

# Ефективність і переносимість фіксованої комбінації S(–)амлодипін/аторвастатин у пацієнтів з артеріальною гіпертензією високого серцево-судинного ризику

Л.Г. Воронков, Л.П. Паращенко, А.В. Ляшенко, Н.А. Ткач

Державна установа «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», Київ

## Вступ

Як зазначається в чинній затвердженій Міністерством охорони здоров'я України настанові з артеріальної гіпертензії (АГ) (2012), максимально корисною для пацієнта із АГ є стратегія, що базується на визначенні загального ризику. Під останнім розуміють ризик ускладнень, наявний у хворого внаслідок підвищення артеріального тиску (АТ), а також у разі супутніх серцево-судинних захворювань, ураження органів-мішеней та основних факторів ризику (Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2012). Поряд із пацієнтами дуже високого (за шкалою SCORE >8%) ризику, до яких віднесено хворих із тяжкою (3-го ступеня) АГ та/чи діагностованим серцево-судинним захворюванням (ішемічна хвороба серця (ІХС) та її ускладнення, перенесений інсульт, захворювання периферичних артерій та ін.), виділена група осіб високого ризику, в яких ймовірність фатальних серцево-судинних подій протягом наступних 10 років за шкалою SCORE становить 5–8% (таблиця).

Істотний ризик виникнення серцево-судинних ускладнень у таких пацієнтів пов'язаний із наявністю в них множинних факторів ризику (тютюнопаління, дисліпідемія, ураження органів-мішеней, насамперед гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ)

та/чи метаболічний синдром чи цукровий діабет) (див. таблицю). Водночас ефективному лікуванню цієї категорії хворих на АГ відповідає і найбільш відчутний потенційний «виграш» у медико-соціальному та економічному сенсі за рахунок запобігання (або, принаймні, відтермінування) розвитку ІХС та мозкового інсульту. Виходячи з вигоди максимально можливого зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, у пацієнтів цієї категорії чинними рекомендаціями з лікування АГ передбачено, окрім досягнення цільових рівнів АТ, підтримання за допомогою ліпідознижувальної терапії нормальних значень рівнів загального холестерину (ХС) (<5,0 ммоль/л) та ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (<3,0 ммоль/л) (Mancia G. et al., 2007). Зазначена рекомендація базується, насамперед, на результатах ліпідної гілки дослідження ASCOT/ASCOT-LLA, в якому застосування аторвастатину у дозі 10 мг/добу у >10 тис. пацієнтів із АГ, додатковими факторами кардіо-васкулярного ризику та рівнем загального ХС у плазмі крові <6,5 ммоль/л супроводжувалося, поряд зі зниженням рівня загального ХС на 20%, зниженням ризику усіх серцево-судинних ускладнень на 36% (Sever P.S. et al., 2003). Слід зазначити, що у дослідженні ALLHAT-LLT застосування правастатину у дозі 40 мг/добу приблизно

в такої ж кількості пацієнтів з АГ достовірно не впливало, попри зниження рівнів ХС та ХС ЛПНЩ, на частоту розвитку коронарних подій, інсульту і смертності від усіх причин (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, 2002). Згідно з чинними Європейськими рекомендаціями щодо лікування АГ, терапія статинами показана пацієнтам віком молодше 80 років, встановленим ризиком впродовж наступних 10 років серцево-судинних ускладнень >20% або серцево-судинної смерті за моделлю SCORE ≥5% (Mancia G. et al., 2007). При цьому, виходячи з наявної доказової бази, очевидно, саме аторвастатин логічно розглядати як статин першого вибору в зазначеній категорії пацієнтів із АГ.

Поєднання антигіпертензивного препарату зі статином в єдиній таблетованій формі відображає сучасну тенденцію до дедалі більшого поширення фіксованих комбінацій ліків. Відомо, що застосування таких комбінацій дозволяє відчутно підвищити прихильність пацієнтів до терапії, з якою, у свою чергу, тісно пов'язана результативність останнього щодо запобігання серцево-судинним ускладненням (Granger B.V. et al., 2005; Sokol M.C. et al., 2005). Показово, що у пацієнтів із АГ та ІХС терапевтичний режим, який полягав у прийомі 1 таблетки на добу, асоціювався із втричі вищою ймовірністю продовження лікування впродовж 13 міс, ніж прийом 6 таблеток на добу (Charman R.H. et al., 2005). До підходу, рекомендованого експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я для підвищення прихильності пацієнтів до лікування, належить, зокрема, одноразовий на добу режим прийому медикаментів (World Health Organization, 2003).

За даними метааналізу S. Bangalore та співавторів (2007), що охопив понад 20 тис. пацієнтів, застосування фіксованої комбінації лікарських засобів супроводжується зниженням ризику припинення пацієнтами терапії на 24% порівняно із застосуванням тих же препаратів в окремих формах.

Мета нашого дослідження — оцінка антигіпертензивної та ліпідознижувальної

**Таблиця** Стратифікація ризику для оцінки прогнозу у хворих на АГ (Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, 2012)

Фактори стратифікації	Рівень АТ, мм рт. ст.				
	нормальний (САТ* 120–129, ДАТ** 80–84)	високий нормальний (САТ 130–139, ДАТ 85–89)	АГ		
			1-го ступеня (САТ 140–159, ДАТ 90–99)	2-го ступеня (САТ 160–179, ДАТ 100–109)	3-го ступеня (САТ >180, ДАТ >110)
Немає факторів ризику	Середній ризик у популяції		Додатковий низький	Додатковий помірний	Додатковий високий
1–2 фактори ризику	Додатковий низький	Додатковий низький	Додатковий помірний	Додатковий помірний	Додатковий дуже високий
Множинні фактори ризику, ураження органів-мішеней, наявність метаболічного синдрому, цукрового діабету	Додатковий помірний	Додатковий високий	Додатковий високий	Додатковий високий	Додатковий дуже високий
Серцево-судинні захворювання	Додатковий дуже високий	Додатковий дуже високий	Додатковий дуже високий	Додатковий дуже високий	Додатковий дуже високий

Тут і далі: \*САТ – систолічний артеріальний тиск; \*\*ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

ефективності, а також переносимості фіксованої комбінації S(-)амлодипіну/аторвастатину у пацієнтів із м'якою чи помірною АГ, гіперхолестеринемією та високим (5–8%) ризиком серцево-судинної смерті впродовж наступних 10 років за шкалою SCORE за відсутності клінічних проявів ІХС або захворювання периферичних артерій.

На сьогодні добре відомі переваги лівообертаючої S(-) форми амлодипіну. Порівняно із традиційною формою цього засобу (рацемічна суміш його лівообертаючого S(-) та правообертаючого R(-) ізомерів у пропорції 1:1), застосування S(-) амлодипіну характеризується у декілька разів нижчою частотою периферичних набряків (Свіщенко Є.П., Безродний В.Б., 2012), довшим періодом напіввиведення та меншими коливаннями концентрації у плазмі крові, а отже, більш стабільним і тривалим ефектом (Thacker H.P., 2007). Експериментально доведено, що зниження АТ пов'язане із дією S(-) ізомеру амлодипіну, тоді як його R(-) ізомер, позбавлений Ca<sup>2+</sup>-блокуючої активності, не чинить антигіпертензивної дії. Тому для досягнення однакового зниження АТ потрібна вдвічі нижча доза S(-)амлодипіну, ніж його традиційної рацемічної форми. Відповідно, це пропорційною мірою знижує медикаментозне навантаження на печінку, в якій амлодипін метаболізується (Pathak L. et al., 2004; Thacker H.P., 2007).

### Об'єкт і методи дослідження

У дослідження залучено 26 пацієнтів (16 чоловіків та 10 жінок, середній вік — 51,2±1,7 року), які відповідали таким критеріям:

- наявність АГ легкого/середнього (1/2-го) ступеня;
- наявність гіперхолестеринемії (загальний ХС >5,2 ммоль/л);
- наявність гіпертрофії ЛШ за чинними ехокардіографічними критеріями (Massie V.M. et al., 2008);
- відсутність клініко-інструментальних та інших документованих даних щодо наявності ХС, захворювання периферичних артерій, перенесеного інсульту

та інших тромбоемболічних серцево-судинних ускладнень в анамнезі.

У дослідження не включали пацієнтів із серцевою недостатністю та/чи фракцією викиду ЛШ <50%, тяжкою АГ (САТ >179 мм рт. ст. та/чи ДАТ >109 мм рт. ст.), клінічно значущою супутньою патологією внутрішніх органів, онкологічними, ендокринними та інфекційними хворобами, а також підвищеним у ≥3 рази за норму рівнем трансаміназ у плазмі крові. Після загальноклінічного обстеження, лабораторних досліджень (включаючи ліпідограму), електрокардіографії та еходоплеркардіографії у разі відповідності пацієнта вищезазначеним критеріям здійснювали добове моніторування АТ (ДМАТ) за загальноприйнятною методикою (O'Brien E. et al., 2003). Ультразвукове дослідження серця виконували за стандартною методикою (Massie V.M. et al., 2008).

Пацієнти застосовували комбіновану лікарську форму, яка містить S(-)амлодипіну 2,5 мг та аторвастатину 10 мг (препарат Амлостат® виробництва компанії «Кусум Фарм», Україна) 1 раз на добу. Якщо впродовж 2 тиж не вдавалося досягти цільового рівня АТ (САТ <140 мм рт. ст., ДАТ <90 мм рт. ст.), застосовували форму препарату із удвічі більшим вмістом діючих речовин, а саме S(-)амлодипіну 5 мг та аторвастатину 20 мг. Надалі пацієнтів спостерігали впродовж 12 тиж із щомісячними візитами до лікаря, в ході яких здійснювали загальноклінічне обстеження, вимірювали офісний АТ та оцінювали переносимість лікування. Наприкінці 12-тижневого періоду спостереження здійснювали контрольне обстеження (електрокардіографія, еходоплеркардіографія, ДМАТ та лабораторні дослідження, включаючи ліпідограму).

Результати опрацьовано за допомогою стандартного пакета статистичних програм Statistica for Windows, Release 6.0.

### Результати та їх обговорення

Цільового рівня АТ за перші 2 тиж спостереження вдалося досягти у 7 (27%) пацієнтів, які надалі продовжили підтримувальне лікування комбінацією амлодипіну

2,5 мг та аторвастатину 10 мг. У решти 19 (73%) пацієнтів підтримувальна доза S(-)амлодипіну та аторвастатину становила 5 та 20 мг відповідно.

Наприкінці 12-тижневого спостереження (середня підтримувальна доза S(-) амлодипіну становила 4,32 мг) досягнення цільових рівнів АТ спостерігали у 24 (92%) пацієнтів. Цьому відповідала нормалізація у цілому по групі показників офісного АТ: САТ знизився з 151,6±2,5 до 128,0±2,6 мм рт. ст. (p<0,001), ДАТ — з 93,7±2,3 до 76,2±1,7 мм рт. ст. (p<0,001). За даними ДМАТ також спостерігали істотне статистично значуще зниження середньодобових значень САТ, ДАТ та максимальних зареєстрованих впродовж доби значень САТ (рис. 1–3).

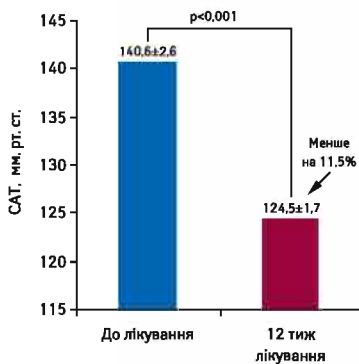
Прийом впродовж 3 міс аторвастатину у складі досліджуваної комбінованої лікарської форми (середня його доза становила 17,3 мг) супроводжувався нормалізацією рівня загального ХС, причому ступінь зниження останнього (на 20%) виявився аналогічним тому, що спостерігали у вищезазначеному дослідженні ASCOT-LLA. Ще більшою мірою знизився рівень ХС ЛПНЩ (рис. 4).

Тенденція до зменшення маси міокарда ЛШ у нашому дослідженні не сягнула статистичної достовірності (p>0,05), що співпадає з даними попередніх робіт, які продемонстрували можливість вірогідного регресу маси ЛШ на фоні антигіпертензивного лікування за період, не менший ніж 6 міс (Terpstra W.F. et al., 2001). В той же час, за результатами ехокардіографічного дослідження через 3 міс лікування препаратом Амлостат® спостерігали статистично достовірне зниження показника E/E' (рис. 5).

У жодного з обстежених не спостерігали значущої динаміки рівня трансаміназ у плазмі крові. Впродовж періоду лікування лише в 1 хворого зареєстровано побічне явище у вигляді набряку кісточок, що не завадило регулярному прийому ним препарату.

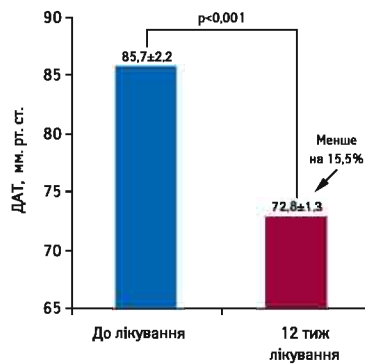
Проведене дослідження продемонструвало високу ефективність лівообертаючої форми амлодипіну у контролюванні АГ легкого/середнього (1/2-го) ступеня. Відзначимо, що для досягнення цільових рівнів АТ у переважній більшості випадків знадобилося застосування добової дози

Рис. 1.



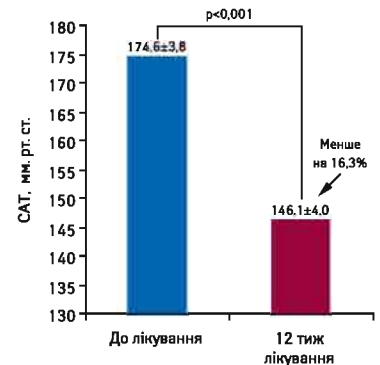
Середньодобовий рівень САТ на фоні лікування препаратом Амлостат®

Рис. 2.

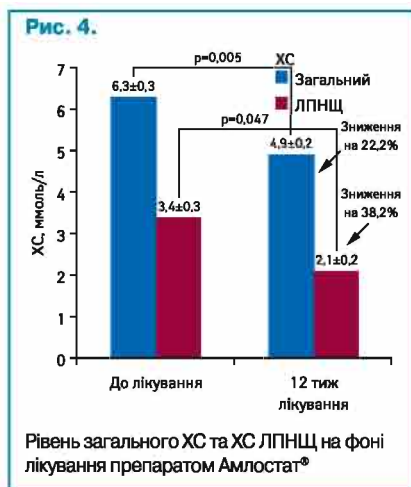


Середньодобовий рівень ДАТ на фоні лікування препаратом Амлостат®

Рис. 3.

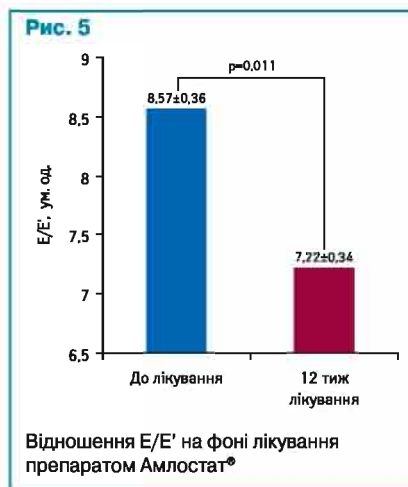


Максимальне зареєстроване впродовж доби значення САТ на фоні лікування препаратом Амлостат®



препарату 5 мг, яка, як відомо, за антигіпертензивною дією еквівалентна дозі 10 мг традиційного рацемічного амлодипіну. Очікувано ефективним у досягненні цільового рівня ХС (насамперед його «атерогенної» фракції — ХС ЛПНЦ) виявився аторвастатин, який застосовували переважно у дозі 20 мг.

Як підтвердження доцільності застосування обох зазначених засобів у вигляді фіксованої комбінації можна розглядати доволі високу прихильність пацієнтів до терапії: лише 2 (8%) з них достроково (із власних міркувань, за відсутності побічних явищ) припинили лікування, що є істотно кращим показником, ніж зазвичай при застосуванні  $\geq 2$  препаратів, що впливають на серцево-судинну систему, в окремих лікарських формах (Сіренко Ю.М., Міхеев К.В., 2010). Велими цікавим лишається питання щодо можливості реалізації широко обговорюваних плейотропних (безпосередньо не пов'язаних з антигіперліпідемічною дією) ефектів статинів у обстеженого контингенту хворих, зокрема щодо їх можливого впливу на функціональні характеристики гіпертрофованого міокарда. У цьому плані заслуговує на увагу потенційна здатність статинів, поряд із вазодилаторним ефектом, поліпшувати функцію ендотелію, сприяти розслабленню ЛШ за рахунок стимулювання синтезу ендотеліоцитами оксиду азоту, який поліпшує люзитропну функцію (активне розслаблення) ЛШ (Endres M., Laufs U., 2004; Napoli C. et al., 2004; Ramasubbu K. et al., 2008). Не можна виключити, що саме з подібними відносно швидкими ефектами статинотерапії пов'язане зниження у нашому дослідженні найбільш інформативного показника активної релаксації ЛШ — E/E'. Нормалізація відношення E/E' (7,2 ум. од. — при верхній межі норми 8,0 ум. од.) вбачається клінічно актуальною, якщо взяти до уваги дані ехокардіографічного субаналізу вищенаведеного дослідження ASCOT, в якому значно гірший прогноз виникнення серцево-судинних подій був поєднаний із вихідною величиною E/E' > 7,5 ум. од. (рис. 6).

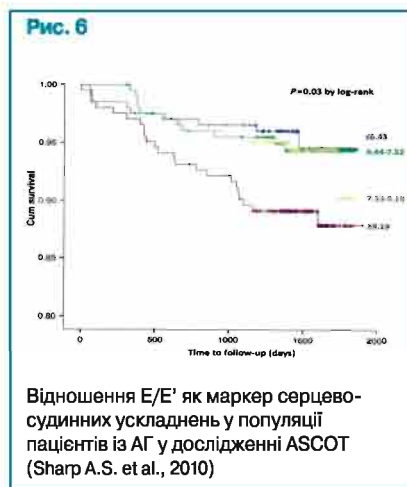


## Висновки

Результати нашого дослідження свідчать, що у пацієнтів із АГ легкого/середнього (1/2-го) ступеня з високим серцево-судинним ризиком тривале застосування фіксованої комбінації S(-)амлодипіну/аторвастатину (Амлостат®) виявляє високий антигіпертензивний та ліпідознижувальний ефект і характеризується хорошою переносимістю, що обґрунтовує доцільність її застосування у цієї категорії хворих.

## Список використаної літератури

- Робоча група з артеріальної гіпертензії Української Асоціації кардіологів** (2012) Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, 73 с.
- Свіщенко Є.П., Безродний В.Б.** (2012) Клінічна ефективність та переносимість S-амлодипіну у хворих кардіологічного профілю. Здоров'я України, тематичний номер (вересень), 62–64.
- Сіренко Ю.М., Міхеев К.В.** (2010) Прихильність до лікування як наріжний камінь сучасної терапії артеріальної гіпертензії. Артеріальна гіпертензія, 3: 59–69.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial** (2002) Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA, 288(23): 2998–3007.
- Bangalore S., Kamalakkannan G., Parker S., Messerli F.H.** (2007) Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am. J. Med., 120(8): 713–719.
- Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A. et al.** (2005) Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. Arch. Intern. Med., 165(10): 1147–1152.
- Endres M., Laufs U.** (2004) Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. Stroke, 35(11 Suppl. 1): 2708–2711.
- Granger B.B., Swedberg K., Ekman I. et al.; CHARM investigators** (2005) Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. Lancet, 366(9502): 2005–2011.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology** (2007) 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., 25(6): 1105–1187.

**Masie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al.; I-PRESERVE Investigators** (2008) Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N. Engl. J. Med., 359(23): 2456–2467.

**Napoli C., Sica V., de Nigris F. et al.** (2004) Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. Am. Heart J., 148(1): e5.

**O'Brien E., Asmar R., Beilin L. et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring** (2003) European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J. Hypertens., 21(5): 821–848.

**Pathak L., Hiremath, Kerkar P.G., Manade V.G.** (2004) Multicentric, clinical trial of S-Amlodipine 2.5 mg versus Amlodipine 5 mg in the treatment of mild to moderate hypertension—a randomized, double-blind clinical trial. J. Assoc. Physicians. India, 52: 197–202.

**Ramasubbu K., Estep J., White D.L. et al.** (2008) Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol., 51(4): 415–426.

**Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al.; ASCOT investigators** (2003) 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 randomised controlled trial. Lancet, 361(9364): 1149–1158.

**Sharp A.S., Tapp R.J., Thom S.A. et al.; ASCOT Investigators** (2010) Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. Eur. Heart J., 31(6): 747–752.

**Sokol M.C., McGuigan K.A., Verbrugge R.R., Epstein R.S.** (2005) Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Med. Care, 43(6): 521–530.

**Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al.** (2001) Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. J. Hypertens., 19(2): 303–309.

**Thacker H.P.** (2007) S-amlodipine — the 2007 clinical review. J. Indian Med. Assoc., 105(4): 180–182, 184, 186.

**World Health Organization** (2003) Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva, 194 p.