

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Глобальная васкулярная протекция у пациентов с артериальной гипертензией и гиперлипидемией

В настоящем обзоре обсуждаются потенциальные преимущества комбинации дигидропиридинового блокатора медленных кальциевых каналов амлодипина и ингибитора 3-гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы аторвастатина у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гиперлипидемией. Приводятся результаты основных рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эффективности, безопасности и переносимости комбинации амлодипина и аторвастатина у пациентов с артериальной гипертензией высокого кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиоваскулярный риск, гиперлипидемия, амлодипин, аторвастатин.

Введение

Гиперлипидемия рассматривается как одно из наиболее важных коморбидных состояний, оказывающих непосредственное влияние на величину глобального кардиоваскулярного риска (Geraci T.S., Geraci S.A., 2003; Delgado-Montero A., Zamora J.L., 2012; Prugger C. et al., 2012). Появление доказательств наличия прямой взаимосвязи между уровнем в плазме крови общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности с величиной общей и кардиоваскулярной смертности в популяции привело к появлению программ первичной и вторичной профилактики неблагоприятных клинических исходов, основанных на агрессивной гиполипидемической стратегии и адекватном контроле традиционных факторов риска (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, 2002; Alexander C.M. et al., 2003; Prugger C. et al., 2012). Среди последних важнейшее значение имеет артериальная гипертензия (АГ), которая вследствие широкого распространения в популяции, а также доказанного влияния на отдаленный прогноз и риск возникновения сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний существенно образом определяет уровень здоровья населения в целом (Shobanian A.V. et al., 2003). Однако несмотря на понимание важности этой проблемы и предпринимаемые усилия со стороны медицинского сообщества, приверженность пациентов к соблюдению клинических рекомендаций, направленных на снижение кардиоваскулярного риска, остается не столь высокой, как хотелось бы. В программах первичной профилактики она обычно не превышает 55–63% в первые 5 лет наблюдения, а затем медленно снижается (Hobbs F.D., Erhardt L., 2002; Kotseva K. et al., 2009a; 2009b). По данным регистров EUROASPIRE I, II, III и REACT (Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment), в развитых

странах уровень соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни и лечению верифицированных кардиоваскулярных заболеваний в программах вторичной профилактики среди пациентов высокого риска в целом несколько выше, хотя и не превышает 55–70% (Heidrich J. et al., 2005; Prugger C. et al., 2008; 2012). Тем не менее, по данным регистров EUROASPIRE I, II, III, число пациентов, сохранявших приверженность к длительному приему антигипертензивных препаратов возросло с 80,4% (1995–1996 гг.) до 88,6% (1999–2000 гг.) и 94,3% (2006–2007 гг.), гиполипидемических лекарственных средств — с 35,0% (1995–1996 гг.) до 67,4% (1999–2000 гг.) и 87,0% (2006–2007 гг.) (Prugger C. et al., 2012). Настоящий обзор посвящен обсуждению значения глобальной васкулярной протекции как основного инструмента превенции сердечно-сосудистых заболеваний и реверсии вероятности наступления неблагоприятных клинических исходов у пациентов с АГ в сочетании с гиперлипидемией.

Дефиниция глобальной васкулярной протекции у пациентов высокого кардиоваскулярного риска

В соответствии с действующими клиническими соглашениями, пациенты высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска требуют проведения так называемой глобальной васкулярной протекции с целью максимально возможного снижения риска возникновения кардио- и цереброваскулярных событий как в ближайшем будущем, так и в отдаленной перспективе (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., 2011). Это, в частности, означает, что для пациентов высокого и очень высокого риска, наряду с антигипертензивным лекарственным средством требуется применение гиполипидемического препарата (преимуще-

ственно статина), а в последнем случае — еще и ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой форме (AHA et al., 2006; Mancía G. et al., 2007; Qaseem A. et al., 2012). Последняя не рекомендована больным сахарным диабетом (СД) 2-го типа при отсутствии доказательств наличия асимптомного атеросклероза или ишемической болезни сердца (ИБС) (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., 2011; Perk J. et al., 2012).

В соответствии с Клиническим соглашением Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) и Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society — EAS) по лечению дислипидемий (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias), целевые уровни холестерина ЛПНП для пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска установлены как <2,5 и <1,8 ммоль/л соответственно (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., 2011). При этом всех пациентов с верифицированной семейной гиперхолестеринемией необходимо рассматривать как лиц с высоким кардиоваскулярным риском с назначением им соответствующего лечения (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., 2011).

Отметим, что интенсивность медикаментозного вмешательства напрямую зависит от исходной величины рассчитанного кардиоваскулярного риска (для Украины и многих стран Европы — по системе SCORE) и не всегда является атрибутом тяжести гиперлипидемии (табл. 1).

Таким образом, глобальная васкулярная протекция предполагает, что пациент с АГ может и должен получать гиполипидемические лекарственные средства не только исходя из наличия и тяжести гиперлипидемии, но и из рассчитанной величины кардиоваскулярного риска, соответствующей по шкале SCORE >5%–<10% или ≥10% при уровне холестерина ЛПНП >2,5 или >1,8 ммоль/л соответственно (European

Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., 2011; Perk J. et al., 2012).

В качестве гиполлипидемических интервенций, помимо модификации образа жизни, рекомендовано применение целого ряда лекарственных средств, среди которых лидирующее место занимают ингибиторы 3-гидроксиметилглутарил (ГМК)-КоА-редуктазы (статины) (табл. 2). Кроме того, последние могут быть рекомендованы всем пациентам с АГ высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска при наличии верифицированного атеросклероза или ≥ 3 из таких состояний, как: мужской пол, возраст старше 55 лет, курение, соотношение общего холестерина к холестерину ЛПВП > 6 ед., микроальбуминурия/протеинурия, гипертрофия левого желудочка, отягощенный семейный анамнез по ранней преждевременной ИБС, а также изменения на электрокардиограмме, расцененные как с высокой вероятностью ишемические (Qaseem A. et al., 2012).

Используя данные British Regional Heart Study и ряда метаанализов, J. Emberson и соавторы (2004) рассчитали эффективность стратегии превенции кардиоваскулярных событий, включая все фатальные случаи, основываясь на идентификации

индивидуальных и популяционных факторов высокого риска, в том числе уровня артериального давления (АД) и общего холестерина в плазме крови. Авторы уверены, что предлагаемые в настоящее время стратегии превенции кардиоваскулярных событий могут быть достаточно эффективными. Однако в то же время для получения наиболее существенного результата подобный подход должен быть применен как можно к большему количеству пациентов высокого риска в популяции. Агрессивное фармакологическое лечение с применением статинов, блокаторов β -адренорецепторов, блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) и ацетилсалициловой кислоты у лиц с 10-летним риском по шкале Framingham Risk $\geq 30\%$ (6% в популяции) могло бы снизить частоту возникновения больших кардиоваскулярных событий на $> 11\%$. В то же время у пациентов с меньшим риском ($\geq 20\%$) этот эффект может быть более значительным и составлять 34% за счет более высокой популяционной составляющей, поскольку их пропорция в общей популяции составляет 26%.

В целом J. Emberson и соавторы (2004) пришли к заключению, что 10% снижение уровня системного АД на фоне 10% снижения концентрации общего холестерина в плазме крови может способствовать 45% снижению общей величины кардиоваскулярного риска в популяционном аспекте. В этой связи глобальная васкулярная протекция, основанная на достижении адекватного контроля АД и уровня липидов в крови с помощью различных лекарственных средств является достаточно эффективной и, вероятно, экономически обусловленной (Cooper A. et al., 2008; National Clinical Guideline Centre (UK), 2011).

На сегодняшний день в лечении больных АГ высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска отдаются предпочтение блокаторам ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ, АРА) или БМКК как классам веществ с доказанной эффективностью и безопасностью (Yusuf S. et al., 2000; Fox K.M. et al., 2003; Braunwald E. et al., 2004; Poulter N.R. et al., 2005; Verdecchia P. et al., 2005; White C.M., Greene L., 2011; Redon J. et al., 2012). Однако предпочтительность выбора каждого из них является предметом дискуссии (Volpe M., 2012; Volpe M. et al., 2012).

Таблица 1 Современная стратегия кардиоваскулярной превенции (модифицировано по: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., 2011; Perk J. et al., 2012)

Величина глобального кардиоваскулярного риска по системе SCORE, %	Уровень холестерина ЛПНП, ммоль/л				
	<1,8	1,8–2,5	2,5–4,0	4,0–4,9	>4,9
<1	Гиполлипидемические интервенции не рекомендованы	Гиполлипидемические интервенции не рекомендованы	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни, при неконтролируемом уровне холестерина ЛПНП возможно применение лекарственных средств
≥ 1 –<5	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни, при неконтролируемом уровне холестерина ЛПНП возможно применение лекарственных средств	Модификация образа жизни, при неконтролируемом уровне холестерина ЛПНП возможно применение лекарственных средств	Модификация образа жизни, при неконтролируемом уровне холестерина ЛПНП возможно применение лекарственных средств
>5–<10, или высокий кардиоваскулярный риск	Модификация образа жизни, возможно применение лекарственных средств	Модификация образа жизни, возможно применение лекарственных средств	Модификация образа жизни и немедленное применение гиполлипидемических препаратов	Модификация образа жизни и немедленное применение гиполлипидемических препаратов	Модификация образа жизни и немедленное применение гиполлипидемических препаратов
≥ 10 , или очень высокий кардиоваскулярный риск	Модификация образа жизни, возможно применение лекарственных средств	Модификация образа жизни и немедленное применение гиполлипидемических препаратов	Модификация образа жизни и немедленное применение гиполлипидемических препаратов	Модификация образа жизни и немедленное применение гиполлипидемических препаратов	Модификация образа жизни и немедленное применение гиполлипидемических препаратов

Таблица 2 Рекомендации по фармакологическому лечению гиперлипидемии (модифицировано по: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., 2011; Perk J. et al., 2012)

Рекомендации	Класс доказательности	Уровень доказательности
	Применение статинов в максимальной рекомендованной или переносимой дозе для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП	I
При непереносимости статинов – применение секвестрантов желчных кислот или препаратов никотиновой кислоты	IIa	B
При непереносимости статинов возможно применение ингибиторов абсорбции холестерина как в монотерапии, так и в комбинации с секвестрантами желчных кислот или препаратами никотиновой кислоты	IIb	C
При отсутствии достижения целевого уровня холестерина ЛПНП после применения статинов в максимальных рекомендованных или переносимых дозах необходимо принять решение о комбинации статинов с ингибиторами абсорбции холестерина, секвестрантами желчных кислот или препаратами никотиновой кислоты	IIb	C
Препараты никотиновой кислоты наиболее эффективны для повышения уровня холестерина ЛПВП и рекомендованы в случаях, когда его снижение нежелательно	IIa	A
Статины и фибраты обладают эквивалентной эффективностью в отношении повышения уровня холестерина ЛПВП	IIb	B
Активность фибратов в отношении повышения уровня холестерина ЛПВП у пациентов с СД 2-го типа может быть ослаблена	IIb	B
Статины рекомендованы для снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с СД 2-го типа	I	A
При отсутствии контроля уровня триглицеридов применением комбинации статинов и фибратов можно рассмотреть дополнительное применение ω -3 ненасыщенных жирных кислот	IIb	B

Эффективность и безопасность комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином у пациентов высокого кардиоваскулярного риска

Установлено, что применение нефиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина способствует достижению более полного контроля АД и уровня холестерина ЛПНП в популяциях пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Аторвастатин в широком диапазоне доз 10–80 мг/сут способствовал снижению уровня холестерина ЛПНП <2,5 ммоль/л в большинстве случаев. При этом дополнительное применение амлодипина создавало преимущества в достижении целевого уровня АД у 96% пациентов по сравнению с 69% лиц, у которых аналогичный эффект достигнут при сочетании амлодипина и плацебо (Dorval J.F. et al., 2005). Эти сведения существенным образом повлияли на формирование мнения о целесообразности клинического применения фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина* в достаточно широком диапазоне доз (5/10, 5/20, 5/40, 5 мг/80 мг; 10/10, 10/20, 10/40, 10 мг/80 мг) у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска (Blank R. et al., 2005; Dorval J.F. et al., 2005). Уровень их безопасности при этом соответствовал желаемому. Благодаря этому наиболее авторитетными медицинскими агентствами фиксированная комбинация данных лекарственных средств зарегистрирована к применению при АГ высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, а также АГ при наличии коморбидных состояний (СД 2-го типа, гиперлипидемия, семейная гиперхолестеринемия) (Frishman W.H., Zuckerman A.L., 2004; Brock C.M., Pitcock J., 2005; Laustsen G., Wimmitt L., 2005).

С фармакодинамической точки зрения комбинация БМКК амлодипина и ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина выглядит весьма привлекательно, поскольку, воздействуя на различные молекулярные мишени, эти лекарственные средства опосредуют реализацию терапевтических эффектов, взаимно дополняющих друг друга (Martin-Ventura J.L. et al., 2006; Mason R.P., 2008; Curran M.P., 2010). Так, в экспериментальных и клинических условиях оба лекарственных средства продемонстрировали способность к реверсии дисфункции эндотелия и гипертрофии левого желудочка, ограничению прогрессирования атеросклероза, снижению жесткости сосудистой стенки, повышению продукции оксида азота за счет супрессии его деградации, а также антипролиферативный и антиоксидантный эффекты (Narumiya H. et al., 2004; Zhou M.S. et al., 2004;

Lecian D. et al., 2006; Tanaka N. et al., 2007; Zhang Z.J. et al., 2007; Ge C.J. et al., 2008; Nadaud S. et al., 2009). Кроме того, оба препарата оказывают синергичный ангиопоэтический эффект, снижая экспрессию генов провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6), молекул клеточной адгезии, а также продукцию некоторых адипоцитокинов и вазоконстрикторных пептидов, таких как адипонектин, ангиотензин II, эндотелин-1 (Motz W., 2004; Tanaka N. et al., 2007; Ge C.J. et al., 2008; Deanfield J.E. et al., 2010; Li M. et al., 2011). Это, в частности, по мнению некоторых исследователей, может лежать в основе потенцирования аторвастатином антигипертензивного эффекта амлодипина (Blank R. et al., 2007; Aalbers J., 2011; Oliver S. et al., 2011). Вероятно, последнее обстоятельство в некоторой мере способно оказывать благоприятное влияние на частоту достижения целевого уровня АД и косвенно повышать приверженность пациентов к терапии в целом, способствуя реверсии величины кардиоваскулярного риска (Patel B.V. et al., 2008; Chapman R.H. et al., 2009; Erdine S. et al., 2009; Aalbers J., 2010; Grimm R. et al., 2010; Hussein M.A. et al., 2010; Simons L.A. et al., 2011). Кроме того, существуют веские основания полагать, что статины способны не только оказывать самостоятельный антиишемический эффект, но и потенцировать аналогичную активность БМКК амлодипина (Deanfield J.E. et al., 2010). Важно, что отмеченный синергичный эффект в отношении снижения АД, реверсии васкулярного ремоделирования, а также выраженности низкоинтенсивной провоспалительной активации отмечен даже у пациентов с первичной гиперхолестеринемией без верифицированного асимптомного атеросклероза и отягощенного семейного анамнеза по преждевременной ИБС (Ge C.J. et al., 2008).

Отметим, что в когорте пациентов с первичной гиперхолестеринемией, получавших фиксированную комбинацию амлодипина и аторвастатина, зарегистрировано не только существенное снижение циркулирующего уровня высокочувствительного СРБ, но и устойчивый гипоурикемический эффект (Ge C.J. et al., 2008). Однако клиническое и прогностическое значение последнего не вполне ясно и требует более детального изучения и объяснения.

В когортах больных СД 2-го типа и абдоминальным ожирением с уровнем общего холестерина <5,2 ммоль/л комбинация амлодипина и аторвастатина также оказалась весьма эффективной в отношении реверсии АГ, снижения уровня циркулирующего СРБ, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α. Отмечено существенное улучшение чувствительности тканей к инсулину, оцененное по величине индекса НОМА, пропорционально снижению плазменного уровня провоспалительных цитокинов, в основном фактора некроза опухоли-α (Fogari R. et al., 2004; 2006).

Клиническое значение васкулярной протекции, осуществляемой при примене-

нии комбинации амлодипина и аторвастатина, оценено в достаточно крупных рандомизированных клинических испытаниях (PKI) (Martin-Ventura J.L. et al., 2006; Feldman R.D. et al., 2012). Первоначально в PKI REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study) и PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) подтвержден синергичный эффект амлодипина и аторвастатина в отношении ограничения прогрессирования атеросклеротического поражения артерий, что способствовало снижению потребности в проведении реваскуляризационных вмешательств и частоты возникновения нестабильной стенокардии (Pitt B. et al., 2000). Кроме того, в гипоплипидемической ветви PKI ASCOT (lipid-lowering arm — LLA) аторвастатин, применяемый у пациентов с АГ (n=10 305) в сочетании с мягкой и умеренной гиперлипидемией (уровень общего холестерина <6,5 ммоль/л), способствовал снижению относительного риска (ОР) возникновения первичной конечной точки (нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и фатальной ИБС) на 36% (ОР 0,64; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,83; p=0,0005), уменьшению общего количества кардиоваскулярных событий на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69–0,90; p=0,0005), мозгового инсульта — на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,56–0,96; p=0,024) независимо от режима антигипертензивной терапии. Вместе с тем именно в группе пациентов, получавших амлодипин, применение аторвастатина приводило к редукции риска новых случаев ИБС на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,32–0,69; p<0,0001), что достоверно выше, чем в группе ателолола (16%) (ОР 0,84; 95% ДИ 0,60–1,17; p=0,025 для показателя гетерогенности) (Dahlöf B. et al., 2005). Отметим, что спустя 3,3 года после начала PKI ASCOT-LLA успешно завершено преждевременно по решению Комитета экспертов по этике, признавшего представленные доказательства преимуществ комбинированной терапии на основе амлодипина по сравнению с терапией на основе ателолола существенными для медицинского сообщества (Sever P.S. et al., 2009b). Представляют интерес результаты пролонгированного наблюдения пациентов, участвовавших в PKI ASCOT-LLA, на протяжении 2,2 года до общего периода от момента начала исследования 5,5 года (Sever P.S. et al., 2009a). Отмечено, что аторвастатин может оказывать совершенно различные эффекты в отношении профилактики кардиоваскулярных исходов, зависящие от вида проводимой антигипертензивной терапии. Так, в группе больных, получавших амлодипин, применение аторвастатина привело к снижению частоты регистрации смерти от ИБС, а также случаев нефатального ИМ на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ 0,40–0,72; p<0,0001), мозгового инсульта на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,46–0,87; p=0,004), а также к уменьшению общего количества кардиоваскулярных событий и реваскуляризационных процедур на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,63–0,86; p<0,0001). В группе пациентов, получавших ателолол,

*Пример фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина — препарат Дуплекор® («Рихтер Гедеон», Венгрия/Румыния), представленный в дозе в 5/10; 5/20; 10/10 и 10/20 мг.

аторвастатин оказался не столь эффективным, хотя и способствовал снижению частоты регистрации смерти от ИБС и случаев нефатального ИМ на 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,57–0,97; $p=0,03$), мозгового инсульта — на 10% (ОР 0,90; 95% ДИ 0,69–1,18; $p=0,43$), а также уменьшению общего количества сердечно-сосудистых событий и реваскуляризационных процедур на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,76–1,0; $p=0,05$). Таким образом, независимо от продолжительности наблюдения антигипертензивная терапия на основе амлодипина оказывает синергичное аторвастатину влияние на выживаемость и отдаленный прогноз (Sever P.S. et al., 2009b).

В последующем в РКИ AVALON продемонстрирована возможность существенной реверсии величины 10-летнего риска возникновения ИБС, оцененного с помощью шкалы Framingham Coronary Heart Disease Risk с 15,1 до 6,9% к концу 28-недельной терапии с применением комбинации амлодипина и аторвастатина (Messeri F.H. et al., 2006). Отметим, что стратегия лечения на основе амлодипина оказалась эффективной независимо от инициальной величины сердечно-сосудистого риска по шкале Framingham Coronary Heart Disease Risk, любых сочетаний традиционных факторов риска в количестве >3 , включая СД 2-го типа и абдоминальное ожирение (Zamorano J. et al., 2010; Kim J.H. et al., 2012; Hradec J. et al., 2013). Более того, в когорте 169 пациентов с метаболическим синдромом и СД 2-го типа применение фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина позволило в 60% случаев достичь адекватного уровня АД и холестерина ЛПНП, тогда как раздельное их применение в тех же дозах не ассоциировалось с таковым (Ferdinand K.C. et al., 2009). Таким образом, применение фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина у пациентов с АГ позволяло достичь ряда преимуществ, имеющих серьезное клиническое значение (Vogel R.A., 2006).

В ретроспективном исследовании J.M. Neutel и соавторов (2010) у больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска снижение ОР возникновения ИБС было выше у лиц, получавших фиксированную комбинацию амлодипина и аторвастатина, по сравнению с применением нефиксированной комбинации этих лекарственных средств (24,5 и 18,4% соответственно; $p=0,01$) и монотерапией амлодипином (14,4%; $p<0,01$). При этом достижение адекватного контроля уровня офисного АД и снижение уровня холестерина ЛПНП $<2,5$ ммоль/л отмечено в 50,2% случаев в группе фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина, в 37,5% — в группе нефиксированной комбинации и в 31,7% — при монотерапии амлодипином.

В РКИ R.H. Chapman и соавторов (2010) установлено, что 56,5% из 1537 пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, получавших фиксированную комбинацию амлодипина и аторвастатина, сохранили приверженность к терапии спустя 6 мес лечения, и лишь 21,4% пациентов из общей

когорты, насчитывающей 17 910 лиц, продолжали прием нефиксированной комбинации этих лекарственных средств ($p<0,001$). Регрессионный анализ показал, что применение фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина ассоциировано с более чем 4-кратным повышением приверженности к лечению (ОР 4,7; $p<0,001$), нежели применение нефиксированной комбинации. Используя пропорциональную модель Кокса, авторы установили, что подобное повышение приверженности к лечению ассоциировано с достоверным снижением риска возникновения любых сердечно-сосудистых событий (ОР 0,77; $p=0,003$).

В целом высокая эффективность фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина ассоциирована с более высокой переносимостью и приводит к существенно меньшему количеству нежелательных эффектов, чем сочетанное применение двух препаратов у пациентов различного возраста, расовой и гендерной принадлежности (Flack J.M. et al., 2008; McKeage K., Siddiqui M.A., 2008; Aslam F. et al., 2009). Проведенные впоследствии многоцентровые международные РКИ JEWEL I и II, специально посвященные этому вопросу, и ряд менее крупных исследований в полной мере подтвердили полученные ранее данные (Hobbs F.D., 2007; Flack J.M. et al., 2008; Erdine S. et al., 2009; Hobbs F.D. et al., 2009; Delgado-Montero A., Zamorano J.L., 2012).

Заключение

В заключение отметим, что стратегия превенции сердечно-сосудистых событий, основанная на применении фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина у пациентов с АГ, отличается доказанной эффективностью как в отношении клинических исходов, так и урогатных конечных точек при приемлемом уровне безопасности, что позволяет рассматривать ее как одну из наиболее оптимальных стратегий, направленных на реализацию васкулярной превенции у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Список использованной литературы

Aalbers J. (2010) Amlodipine + atorvastatin single pill is the most effective choice for primary prevention. *Cardiovasc. J. Afr.*, 21(4): 243.

Aalbers J. (2011) Simultaneous treatment of blood pressure and cholesterol beats the 'SILO' approach in lowering cardiovascular risk: results of the CRUCIAL study. *Cardiovasc. J. Afr.*, 22(2): 101.

AHA; ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute, Smith S.C. Jr., Allen J., Blair S.N. et al. (2006) AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 47(10): 2130–2139.

Alexander C.M., Landsman P.B., Teutsch S.M., Haffner S.M.; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP) (2003) NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III par-

ticipants age 50 years and older. *Diabetes*, 52(5): 1210–1214.

Aslam F., Haque A., Lee V., Foody J. (2009) Patient adherence and preference considerations in managing cardiovascular risk: focus on single pill and amlodipine/atorvastatin fixed combination. *Patient Prefer Adherence*, 3: 61–66.

Blank R., Hobbs F.D., Zamorano J., Giererd X. (2007) A single-pill combination of amlodipine besylate and atorvastatin calcium (update). *Drugs Today (Barc)*, 43(3): 157–177.

Blank R., LaSalle J., Reeves R. et al. (2005) Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study). *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 7(5): 264–273.

Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al.; PEACE Trial Investigators (2004) Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 351(20): 2058–2068.

Brock C.M., Pitcock J. (2005) A closer look at Caduet. The new generation of combination treatment. *Adv. Nurse Pract.*, 13(1): 31–33. Chapman R.H., Pelletier E.M., Smith P.J., Roberts C.S. (2009) Can adherence to antihypertensive therapy be used to promote adherence to statin therapy? *Patient Prefer Adherence*, 3: 265–275.

Chapman R.H., Yeaw J., Roberts C.S. (2010) Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. *BMC Cardiovasc Disord.*, 10: 29.

Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. (2003) Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National Heart, Lung, and Blood Institute. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42: 1206–1252.

Cooper A., O'Flynn N.; Guideline Development Group (2008) Risk assessment and lipid modification for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of NICE guidance. *BMJ*, 336(7655): 1246–1248.

Curran M.P. (2010) Amlodipine/Atorvastatin: a review of its use in the treatment of hypertension and dyslipidaemia and the prevention of cardiovascular disease. *Drugs*, 70(2): 191–213.

Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators (2005) 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*, 366(9489): 895–906.

Deanfield J.E., Sellier P., Thaulow E. et al. (2010) Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? *Eur. Heart J.*, 31(21): 2650–2659.

Delgado-Montero A., Zamorano J.L. (2012) Atorvastatin calcium plus amlodipine for the treatment of hypertension. *Expert Opin. Pharmacother.*, 13(18): 2673–2685.

Dorval J.F., Anderson T., Buithieu J. et al. (2005) Reaching recommended lipid and blood pressure targets with amlodipine/atorvastatin combination in patients with coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 95(2): 249–253.

Emberson J., Whincup P., Morris R. et al. (2004) Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur. Heart J.*, 25(6): 484–491.

Erdine S., Ro Y.M., Tse H.F. et al. (2009) Gemini-AALA Investigators. Single-pill amlodipine/atorvastatin helps patients of diverse ethnicity attain recommended goals for blood pressure and lipids (the Gemini-AALA study). *J. Hum. Hypertens.*, 23(3): 196–210.

Erdine S., Ro Y.M., Tse H.F. et al.; Gemini-AALA Investigators (2009) Single-pill amlodipine/atorvastatin helps patients of diverse ethnicity attain recommended goals for blood pressure and lipids

(the Gemini-AALA study). *J. Hum. Hypertens.*, 23(3): 196–210.

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.*, 32(14): 1769–1818.

Feldman R.D., Flack J., Howes L. et al. (2012) GEMINI US, GEMINI AALA, JEWEL 1 and 2 and CAPABLE investigators. Impact of age and gender on blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol reduction: results of a pooled analysis. *Curr. Med. Res. Opin.*, 28(9): 1421–1433.

Ferdinand K.C., Flack J.M., Saunders E. et al. (2009) 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)*, 11(10): 585–593.

Flack J.M., Victor R., Watson K. et al. (2008) Improved attainment of blood pressure and cholesterol goals using single-pill amlodipine/atorvastatin in African Americans: the CAPABLE trial. *Mayo Clin. Proc.*, 83(1): 35–45.

Fogari R., Derosa G., Lazzari P. et al. (2004) Effect of amlodipine-atorvastatin combination on fibrinolysis in hypertensive hypercholesterolemic patients with insulin resistance. *Am. J. Hypertens.*, 17(9): 823–827.

Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al. (2006) Effects of amlodipine-atorvastatin combination on inflammation markers and insulin sensitivity in normocholesterolemic obese hypertensive patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 62(10): 817–822.

Fox K.M.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators (2003) Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 362(9386): 782–788.

Frishman W.H., Zuckerman A.L. (2004) Amlodipine/atorvastatin: the first cross risk factor poly-pill for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2(5): 675–681.

Ge C.J., Lu S.Z., Chen Y.D. et al. (2008) Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin on blood pressure, left ventricular remodeling, and C-reactive protein in hypertensive patients with primary hypercholesterolemia. *Heart Vessels*, 23(2): 91–95.

Geraci T.S., Geraci S.A. (2003) What ALLHAT tells us about treating high-risk patients with hypertension and hyperlipidemia. *J. Cardiovasc. Nurs.*, 18(5): 389–395.

Grimm R., Malik M., Yunis C. et al. (2010) TOGETHER Investigators. Simultaneous treatment to attain blood pressure and lipid goals and reduced CV risk burden using amlodipine/atorvastatin single-pill therapy in treated hypertensive participants in a randomized controlled trial. *Vasc. Health Risk Manag.*, 6: 261–271.

Heidrich J., Behrens T., Raspe F., Keil U. (2005) Knowledge and perception of guidelines and secondary prevention of coronary heart disease among general practitioners and internists. Results from a physician survey in Germany. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 12(6): 521–529.

Hobbs F.D. (2007) Can combining different risk interventions into a single formulation contribute to improved cardiovascular disease risk reduction? The single pill of amlodipine/atorvastatin. *Vasc. Health Risk Manag.*, 3(5): 711–719.

Hobbs F.D., Erhardt L. (2002) Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam. Pract.* 19: 596–604.

Hobbs F.D., Gensini G., Mancini J.G.B. et al.; JEWEL Study Group (2009) 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.*, 16(4): 472–480.

Hradec J., Zamorano J., Sutradhar S. (2013) Post hoc analysis of the cluster randomized usual care versus Caduet Investigation Assessing Long-term Risk (CRUCIAL) trial. *Curr. Med. Res. Opin.*, Mar. 7 [Epub ahead of print].

Hussein M.A., Chapman R.H., Benner J.S. et al. (2010) Does a single-pill antihypertensive/lipid-lowering regimen improve adherence in US managed care enrollees? A non-randomized, observational, retrospective study. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 10(3): 193–202.

Kim J.H., Zamorano J., Erdine S. et al.; CRUCIAL Investigators (2012) Proactive cardiovascular risk management versus usual care in patients with and without diabetes mellitus: CRUCIAL trial sub-analysis. *Postgrad Med.*, 124(4): 41–53.

Kotseva K., Wood D., De Backer G. et al.; EUROASPIRE Study Group (2009a) Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*, 373: 929–940.

Kotseva K., Wood D., De Backer G. et al.; EUROASPIRE Study Group (2009b) EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 16: 121–137.

Laustsen G., Wimmert L. (2005) 2004 drug approval highlights: FDA update. *Nurse Pract.*, 30(2): 14–29.

Lecian D., Demova H., Lodererova A. et al. (2006) Renal effects of HMG-CoA reductase inhibition in a rat model of chronic inhibition of nitric oxide synthesis. *Kidney Blood Press Res.*, 29(3): 135–143.

Li M., Xu A., Lam K.S. et al. (2011) Impact of combination therapy with amlodipine and atorvastatin on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with coronary artery disease: combination therapy and adiponectin. *Postgrad. Med.*, 123(6): 66–71.

Mancia G., de Backer G., Cifkova R. et al. (2007) Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society of Hypertension (ESH). *J. Hypertens.*, 25: 1105–1187.

Martín-Ventura J.L., Tuñón J., Duran M.C. et al. (2006) Vascular protection of dual therapy (atorvastatin-amlodipine) in hypertensive patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 17(12 Suppl 3): S189–S193.

Mason R.P. (2008) Scientific rationale for combination of a calcium channel antagonist and an HMG-CoA reductase inhibitor: a new approach to risk factor management. *Drugs*, 68(7): 885–900.

McKeage K., Siddiqui M.A. (2008) Amlodipine/atorvastatin fixed-dose combination: a review of its use in the prevention of cardiovascular disease and in the treatment of hypertension and dyslipidemia. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 8(1): 51–67.

Messerli F.H., Bakris G.L., Ferrera D. et al.; AVALON Investigators (2006) Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 8(8): 571–581.

Motz W. (2004) High blood pressure and coronary heart disease. Are there new therapeutic options? *Herz*, 29(3): 255–265.

Nadaud S., Dupuis M., Brocheriou I. et al. (2009) Counter-regulation by atorvastatin of gene modulations induced by L-NAME hypertension is associated with vascular protection. *Vascul Pharmacol.* 51(4): 253–261.

Narumiya H., Sasaki S., Kuwahara N. et al. (2004) HMG-CoA reductase inhibitors up-regulate

anti-aging klotho mRNA via RhoA inactivation in IMCD3 cells. *Cardiovasc. Res.*, 64(2): 331–336.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002) 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) final report. *Circulation*, 106: 3143–3421.

National Clinical Guideline Centre (UK) (2011) Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34. Royal College of Physicians (UK), London, 325 p.

Neutel J.M., Eaddy M., Lunacek O.E. et al. (2010) Predicted coronary heart disease risk reduction and dual blood pressure/cholesterol goal attainment in patients with hypertension treated in real-world clinical practice. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 12(6): 396–406.

Oliver S., Jones J., Leonard D. et al. (2011) Improving adherence with amlodipine/atorvastatin therapy: IMPACT study. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 13(8): 598–604.

Patel B.V., Leslie R.S., Thiebaud P. et al. (2008) Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen. *Vasc. Health Risk Manag.*, 4(3): 673–81.

Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.*, 33(13): 1635–1701.

Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. (2000) Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*, 102(13): 1503–1510.

Poulter N.R., Wedel H., Dahlof B. et al. (2005) Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*; 366(9489): 907–913.

Prugger C., Heidrich J., Wellmann J. et al. (2012) Trends in cardiovascular risk factors among patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE I, II, and III surveys in the Münster region. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 109(17): 303–310.

Prugger C., Wellmann J., Heidrich J. et al. (2008) Cardiovascular risk factors and mortality in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Epidemiol.*, 23(11): 731–737.

Qaseem A., Fihn S.D., Dallas P. et al.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians (2012) Management of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. *Ann. Intern. Med.*, 157(10): 735–743.

Redon J., Mancia G., Sleight P. et al. (2012) Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *ONTARGET Investigators. J. Am. Coll. Cardiol.*, 59(1): 74–83.

Sever P.S., Poulter N.R., Dahlof B., Wedel H.; ASCOT Investigators (2009a) Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J. Hypertens.*, 27(5): 947–954.

Sever P.S., Poulter N.R., Matorantona-kis S. et al.; ASCOT Investigators (2009b) Coro-

nary heart disease benefits from blood pressure and lipid-lowering. *Int. J. Cardiol.*, 135(2): 218–222.

Simons L.A., Ortiz M., Calcino G. (2011) Persistence with a single pill versus two pills of amlodipine and atorvastatin: the Australian experience, 2006–2010. *Med. J. Aust.*, 195(3): 134–137.

Tanaka N., Katayama Y., Katsumata T. et al. (2007) Effects of long-term administration of HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, on stroke events and local cerebral blood flow in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.*, 1169: 125–132.

Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. (2005) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension*, 46(2): 386–392.

Vogel R.A. (2006) Optimal vascular protection: A case for combination antihypertensive therapy. *Rev. Cardiol.*, 9(1): 35–41.

Volpe M. (2012) Should all patients at high cardiovascular risk receive renin-angiotensin system blockers? *QJM.*, 105(1): 11–27.

Volpe M., Danser A.H., Menard J. et al. (2012) Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system: is there room for dual blockade in the cardio-renal continuum? *J. Hypertens.*, 30(4): 647–654.

White C.M., Greene L. (2011) Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers added to standard medical therapy for treating stable ischemic heart disease. *J. Manag. Care Pharm.*, 17(5 Suppl.): S1–S15.

Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 342(3): 145–153.

Zamorano J., Erdine S., Lopez A.P. et al.; CRUCIAL Investigators (2010) Design and rationale of a real-life study to compare treatment strategies for cardiovascular risk factors: the CRUCIAL study. *Postgrad. Med.*, 122(2): 7–15.

Zhang Z.J., Hu S.J., Sun J. (2007) Effects of atorvastatin on endothelium protection in spontaneously hypertensive rats. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.*, 36(4): 355–359.

Zhou M.S., Jaimes E.A., Raji L. (2004) Atorvastatin prevents end-organ injury in salt-sensitive hypertension: role of eNOS and oxidant stress. *Hypertension*, 44(2): 186–190.

Глобальна васкулярна протекція у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

О.Є. Березін

Резюме. В огляді, що наводиться, обговорюються потенційні комбінації переваги дигідропіридинового блокатора повільних кальцієвих каналів амлодипіну та інгібітора 3-гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази аторвастатину у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та гіперліпідемією. Наведено результати основних рандомізованих клінічних досліджень, присвячених оцінці ефективності, безпеки та переносимості комбінації амлодипіну й аторвастатину у пацієнтів з артеріальною гіпертензією високого кардіоваскулярного ризику.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, кардіоваскулярний ризик, гіперліпідемія, амлодипін, аторвастатин.

Global vascular protection in patients with arterial hypertension

A.E. Berezin

Summary. The potential advantages of the combination therapy with dihydropyridine derivative of calcium channel blockers amlodipine and 3-hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor atorvastatin in patients with arterial hypertension and hyperlipidaemia are represented in the review. Some data of basic randomized controlled clinical studies that dedicates an evaluation of efficacy, safety and tolerability of amlodipine and atorvastatin combination in high risk patients with arterial hypertension are provided.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk, hyperlipidaemia, amlodipine, atorvastatin.

Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич
69121, Запорожье, а/я 6323
Запорожский государственный
медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 2

Получено 08.04.2013

Реферативна інформація

Антидепрессанты повышают риск переломов бедренной кости

Как известно, риск переломов бедренной кости повышается с возрастом, что связано с возрастным снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и падениями. В то же время, согласно результатам недавно проведенных исследований, антидепрессанты могут оказывать влияние как на МПКТ, так и на риск падений.

В настоящее время антидепрессанты назначают 10–25% женщин и 5–20% мужчин в возрасте ≥ 60 лет. Наиболее распространенными антидепрессантами в данной возрастной группе являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в связи с тем, что они обладают меньшим количеством седативных, антихолинергичных и кардиоваскулярных побочных эффектов по сравнению с трициклическими антидепрессантами (ТЦА). Однако, по данным нового исследования, результаты которого опубликованы в журнале «Age and Ageing», прием первых ассоциирован с наибольшим среди антидепрессантов повышением риска переломов. В данной работе исследуемая выборка состояла из 906 422 лиц (средний возраст — 72,8 года), которые находились под наблюдением с медианой в 5,2 года. Из всей выборки 17% обследуемых получили одно или более назначений антидепрессантов. Как и ожидалось, наиболее часто назначали СИОЗС.

На протяжении периода наблюдения перелом бедренной кости зарегистрирован у 39 938 индивидов, преимущественно (72%) женщин. Для оценки влияния антидепрессантов на риск переломов проводили сравнение количества случаев переломов в пересчете на человеко-дни с применением и без применения этих препаратов с расчетом стандартизованного отношения инцидентов (СОИ) (standardised incidence ratios). СОИ > 1 свидетельствовало о повышении риска возникновения переломов, связанного с приемом антидепрессантов.

Согласно результатам, риск переломов бедренной кости существенно повышался при применении антидепрессантов (СОИ 1,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,7–1,8).

В наибольшей степени риск повышался при приеме препаратов группы СИОЗС (СОИ 1,8; 95% ДИ 1,7–1,8). Этот же показатель для ТЦА и других антидепрессантов составил 1,4 (95% ДИ 1,3–1,5) и 1,6 (95% ДИ 1,5–1,7) соответственно.

Риск переломов был выше у препаратов с высокими или промежуточными серотонинергическими свойствами (СОИ 1,7; 95% ДИ 1,7–1,8), чем с низкими или не обладающими этими свойствами (СОИ 1,2; 95% ДИ 1,1–1,5).

Во всех подгруппах СОИ повышалось с увеличением количества человеко-дней применения антидепрессантов.

Риск переломов был выше при недавно иницированной терапии любыми антидепрессантами (СОИ 2,0; 95% ДИ 1,5–2,4) и СИОЗС (СОИ 2,7; 95% ДИ 2,1–3,4), чем на протяжении всего приема.

Процент переломов, привязанных к приему любого антидепрессанта, составил 4,7%, с наибольшим (3,6%) вкладом в этот показатель СИОЗС.

Таким образом, в данной работе ученые предоставили дополнительные доказательства повышения риска переломов при применении антидепрессантов, особенно СИОЗС и других препаратов с выраженными серотонинергическими свойствами (венлафаксин или миртазапин). При этом наибольшему риску подвергались лица, недавно начавшие прием антидепрессанта.

Такой эффект, по всей видимости, связан со снижением МПКТ при их приеме. Это, предположительно, достигается путем воздействия на рецепторы 5-гидрокситриптамина (5-НТ) и 5-НТ транспортеры, расположенные на остеобластах и остеоцитах. Кроме того, существуют данные о связи приема антидепрессантов с увеличением количества падений вследствие гипонатриемии и гемодинамического дисбаланса, а также с нарушением костной микроархитектоники.

Bakken M.S., Engeland A., Engesater L.B. et al. (2013) Increased risk of hip fracture among older people using antidepressant drugs: data from the Norwegian Prescription Database and the Norwegian. *Age and Aging*, 42(4): 514–520.

Виталий Безшейко