

Эффективность комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии у больных высокого сердечно-сосудистого риска

Авторы: Колесник Т.В., д.м.н., профессор,
Егоров К.Ю., к.м.н., доцент

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Рубрики: Кардиология

Резюме

Основные медико-социальные проблемы в Украине связаны с ростом заболеваемости и распространенности атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС); значительной первичной инвалидизацией; высокой смертностью в работоспособном возрасте; уменьшением продолжительности жизни населения [1]. По данным ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», среди взрослого населения Украины заболеваниями сердечно-сосудистой системы в 2016 г. страдали 22 303 564 лица (52,4 % от общего населения), из них 8 177 511 лиц (36,7 %) трудоспособного возраста. В структуре распространенности и заболеваемости самый высокий процент работоспособных от всех взрослых больных с сердечно-сосудистой патологией установлен при АГ — 43,9 и 56,1 %. При ИБС это соотношение составляло 27,8 и 42,6 %, цереброваскулярной патологии — 23,8 и 35,7 %, нарушениях ритма сердца — 31,1 и 38,9 % [1].



Артериальная гипертензия — важнейшая медицинская и социальная проблема современности. Пристальное внимание к АГ обусловлено тем, что, с одной стороны, сама гипертензия — это значимый и независимый фактор риска (ФР) развития других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), с другой — отмечается высокий риск развития инвалидизирующих осложнений и смертности у больных АГ даже при первой степени повышения артериального давления (АД). С учетом еще и высокой распространенности АГ во всем мире становится понятным, почему проблема лечения АГ не является сугубо кардиологической и приобретает междисциплинарный характер.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Национальным рекомендациям по профилактике и лечению АГ, главной целью лечения пациентов с повышенным АД вот уже на протяжении 15 лет является достижение максимального снижения долгосрочного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Заветная цель может быть достигнута при соблюдении одновременно нескольких условий: снижения и сохранения цифр АД в диапазоне целевого уровня, реверсии изменений со стороны органов-мишеней, эффективного контроля ассоциированных клинических состояний и всех установленных обратимых факторов риска.

По результатам широкомасштабного изучения сердечно-сосудистого риска (ССР) в городской популяции Украины (г. Днепр), согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) выявлены факторы ССР [2], которые можно объединить в три основные группы по степени распространенности среди взрослого населения. Первую, наиболее распространенную группу факторов риска, представленную в популяции в ~ 70 % случаев, составили в порядке убывания: абдоминальное ожирение (АО) по критериям ESC (2012), избыточная масса тела и ожирение по определению индекса массы тела, гиперхолестеринемия и повышение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Вторую по распространенности группу ФР (~ 40–46 % популяции) составили в порядке убывания: АО (по критериям АТР-III, 2001), АГ, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность по индексу НОМА. Третью группу ФР (≤ 30 % в популяции) в порядке убывания — гипертриглицеридемия, нарушенная толерантность к глюкозе, курение, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), гиперурикемия и сахарный диабет (СД). В соответствии с результатами стратификации всех респондентов по шкалам SCORE установлена распространенность когорты очень высокого риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у 30 % взрослого населения [2].

Согласно рекомендациям ESC European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice (2016), к категории **очень высокого ССР** относятся пациенты, имеющие любое из нижеперечисленных состояний [3]:

► документированные ССЗ или однозначные данные визуализационных методов исследования;

- ▶ документированные клинически ССЗ: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация, другая артериальная реваскуляризация, инсульт или транзиторная ишемическая атака, аневризма аорты, болезни периферических артерий;
- ▶ однозначно документированные по данным визуализационных методов исследования ССЗ: гемодинамически значимые бляшки по данным коронарной ангиографии или каротидного ультразвукового исследования (УЗИ).

В данную категорию не входят некоторые инструментальные признаки атеросклероза в состоянии формирования (–например, утолщение комплекса интима-медиа по данным УЗИ брахиоцефальных артерий);

- ▶ СД с поражением органов-мишеней (протеинурия) или при наличии хотя бы одного большого фактора риска (курение, выраженная дислипидемия или АГ);
- ▶ выраженная хроническая болезнь почек (ХБП) (скорость клубочковой фильтрации (GFR) < 30 мл/мин/1,73 м²);
- ▶ SCORE ≥ 10 %.

К категории высокого ССР относятся пациенты, имеющие:

- ▶ очень выраженное повышение хотя бы одного фактора риска, особенно общего холестерина > 8 ммоль/л (> 310 мг/дл) (например, наследственная гиперхолестеринемия) или АД ≥ 180/110 мм рт. ст.;
- ▶ остальные пациенты с СД (кроме молодых с СД 1-го типа), не имеющие больших факторов риска;
- ▶ умеренная ХБП (GFR 30–59 мл/мин/1,73 м²);
- ▶ SCORE ≥ 5 и < 10 %.

К умеренному ССР относятся пациенты, имеющие SCORE ≥ 1 и < 5 % на протяжении 10 лет. Большинство пациентов средних лет принадлежит к этой категории. **К низкому риску** относится наличие SCORE < 1 %.

В данных рекомендациях сердечно-сосудистая профилактика определена как скоординированная совокупность действий, проводимых на популяционном или индивидуальном уровне, целью которых является элиминация или минимизация неблагоприятного влияния сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и обусловленной ими нетрудоспособности [3, 4]. Сроки начала и интенсивность мероприятий сердечно-сосудистой профилактики определяются с учетом вычисленного с помощью SCORE риска. В Европе у пациентов низкого риска использование медикаментозной терапии в качестве первичной профилактики считается нецелесообразным, в этом случае рекомендуется следование здоровому стилю жизни. В то же время у пациентов высокого и очень высокого риска наряду с интенсивным изменением стиля жизни показано раннее назначение медикаментозного лечения при АГ и дислипидемии, поскольку эти состояния являются основными модифицируемыми факторами риска на популяционном уровне [5]. Уменьшение уровня общего холестерина (ОХ) с помощью статинов [6, 7] и улучшение контроля АД, кроме влияния на общий сердечно-сосудистый риск в популяции, имеют также существенный экономический эффект у лиц из группы высокого сердечно-сосудистого риска [8]. Однако по-прежнему проблема состоит в том, что значительная часть пациентов, получающих гиполипидемическую и антигипертензивную терапию, не достигает рекомендованных целевых уровней [9, 10].

Для эффективного контроля уровня АД принципиально важен индивидуальный выбор препарата или, что необходимо в большинстве случаев, комбинации лекарственных средств. На сегодняшний день комбинированная антигипертензивная терапия позволяет не только более эффективно контролировать уровень АД, но и имеет целый ряд существенно важных преимуществ [11, 12]. В частности, уменьшаются нежелательные побочные эффекты, повышается приверженность пациентов к лечению, что в конечном счете позволяет более эффективно предупреждать ССО у больных с повышенным уровнем АД.

Среди комбинаций антигипертензивных препаратов наилучший эффект достигается при одновременном назначении препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты кальция (АК).

За более чем 40 лет своего существования ИАПФ стали одним из основных средств лечения и профилактики самых распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек: АГ, инфаркта миокарда, диабетической нефропатии, хронической сердечной недостаточности. Главное качество, которое ставит ИАПФ в разряд уникальных лекарственных средств, — это способность снижать смертность и продлевать жизнь пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доказательная база проведенных исследований свидетельствует о том, что благотворное влияние ИАПФ оказывают на все точки сердечно-сосудистого континуума на любых стадиях патологического процесса. Перечень областей применения ИАПФ почти ежегодно пополняется новыми перспективными направлениями.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — многочисленная группа препаратов, которые различаются по мощности, фармакокинетике, избирательности связывания с активными центрами молекулы АПФ, распределению и тканевой избирательности, пути элиминации, липофильности, длительности действия, необходимости превращения в активные метаболиты (лекарство или пролекарство). По-своему уникальными свойствами среди всех ИАПФ обладает лизиноприл. Это единственный гидрофильный ИАПФ, который не подвергается биотрансформации для образования активных метаболитов, он сам является активным препаратом в отличие от большинства других ингибиторов АПФ (пролекарств). После приема лизиноприла максимальная концентрация в плазме и максимальный антигипертензивный эффект достигаются через 6–8 часов. Антигипертензивный эффект лизиноприла длится около 24 часов (28–36 часов). Пища не влияет на биодоступность препарата. Он не подвергается пресистемному метаболизму. Пик плазменной концентрации (C_{max}) наступает к 6 часам. Определимые уровни в плазме после 10 мг — 72 ч, 20 мг — 96 ч. Биодоступность варьирует от 25 до 50 %. Лизиноприл не метаболизируется в печени, а значит, его активность не зависит от функции печени, что делает его препаратом выбора у больных с жировым гепатозом, циррозом печени и другой гепатобилиарной патологией без коррекции доз. Так как лизиноприл не метаболизируется в печени, он не конкурирует с другими препаратами за микросомальные ферменты печени, а следовательно, не вступает в фармакокинетическое лекарственное взаимодействие. Лизиноприл также не содержит сульфгидрильной группы, являющейся причиной ряда побочных эффектов (нейтропения и протеинурия). Экскретируется почками в неизменном виде за счет тубулярной секреции с последующей частичной реабсорбцией. В быструю фазу элиминации T_{1/2} составляет 12,6 часа. Вторая фаза элиминации — около 30 часов (обусловлена временем связывания с АПФ), состояние стабильной равновесной концентрации (steady-state) наступает ко второму-третьему дню постоянного приема. Средний почечный клиренс — 3,11–3,76 л/ч при применении доз в 2,5–5 мг. У здоровых добровольцев — 6,36 л/ч. У больных пожилого возраста абсорбция не меняется. Клиренс лизиноприла коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому с возрастными изменениями клиренса креатинина уменьшается и клиренс лизиноприла. У больных с хронической почечной недостаточностью C_{max} увеличивается и сохраняется дольше, замедляется выведение, что требует снижения дозы.

В крупнейшем исследовании ALLHAT (более 42 тыс. пациентов с АГ высокого риска) лизиноприл снижал не только уровень АД, но и риск развития тяжелых осложнений (смерть, мозговой инсульт, инфаркт миокарда), новых случаев СД и даже оказался эффективнее амлодипина в отношении профилактики развития хронической сердечной недостаточности [13]. Было также продемонстрировано — существенное превосходство лизиноприла над амлодипином в профилактике декомпенсации сердечной недостаточности, и в максимальной степени по сравнению с другими режимами терапии лизиноприл снижал риск повышения уровня глюкозы и развития СД [14]. Положительное влияние лизиноприла на снижение риска смертельного и несмертельного инсульта также было продемонстрировано в исследовании HYVET-PILOT (пациенты с АГ старше 80 лет), в котором его эффект составил 39 % [15].

Благоприятное влияние лизиноприла на смертность было показано и в исследовании GISSI-3, в котором лизиноприл назначался в первые сутки развития острого ИМ. Общее количество включенных пациентов составило 19 394, среди них пациентов с сопутствующим СД 2-го типа было 2790, время наблюдения — 5 лет, достоверное снижение риска смертности пациентов в первые 6 нед. от начала заболевания составило 12 % [16].

Кардиопротективные свойства лизиноприла были продемонстрированы в исследованиях ELVERA и SAMPLE [17, 18].

Нефропротективный эффект лизиноприла был доказан у пациентов с сахарным диабетом как 1-го, так и 2-го типа. По результатам исследования EUCLID, лизиноприл обладает самостоятельным нефропротективным эффектом, не связанным со снижением уровня АД [19]. В исследовании BRILLIANT лизиноприл достоверно уменьшал экскрецию альбуминов с мочой на 40 % у больных СД 2-го типа против 8 % на нифедипине ретард [20].

В исследовании EUCLID также была продемонстрирована способность лизиноприла снижать риск прогрессирования диабетической ретинопатии на 50 %, а у пациентов с компенсацией углеводного обмена (гликированный гемоглобин ниже 7 %) — на 66 % [19].

Эффективность лизиноприла у пациентов с АГ и ожирением была изучена в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании TROPHY [21].

Таким образом, своего рода уникальность лизиноприла среди всех ИАПФ позволяет выделить предпочтительные позиции к его назначению и дает возможность претворить в жизнь постулат об индивидуальном медикаментозном подходе с учетом выявленных у больного АГ факторов ССР и ассоциированных клинических состояний: нарушения углеводного обмена, повышенного индекса массы тела, поражения почек, сосудов глазного дна и хронической сердечной недостаточности.

Выбор в пользу амлодипина в составе антигипертензивных комбинаций не случаен. Амлодипин — один из наиболее эффективных и хорошо изученных с точки зрения доказательной медицины дигидропиридиновых АК. Он относится к препаратам III поколения, отличается максимальным среди прочих АК периодом полувыведения (35–52 ч), плавным увеличением и снижением концентрации в плазме, высокой антигипертензивной эффективностью, наличием антиатерогенного действия, доказанным анти-ангинальным эффектом, подтвержденными результатами

исследования CAPE у больных со стабильной стенокардией напряжения [22]. Не случайно показанием для применения амлодипина является не только АГ, но и ИБС. Кроме того, амлодипин является одним из немногих антагонистов кальция, применение которых с целью получения антигипертензивного либо антиангинального эффекта разрешено при хронической сердечной недостаточности благодаря отсутствию у него отрицательного инотропного эффекта [23].

В исследовании TOMHS сравнивалась эффективность различных классов гипотензивных препаратов у больных с мягкой АГ. При одинаковой эффективности с β -блокаторами, диуретиками, ИАПФ и α -адреноблокаторами амлодипин обес-печивал наилучшую приверженность пациентов к лечению [24].

Высокая эффективность и безопасность амлодипина были доказаны у пациентов с АГ и высоким риском ССО при сравнении с диуретиком и ИАПФ в самом крупном многоцентровом исследовании ALLHAT, в котором участвовали 33 357 пациентов с АГ и наличием факторов риска, а продолжительность наблюдения составила 8 лет [13, 25].

Исследование VALUE, в которое было включено 15 245 больных АГ старше 50 лет, имевших повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, продемонстрировало, что гипотензивный эффект амлодипина более выражен, особенно в первые месяцы лечения, по сравнению с валсартаном [26]. Полученные результаты убедительно продемонстрировали необходимость и важность быстрого (в течение нескольких недель, а не нескольких месяцев, как считалось ранее) достижения целевых цифр АД, и для этого необходимо использовать несколько гипотензивных препаратов.

Сравнение влияния двух терапевтических тактик на частоту развития ССО у 19 257 пациентов, страдающих АГ с тремя и более факторами риска ССЗ, было проведено в исследовании ASCOT-BPLA [27]. Пациенты одной группы получали амлодипин 5–10 мг/сут, к которому при необходимости добавляли периндоприл в дозе 4–8 мг/сут (терапия, основанная на амлодипине, $n = 9639$), другой — ателолол 50–100 мг/сут, к которому при необходимости добавляли тиазидный диуретик бендрофлуметиазид 1,25–2,5 мг/сут (терапия, основанная на ателололе, $n = 9618$). Было доказано, что при сравнении двух тактик лечения при одинаковом количестве первичных конечных точек терапия, основанная на амлодипине, привела к достоверному снижению частоты фатальных и нефатальных инсультов, общих сердечно-сосудистых исходов или процедур реваскуляризации, общей смертности и частоты развития новых случаев сахарного диабета и почечной недостаточности [27].

Благодаря универсальному механизму действия — уменьшению внутриклеточной концентрации ионов кальция АК обладают наиболее разносторонним и многообразным действием в клетках и тканях различных органов, в том числе поражающихся при АГ. Так, АК оказывают достоверное органопротективное действие: кардиопротективное (регресс гипертрофии левого желудочка), нефропротективное (регресс протеинурии, замедление прогрессирования хронической почечной недостаточности). К несомненным достоинствам амлодипина относится убедительное доказательство наличия у него антиатеросклеротического эффекта. В исследовании PREVENT было показано, что у больных с ИБС в течение 3 лет при сравнении с плацебо амлодипин достоверно уменьшал толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, снижал частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и необходимость оперативных вмешательств на коронарных артериях [28].

Пациентам с хронической ИБС и с ангиографически подтвержденными стенозами в коронарных артериях без сопутствующей АГ (1991 пациент) на фоне современной терапии (большинство получали ацетилсалициловую кислоту, β -адреноблокаторы и статины) в исследовании CAMELOT дополнительно назначали либо амлодипин (5–10 мг/сут), либо эналаприл (10–20 мг/сут), либо плацебо [29]. Через 2 года наблюдения внутрисосудистое УЗИ выявило прогрессирование атеросклероза в группе плацебо, тенденцию к прогрессированию атеросклероза в группе приема эналаприла и отсутствие прогрессирования атеросклероза в группе приема амлодипина. Сравнение этого субисследования CAMELOT с результатами других исследований, в которых использовалось внутрисосудистое УЗИ, указывает на то, что степень замедления прогрессирования атеросклероза на фоне амлодипина даже превосходит таковую на правастатине. Исследование CAMELOT имеет принципиальное значение для дальнейшей оптимизации тактики лечения больных, страдающих хронической ИБС без АГ. Его результаты убедительно свидетельствуют о том, что добавление амлодипина к стандартной терапии ИБС не менее обоснованно и логично, чем добавление к ней ИАПФ, которое признано обязательным после окончания исследований HOPE и EUROPA.

Результаты исследования CAPARES, в котором оценивалось влияние амлодипина на частоту рестеноза после коронарной ангиопластики в сравнении с плацебо, однозначно свидетельствуют о высокой эффективности амлодипина в профилактике рестенозов [30].

Подтверждения высокой эффективности использования амлодипина в комбинированной терапии АГ были также получены в исследовании ACCOMPLISH, в котором почти 12 тыс. пациентов с АГ высокого риска находились на лечении комбинациями бенazeприл + амлодипин (40/10 мг) или бенazeприл + гидрохлортиазид (ГХТЗ) (40/25 мг) на протяжении почти 5 лет. Авторы исследования показали, что комбинация ИАПФ с амлодипином достоверно лучше влияет на большинство конечных точек, чем комбинация с ГХТЗ [31].

Доказательная база гипотензивной эффективности и органопротекторного действия двух классов препаратов — лизиноприла и амлодипина достаточно убедительная. Исследование HAMLET (многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое двойное слепое) продемонстрировало большую эффективность комбинации амлодипина с лизиноприлом в снижении систолического АД по сравнению с монотерапией амлодипином (5 мг) и лизиноприлом (10 мг) [32]. Дозозависимое развитие отеков голени является типичным побочным эффектом антагонистов кальция дигидропиридиновой группы. Известно, что при комбинировании этих препаратов с ингибиторами АПФ данный побочный эффект развивается реже и в менее тяжелой форме. Результаты исследования HAMLET показали, что преимущество комбинации амлодипина с лизиноприлом заключается не только в лучшей эффективности, но и в снижении частоты развития побочных эффектов [32]. Результаты исследования легли в основу создания препарата Экватор — комбинированного средства с фиксированной дозой лизиноприла (10/20 мг) и амлодипина (5/10 мг) компанией «Гедеон Рихтер», Венгрия.

К неоспоримым преимуществам фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов относятся: повышение эффективности и, соответственно, возможность достижения целевых уровней АД у подавляющего большинства больных; нивелирование возможных побочных эффектов и в целом хорошая переносимость из-за применения препаратов (или входящих в состав фиксированной комбинации компонентов) в меньшей дозе; повышение приверженности больных к назначенной терапии благодаря максимально упрощенному режиму приема (один день — одна таблетка).

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

Особое значение в решении проблемы кардиоваскулярной профилактики наряду с антигипертензивной терапией приобретает использование статинов для одновременного контроля АГ и дислипидемий как наиболее эффективного механизма снижения сердечно-сосудистой смертности во многих странах мира.

Статины являются средствами 1-й линии в лечении дислипидемии у пациентов с факторами риска развития ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом. Главной целью применения статинов является замедление прогрессирования атеросклероза, что, в свою очередь, снижает риск развития ССО и улучшает прогноз. В рандомизированных клинических исследованиях 4S, HPS, ASCOT-LLA, LIPID было показано, что длительное применение статинов уменьшает число повторных осложнений ИБС, ИМ, нестабильной стенокардии и смертельных исходов на 25–40 %, ишемических инсультов — на 25–30 %. Данная позитивная динамика в снижении риска ССО была ассоциирована со снижением общего холестерина и ХС ЛПНП на 25–30 и 30–35 % соответственно [33–36].

При длительном (3–5 лет) систематическом приеме статинов с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в исследовании GREACE установлено снижение риска общей смертности на 43 %, фатального ИМ — на 57 % и до 47 % сокращен риск развития инсультов [37]. Метаанализ 10 масштабных исследований, включавших около 80 тыс. пациентов, показал, что препараты данного класса обеспечивают снижение частоты сердечно-сосудистых событий на 27 %, инсультов — на 18 %, общей смертности — на 15 % [38].

Снижение концентрации ХС ЛПНП на фоне приема статинов у 90 056 пациентов, по данным метаанализа 14 рандомизированных исследований, привело к достоверному снижению частоты коронарной болезни сердца и других основных сердечно-сосудистых событий [39].

Результаты клинических исследований позволили существенно расширить показания к применению статинов у пациентов сердечно-сосудистого профиля. Неоспоримо доказана важность активного назначения статинов при артериальной гипертензии, сахарном диабете, мозговых инсультах, различных формах ишемической болезни сердца в таких крупных исследованиях, как HPS, PROSPER, SPARCL, CARDS. В дополнение к позитивному влиянию на показатели липидного спектра статины обладают плейотропными эффектами, такими как увеличение биодоступности NO, стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительное, антитромботическое, мягкое антигипертензивное, антиаритмическое, антиоксидантное и иммуномодулирующее действия, способность к улучшению эластичности артерий и эндотелиальной функции [40].

В настоящее время общедоступным является применение семи статинов — ловастатина, правастатина, симвастатина, флувастатина, аторвастатина, питавастатина и розувастатина. Среди перечисленных препаратов особое место занимает розувастатин, что связано с наличием у него неоспоримых преимуществ в отношении фармакологических и клинических свойств по сравнению с другими статинами [41].

Розувастатин является синтетическим статином, который в большей степени взаимодействует с ГМГ-КоА-редуктазой, что связано с более высокой аффинностью к активному центру этого фермента [13]. Гидрофильность розувастатина обуславливается его более высокой селективностью по отношению к гепатоцитам, чем к другим тканям (мышечная), что дает основания считать розувастатин потенциально более безопасным по сравнению с другими статинами. Розувастатин имеет наиболее длительный период полувыведения (19 ч) среди всех статинов, катаболизируется преимущественно через изоформы CYP2C9 и CYP2C19 цитохрома P45 без значимого вовлечения

изофермента 3A4, что, несомненно, улучшает его переносимость. В результате клинически значимых лекарственных взаимодействий розувастатина и других препаратов, которые ингибируют ферменты CYP 450, практически не происходит [14]. Фармакокинетические особенности розувастатина не зависят от возраста, пола, наличия умеренно выраженной печеночной недостаточности, а также времени приема лекарства или пищи. Несомненным достоинством розувастатина является его способность оказывать гарантированный гиполипидемический эффект, не зависящий от индивидуальных особенностей аполипопротеинов А5 и Е у пациентов с семейной гиперхолестеринемией [42].

За 15 лет клинических исследований использования розувастатина отмечены его безопасность, хорошая переносимость и способность в дозе 5–40 мг/сут значительно снижать уровень ХС ЛПНП. Высокая гиполипидемическая эффективность всех доз розувастатина в сравнении с аторвастатином, симвастатином, правастатином продемонстрирована в исследовании STELLAR [43]. Рассчитано, что при использовании одних и тех же доз эффективность снижения концентрации ХС ЛПНП при использовании розувастатина выше в 1,5–2 раза, чем при приеме аторвастатина, в 4 раза — чем при симвастатине и в 8 раз — чем при правастатине и ловастатине [43]. Выраженный холестеринснижающий эффект розувастатина особенно важен для амбулаторной клинической практики, так как позволяет сократить сроки титрования дозы препарата, обеспечивает более быстрое наступление благоприятного клинического эффекта, повышает приверженность к терапии [44].

Розувастатин не только приводит к существенному снижению на 45–63 % уровня ХС ЛПНП, но и способствует уменьшению на 10–35 % триглицеридов и повышению на 8–14 % ХС ЛПВП (McKenney et al., 2005). Предполагается, что способность розувастатина повышать ХС ЛПВП обеспечивается снижением катаболизма апоА-I, повышением синтеза апоА-I в печени, активацией рецепторов PPAR- α и подавлением активности белка — переносчика эфиров холестерина [45]. Дозозависимая способность снижать уровень триглицеридов и повышать уровень ХС ЛПВП у розувастатина проявляется в большей степени, чем у других статинов [46].

Исследование JUPITER представило широкие возможности для проведения первичной профилактики ССЗ. В исследовании оценивали влияние 20 мг/сут розувастатина по сравнению с плацебо на частоту развития тяжелых сердечно-сосудистых событий в популяции, не требующей лечения, но с увеличенным сердечно-сосудистым риском в соответствии с возрастом, с уровнем ХС ЛПНП < 3,4 ммоль/л (130 мг/дл) и повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка. Назначение розувастатина значительно снижало частоту развития первичной конечной точки в виде комбинированного исхода (ИМ/инсульт/необходимость реваскуляризации/развитие нестабильной стенокардии/сердечно-сосудистой смерти), а также развития фатального/нефатального ИМ и фатального/нефатального инсульта у пациентов с показателем по шкале SCORE > 5 % (ОР 0,57, 95% ДИ 0,43–0,78) [47].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании METEOR проводили оценку эффективности розувастатина в дозе 40 мг/сут на протяжении 2 лет у 984 пациентов с относительно низким риском развития атеросклероза по данным измерения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [48]. В результате лечения розувастатином изменение максимальной толщины комплекса интима-медиа сонных артерий составило 0,0014 мм/год против 0,0131 мм/год в группе плацебо (разница — 0,0145 мм/год, $p < 0,001$), в сегменте общей сонной артерии — 0,0038 мм/год против 0,0084 мм/год на плацебо (разница — 0,0122, $p < 0,001$), что указывало на регресс атеромы. Такие изменения происходили на фоне снижения уровня ХС ЛПНП на 48,8 % и повышения концентрации ХС ЛПВП на 8 %, а апо-АI — на 6,7 %. Результаты исследования METEOR показали, что активное назначение розувастатина на стадии формирования атеросклеротической бляшки может способствовать снижению количества пациентов высокого риска ССЗ в будущем [48].

Способность розувастатина не просто тормозить процесс атеросклероза, но и вызывать его обратное развитие была продемонстрирована в исследовании ASTEROID, где было установлено, что значительное снижение уровня ХС ЛПНП и повышение концентрации ХС ЛПВП существенно препятствуют прогрессированию атеросклероза [49]. Кроме существенного увеличения концентрации ХС ЛПВП, отмечались ангиографические признаки регресса коронарного атеросклероза (уменьшение в объеме атеромы у 78,1 % больных) и увеличение минимального диаметра просвета артерий. Доказательства регрессии коронарного атеросклероза получены при помощи количественной коронарной ангиографии — общепризнанной методики визуализации атеросклеротических поражений.

Розувастатин был эффективен для снижения частоты первого эпизода фибрилляции предсердий [50]. Благодаря своим плейотропным эффектам и антифибринолизному действию розувастатин нашел свое место при лечении некардиологической патологии, в частности устоявшиеся: достоверно более выраженное снижение признаков стеатоза печени, подтвержденное гистологически, по сравнению с пациентами, не получавшими статины [51]; достоверное снижение 90-дневной смертности при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также уровня системного воспаления и улучшение эндотелиальной функции у пациентов со стабильной ХОБЛ даже при отсутствии прямых показаний к назначению статинов [52].

Следует отметить и хорошую переносимость розувастатина в дозе 40 мг/сут [49]. Параметры безопасности использования розувастатина в дозе 10 мг/сут в течение пяти лет у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза изучались в исследовании CORONA [53]. Результаты свидетельствуют о том, что смертность от рака, некардиальных и неизвестных причин, а также число госпитализаций в группе пациентов, принимавших розувастатин, и в группе плацебо были практически сопоставимы. В то же время количество атеросклеротических событий в группе розувастатина снижалось достоверно [53].

Как показало пилотное исследование, проведенное в США, розувастатин не только не уступает другим статинам по переносимости, но и может успешно применяться при непереносимости других препаратов данного класса (аторвастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин и ловастатин, а также комбинация симвастатина с эзетимибом) [54].

Доказательства высокой клинической эффективности статинов в первичной и вторичной профилактике ССЗ, благоприятный профиль безопасности ставят их в разряд препаратов, стратегически важных для сохранения и улучшения качества жизни. Однако гиполипидемическая терапия в Украине до сих пор остается нереализованным резервом в снижении кардиоваскулярных осложнений и смертности.

Тенденция широкого использования высококачественных генериков отчетливо проявляется во всем мире, включая экономически развитые страны. Одним из главных преимуществ генериков является сравнительно небольшая стоимость препаратов при высоком качестве и хорошем терапевтическом эффекте — очень близком, а иногда и идентичном оригинальному препарату. Полное воспроизведение в генерике состава и лекарственной формы оригинального препарата, соответствие действующим международным стандартам производства («качественной производственной практики» — Good Manufacture Practice (GMP)) называются фармацевтической эквивалентностью. Биозэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) — это идентичность фармацевтически эквивалентных лекарственных средств (оригинального и генерика) по основным фармакокинетическим параметрам. Корректно проведенные исследования фармацевтической эквивалентности и биозэквивалентности практически гарантируют терапевтическую эквивалентность генерика и оригинального препарата, т.е. одинаковую степень эффективности и безопасности лечения.

Использование Мертенила — генерической формы розувастатина, производимой известной фармацевтической компанией «Гедеон Рихтер» (Венгрия), на фармацевтическом рынке Украины позволяет осуществлять на практике эффективную первичную и вторичную профилактику у широкого круга пациентов. Мертенил выпускается с полным спектром дозировок (5, 10, 20 и 40 мг) для оптимального подбора терапии разным категориям больных с гиперхолестеринемией. В венгерском исследовании TIGER по изучению эффективности воспроизведенного розувастатина (Мертенил, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) у 2564 пациентов с метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2-го типа было показано достоверное снижение ОХ, ХС ЛПНП и триглицеридов (ТГ) через 3 и 6 месяцев лечения в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,001$). Содержание ХС ЛПВП, напротив, достоверно повышалось уже через 3 месяца, а результат сохранялся и через 6 месяцев ($p < 0,001$). Причем к концу 6-го месяца у 52,2 % пациентов был достигнут целевой уровень ОХ ($\leq 4,5$ ммоль/л), у 54,3 % целевой уровень ЛПНП составил $< 2,5$ ммоль/л. Дополнительно у 53,3 % лиц отмечалась нормализация содержания ТГ — $< 1,7$ ммоль/л. Обращает на себя внимание также то, что через 6 месяцев произошло снижение содержания высокочувствительного С-реактивного белка, который является общепринятым маркером системного воспаления и неблагоприятного прогноза при ССЗ, — с $3,76 \pm 1,95$ до $2,20 \pm 1,09$ мг/л ($p < 0,001$) [55].

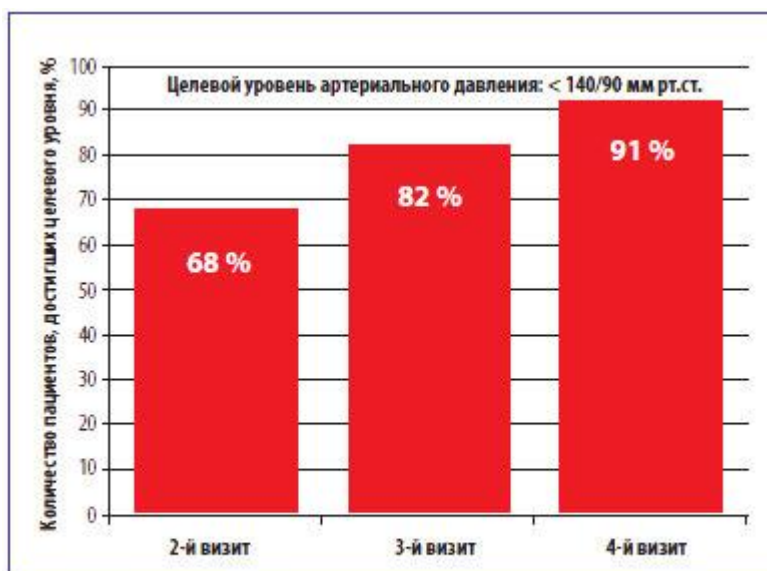


Рисунок 1. Количество пациентов, достигших целевого уровня артериального давления

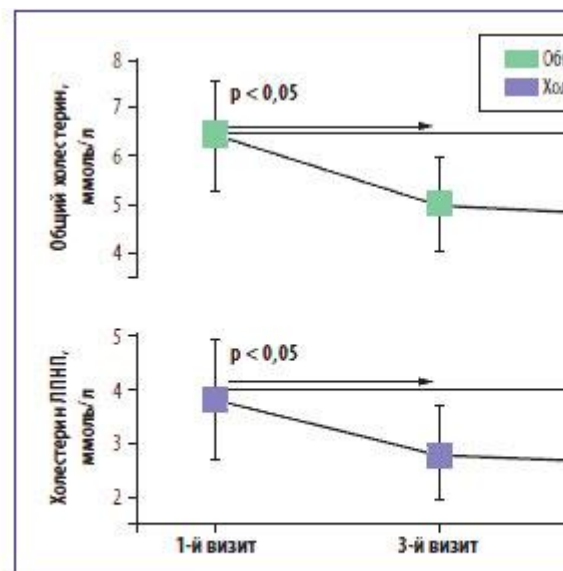


Рисунок 2. Динамика общего холестерина на фоне приема розувастатина

Результаты многочисленных исследований по применению статинов в первичной и вторичной профилактике, в которых значительный процент популяции составляли пациенты с АГ, демонстрируют, что оптимальное общее снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений достигается путем одновременного снижения уровня АД и концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности [56]. В этом контексте особый интерес представляют результаты 6-месячного проспективного наблюдательного неинтервенционного венгерского исследования ROSALIA, посвященного оценке эффективности фиксированной комбинации лизиноприл/амлодипин (Экватор, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) в качестве комплексной антигипертензивной терапии и свободной комбинации розувастатина в качестве гиполипидемической терапии (Мертенил, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) [45]. В исследование включены 2452 пациента в возрасте $63,2 \pm 11,4$ года с АГ I и II степени и гиперхолестеринемией, относящиеся к категории высокого и очень высокого ССР.

Комбинированная терапия Экватором (лизиноприл/амлодипин) начиналась с доз 10/5, 20/5 или 20/10 мг/сутки, а Мертенил назначался в дозе 10–20 мг с последующей титрацией, вплоть до достижения целевого уровня АД (< 140/90 мм рт.ст. у лиц без СД и < 140/85 мм рт.ст. — с СД) и ХС ЛПНП (< 3,0 ммоль/л у пациентов без ССЗ, < 2,5 ммоль/л у лиц высокого риска и < 1,8 ммоль/л в группе очень высокого риска). Установлено, что через 6 месяцев приема Экватора 91 % пациентов достигли целевого уровня АД (рис. 1). Мертенил способствовал достижению целевого уровня ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л в 67 % случаев, < 2,5 ммоль/л — в 49 % и < 1,8 ммоль/л — в 40 % случаев. Изменение уровня ОХ и ХС ЛПНП на фоне применения розувастатина показано на рис. 2. Уровень триглицеридов в сыворотке крови также достоверно снижался, а уровень ХС ЛПВП достоверно увеличивался в течение периода наблюдения ($p < 0,05$). Снижение АД и ХС ЛПНП было одинаково выраженным как у лиц с СД 2-го типа, так и у лиц без нарушений углеводного обмена. Весьма важным является также то, что Экватор и Мертенил обладали одинаковой эффективностью как у ранее леченных пациентов, так и у впервые начавших лечение. Дополнительным положительным эффектом являлось воздействие на другие факторы риска — уровень С-реактивного белка и мочевой кислоты, глюкозы в крови и микроальбуминурии, что в совокупности с достижением целевых значений при лечении АГ и дислипидемии дает право говорить о положительном влиянии на прогноз и регресс поражения органов-мишеней [57].

На основании результатов исследования ROSALIA и литературных данных можно сделать вывод о том, что гипотензивная лекарственная терапия комбинацией лизиноприл/амлодипин с фиксированной дозой (Экватор) в сочетании с розувастатином (Мертенил) может эффективно и безопасно использоваться у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей гиперхолестеринемией с высоким и очень высоким кардио-васкулярным риском [58].