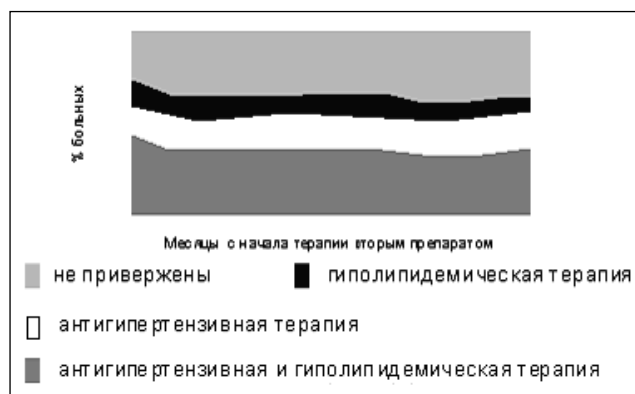


Примечания: АГ — артериальная гипертензия; ДЛП — дислипидемия.

привести результаты исследования Т.М. MacDonald et al. (2004), которые проанализировали характер терапии в большой группе больных, проживающих в Великобритании ($n = 877839$), у 6,3 % из которых имело место сочетание АГ и дислипидемии. Было установлено (рис. 2), что из них 36,0 % пациентов вообще не получали терапии, но при выборе лечения легко прослеживался приоритет антигипертензивной терапии, а воздействие одновременно на два ФР осуществлялось только в 23,0 % случаев.

Более того, даже если одновременно будет назначена антигипертензивная и гиполипидемическая терапия больным АГ и дислипидемией, далее может возникнуть проблема приверженности к длительному лечению этими препаратами. По данным R.H. Chapman et al. (2004), из 8406 больных, находящихся на двух режимах лечения, только 36,0 % больных остается на антигипертензивной и гиполипидемической терапии, причем пропорция этих больных не снижается со временем (рис. 3). Интересно, что через 6 месяцев 35,0 % больных не были привержены вообще к любому режиму лечения, а 25–30 % пациентов получали либо антигипертензивную, либо гиполипидемическую терапию.

Рисунок 3. Через 6 месяцев только 36 % пациентов привержены к гиполипидемической и антигипертензивной терапии



Следует подчеркнуть, что пациенты, начавшие одновременно прием комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии, в дальнейшем имеют более высокую приверженность к лечению по сравнению с ситуацией, когда одна группа препаратов последовательно назначается за другой. J.S. Schwartz et al. (2003) установили, что больные, начавшие прием антигипертензивных и гиполипидемических препаратов одновременно, имеют достоверно более высокую приверженность к дальнейшему лечению (рис. 4). Более того, добавление второго препарата (при назначении антигипертензивных и гиполипидемических лекарственных средств в последовательном режиме) ассоциируется с достоверным снижением приверженности к лечению (!).

Как же повысить приверженность к лечению у больных АГ и дислипидемией?

Хорошо известно, что у больных АГ существенно возрастает приверженность к лечению при переходе на

режим терапии фиксированной комбинацией антигипертензивных средств [20]. Разработка лекарственных средств, содержащих в одной таблетке как антигипертензивный, так и гиполипидемический препараты, представляется перспективным способом увеличения приверженности к лечению у больных АГ, имеющих такой ФР, как дислипидемия. Действительно, приверженность к лечению таким фиксированным препаратом будет определять не только простой режим его приема, но и возможность воздействия одновременно на два ФР.

В 2004 году сначала в США, а затем и в Европе появился комбинированный лекарственный препарат CADUET, направленный на лечение более чем одного фактора риска (табл. 2). Появление препарата CADUET с нетерпением ожидается и в России. В этом препарате в виде фиксированной комбинации сочетается два лекарственных средства: антагонист кальция (амлодипин) и статин (аторвастатин), — с достаточно широким спектром дозировок (всего их 11). Выбор двух препаратов оказался не случайным, поскольку и амлодипин, и аторвастатин продемонстрировали свою высокую эффективность во многих основополагающих РКИ. Фармакокинетические свойства амлодипина и аторвастатина позволили успешно совместить препараты в одной таблетке, поскольку они оба имеют большой период полувыведения, назначаются один раз в день и могут применяться в любое время дня с пищей или без пищи.

Рисунок 4. Пациенты, начавшие одновременно прием антигипертензивных и гиполипидемических препаратов, имеют более высокую приверженность к лечению

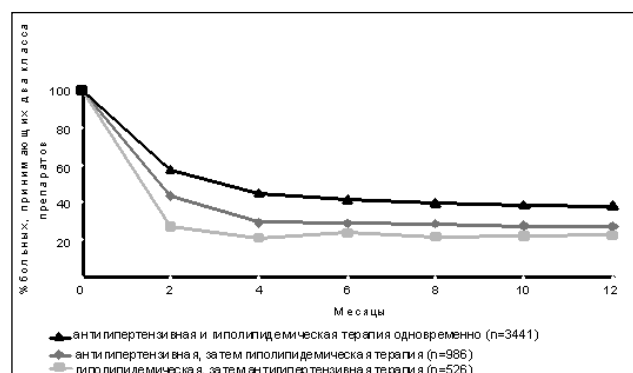


Таблица 2

CADUET (АМЛОДИПИН/АТОРВАСТАТИН) — ПЕРВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, НАПРАВЛЕННЫЙ НА ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЕ ЧЕМ ОДНОГО ФАКТОРА РИСКА

Амлодипин/Аторвастатин		
2,5 мг/10мг	5 мг/10 мг	10 мг/10 мг
2,5 мг/20 мг	5 мг/20 мг	10 мг/20 мг
2,5 мг/40 мг	5 мг/40 мг	10 мг/40 мг
	5 мг/80 мг	10 мг/80 мг

Был выполнен целый ряд исследований, продемонстрировавших преимущество фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина. Одним из таковых явилось рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование AVALON [21], целью которого

Кадуэт®

Амлодипина бесилат/Аторвастатина кальций

Комбинация ценою в жизнь

Встречайте препарат Кадуэт® теперь и в России



Артериальная гипертония и не только...

Кадуэт® — комбинация ценою в жизнь

КАДУЭТ®: ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ¹

Регистрационный номер: ЛСР-007557/08-180908. Торговое название: КАДУЭТ. Международное непатентованное, или группировочное, название: амлодипин+аторвастатин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. СОСТАВ. В 1 таблетке содержатся активные вещества: амлодипин (в виде амлодипина бесилата) 5,0 мг или 10,0 мг, аторвастатин (в виде аторвастатина кальция) 10,0 мг. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Амлодипин/аторвастатин имеет два механизма действия: амлодипин — это производная дигидропиридина, представитель блокаторов медленных кальцевых каналов (БМКК), а аторвастатин — гиполипидемическое средство, ингибитор ГМГ-КоА редуктазы. Амлодипин ингибирует ток кальция через мембраны в гладкомышечные клетки и кардиомиоциты. Аторвастатин селективно и конкурентно ингибирует ГМГ-КоА редуктазу, которая катализирует превращение 3-гидроксиз-3-метилглютарил-кофермента А в мевалоновую кислоту — предшественник стероидов, включая холестерин (ХС). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** КАДУЭТ показан больным АГ с тремя и более факторами риска развития сердечно-сосудистых событий (фатальная и нефатальная ИБС, необходимость в реваскуляризации, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака), с нормальным или умеренно повышенным уровнем ХС, без клинически выраженной ИБС. КАДУЭТ применяется в случаях, когда рекомендуется комбинированная терапия амлодипином и невысокими дозами аторвастатина. Возможно сочетание КАДУЭТа с другими гипотензивными и/или антилипидными средствами. КАДУЭТ применяется в случаях, когда гиполипидемическая диета и другие нефармакологические методы лечения дислипидемии оказываются мало- или неэффективными. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** 1. Повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, аторвастатину или любому компоненту препарата. 2. Активное заболевание печени или стойкое повышение активности печеночных ферментов более чем в 3 раза сверх нормы неясной этиологии. 3. Беременность, период кормления грудью, применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции. 4. У детей в возрасте до 18 лет эффективность и безопасность не установлены. 5. Выраженная артериальная гипотензия. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или страдающих заболеваниями печени (в анамнезе). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат принимают внутрь по одной таблетке 1 раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи. Одна таблетка препарата КАДУЭТ содержит 5 мг + 10 мг и 10 мг + 10 мг (амлодипина и аторвастатина соответственно). Начальную и поддерживающую дозы подбирают индивидуально, с учетом эффективности и переносимости обоих компонентов в лечении АГ/стенокардии и дислипидемии. КАДУЭТ можно назначать пациентам, которые уже принимают один из компонентов препарата в монотерапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Нежелательные эффекты соответствовали выявленным ранее при лечении амлодипином и/или аторвастатином (см. ниже). Большинство нежелательных эффектов были легкими или умеренно выраженными. **Амлодипин.** Давнее под частотой побочных реакций понимаются: частые ($\geq 1\%$), частые ($\leq 1\%$), редкие ($\leq 0,1\%$), очень редкие ($\leq 0,01\%$). **Сердечно-сосудистая система:** периферические отеки (лодыжки и стопы), сердцебиение. **Центральная и периферическая нервная система:** ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость. **Пищеварительный тракт:** боль в брюшной полости, тошнота. **Аторвастатин.** Обычно хорошо переносится. Побочные реакции, как правило, легкие и преходящие. **Нервная система:** бессонница, головная боль, астенический синдром. **Система пищеварения:** тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм. **Опорно-двигательный аппарат:** миалгия. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Сведений о передозировке препарата нет. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Действие на светлые волосы. У пациентов, получавших аторвастатин, наблюдалась миалгия. Пациенты должны немедленно обратиться к врачу при появлении необычных болей или слабости в мышцах, особенно если те сопровождаются недомоганием или миалгией. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 10 мг и 10 мг + 10 мг. По 7 или 10 таблеток в блистерах из полиамид/вакуумной фольги ПВХ. 1, 2, 4, 6 блистеров по 7 таблеток или 1, 2, 3, 5, 6, 10 или 20 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. **ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Произведено: «Гедеке Гилб», Германия — компания группы «Пфайзер», для ООО «Пфайзер».

Справочная литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кадуэт®, одобренная Росздравнадзором ЛСР-007557/08-180908

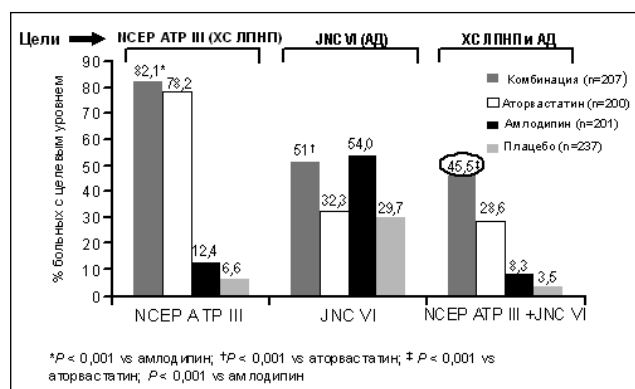
Адрес представительства: «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»,
109147, Москва, ул. Таганская, 21,
тел.: 258-5535, факс: 258-5538.



явилось изучение эффективности и безопасности комбинации амлодипина (5 мг) и atorvastatina (10 мг) в нормализации АД и уровня ХС ЛПНП (по сравнению с каждым из этих препаратов, принимаемых отдельно). В исследование включили 847 больных с АГ и дислипидемией, длительность терапии равнялась 8 неделям. Было установлено, что CADUET обеспечивает наиболее высокий процент достижения целевого уровня АД и ХС ЛПНП [5] (рис. 5). Одновременное достижение целевых уровней АД и ХС ЛПНП у больных, принимавших CADUET, составило 45,5 %, что было намного выше, чем в других сравниваемых группах.

В другом исследовании (многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование RESPOND) с участием 1660 больных АГ и дислипидемией и еще, по крайней мере, одним фактором риска было показано, что эффективность фиксированной комбинации амлодипина и atorvastatina (всего существует 11 дозировок препарата) носит отчетливый дозозависимый характер. В РКИ RESPOND также было отмечено, что atorvastatin не влиял на способность амлодипина снижать АД, а амлодипин не изменял гиполипидемические свойства atorvastatina [22]. Примечательно, что у больных АГ и дислипидемией (но без наличия ИБС или сахарного диабета) достоверное снижение 10-летнего риска развития ИБС при назначении фиксированных комбинаций амлодипина и atorvastatina также носило дозозависимый характер, с максимальным эффектом у пациентов, принимавших 5 или 10 мг atorvastatina в сочетании с 80 мг atorvastatina [23].

Рисунок 5. Процент больных, достигших целевого уровня артериального давления и холестерина липопротеидов низкой плотности в исследовании AVALON



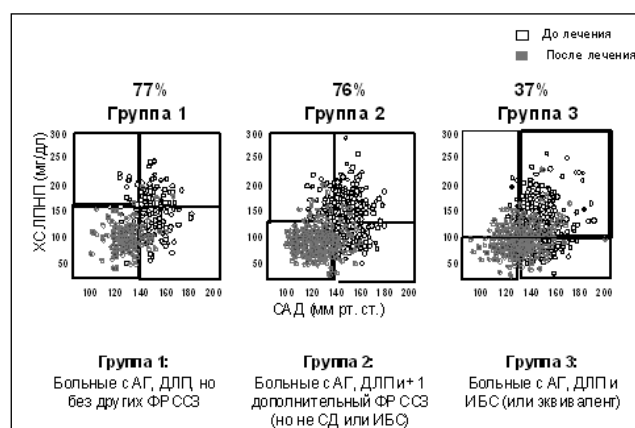
Примечания: XС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; АД — артериальное давление; NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) — Национальная образовательная программа по холестерину III, панель лечения взрослых; JNC VI (Joint National Committee) — Объединенный национальный комитет по предупреждению, распознаванию, оценке и лечению повышенного артериального давления.

Следует подчеркнуть, что профиль безопасности при назначении фиксированной комбинации амлодипина и atorvastatina (CADUET) в цитируемых выше РКИ AVALON и RESPOND [21–23] соответствовал профилю безопасности каждого из препаратов, назначенных отдельно в виде монотерапии. Так, частота прекращения

лечения вследствие развития побочных эффектов при лечении больных АГ и дислипидемией фиксированной комбинацией амлодипина и atorvastatina (CADUET) в исследовании RESPOND не только не отличалась от групп сравнения (монотерапия амлодипином и atorvastатином), но и от группы плацебо [24].

С точки зрения эффективности и безопасности препарата CADUET в различных группах риска представляет интерес и многоцентровое, открытое, не сравнительное исследование Gemini [25], в котором принимали участие 1220 больных, разделенных на три группы: группа 1 (сочетание АГ и дислипидемии, но без других ФР), группа 2 (сочетание АГ, и дислипидемии, и по крайней мере одного дополнительного ФР, но при отсутствии сахарного диабета и ИБС) и группа 3 (пациенты с АГ, дислипидемией и ИБС или ее эквивалентом). Длительность терапии составила 14 недель. Было установлено, что в целом 58 % больных достигли целевых уровней АД и ХС ЛПНП. В каждой из анализируемых групп этот показатель составил 77 %, 76 % и 37 % соответственно (рис. 6).

Рисунок 6. Достижение целевых уровней артериального давления и холестерина липопротеидов низкой плотности в группах больных различного риска в исследовании Gemini



Примечания: XС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; АД — артериальное давление; ФР ССЗ — факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет.

В качестве заключения необходимо подчеркнуть, что современный взгляд на ведение пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в том числе больных АГ, подразумевает многофакторный подход, направленный не на один или несколько, а на все (!) существующие у пациента факторы риска. Такой подход диктует необходимость совместного применения как немедикаментозных методов лечения, так и различных классов лекарственных препаратов. Появление в распоряжении практикующего врача фиксированных препаратов, действие которых направлено более чем на один фактор риска (например, CADUET), несомненно, будет способствовать повышению приверженности пациентов к лечению.

Литература

1. 2007 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.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.
2. 2003 European society of hypertension — European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1011–1053.
3. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13 (1 Pt 2). — P. 3S–10S.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность основных факторов риска среди мужчин и женщин Российской Федерации старше 30 лет // *Кардиоваск. Тер. Профилакт.* — 2005. — № 1. — С. 4–9.
5. National cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.
6. Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary artery disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple risk factor intervention trial research group // *Arch. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 152. — P. 56–64.
7. Lowe L.P., Greenland P., Ruth K.J. et al. Impact of major cardiovascular risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — Vol. 2007–2014.
8. Thomas F., Beah K., Guize L. et al. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23. — P. 528–535.
9. Veronesi M., Borghi C., Immordino V. et al. Blood pressure reactivity and development of stable hypertension in borderline hypertensives. Role of plasma cholesterol [Abstract] // *Am. J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 11. — P. 218A.
10. Sposito A.C. Emerging insights into hypertension and dyslipidaemia synergies // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 6 (suppl. G). — P. G8–G12.
11. Borghi C., Prandin M.G., Costa F.V. et al. Use of statins and blood pressure control in hypertensive patients with hypercholesterolemia // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 549–555.
12. Calvo C., Hermida R.C., Ayala D.E. et al. Effects of atorvastatin on ambulatory blood pressure in hyperlipidemic patients with untreated mild hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16 (5, Part 2). — P. 44A.
13. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomized controlled trial // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1149–1158.
14. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlof B. et al. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96 (5 suppl.). — P. 39–44F.
15. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. 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. — P. 895–906.
16. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.P. et al. for the ASCOT Investigators. Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) revisited: Interaction of antihypertensive and lipid lowering therapy // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112 (suppl.). — P. II–134.
17. MacDonald T.M., Morant S.V., Baker C.L. et al. Treatment patterns for hypertension, dyslipidemia, and both conditions in the United Kingdom: 1997 to 2001. Abstract of 20th scientific meeting of the International society of hypertension. Sao Paulo, Brazil, February 15–19, 2004.
18. Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A. et al. Adherence with concomitant antihypertensive and lipid-lowering therapy. Abstracts of 9th annual International meeting of the International society for pharmacoeconomics and outcomes research. Arlington, USA, May 16–19, 2004.
19. Schwartz J.S., McLaughlin T., Griffis D. et al. Adherence to chronic therapy among patients treated for hypertension, dyslipidemia, or both. Abstracts of 52th annual scientific session of American college of cardiology, Chicago, USA, March 30–April 2, 2003.
20. Dezii C.M. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension // *Manag. Care.* — 2000. — Vol. 9 (9 suppl.). — P. 2–6.
21. Flack J.M., Houston M., Neutel J. et al. Efficacy and safety of atorvastatin plus amlodipine versus either agent alone in patients with concomitant dyslipidemia and hypertension: the AVALON study // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22 (suppl. 1). — P. 125.
22. Preston R.A., Harvey P., Herfert O. et al. The efficacy and safety of fixed-dose combinations of amlodipine and atorvastatin in the treatment of patients with concomitant hypertension and dyslipidemia // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17(5 Pt 2). — P. 185A.
23. Preston R.A., Harvey P., Herfert O. et al. Reduction of Framingham cardiovascular risk with concomitant treatment of hypertension/dyslipidemia with amlodipine/atorvastatin // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18 (5 suppl. 1). — P. A226.
24. Preston R.A., Sun F., Tarasenko L. Safety and tolerability of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with concomitant hypertension and dyslipidemia in the Respond study // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18 (5 suppl. 1). — P. A92–A93.
25. 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.* — 2005. — Vol. 7. — P. 264–273.