

# Коррекция дислипидемий при сопутствующей артериальной гипертензии с позиций обновленной парадигмы сердечно-сосудистого риска

В.С.Гуревич

Медицинский факультет ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет;

Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена Клинической больницы №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург

## Резюме

Обзор посвящен особенностям комбинированной терапии дислипидемии и артериальной гипертензии с учетом новой оценки уровней сердечно-сосудистого риска, изложенной в европейских и российских рекомендациях 2011–2012 гг. Рассматриваются современные представления о синергетических взаимоотношениях между дислипидемией и артериальной гипертензией. Приводятся данные клинических исследований, посвященных изучению эффективности комбинированного применения амлодипина и atorvastatina у пациентов с дислипидемией и артериальной гипертензией. Обсуждаются результаты использования фиксированных комбинаций этих препаратов с целью улучшения приверженности пациентов лечению.

**Ключевые слова:** дислипидемия, артериальная гипертензия, комбинированная терапия, atorvastatin, амлодипин, приверженность терапии.

## Correction of dyslipidemias in concurrent hypertension in the context of an updated paradigm of cardiovascular risk

V.S.Gurevich

## Summary

The review deals with the specific features of combination therapy for dyslipidemias and hypertension in view of the new cardiovascular risk assessment set forth in the 2011–2012 European and Russian guidelines. It considers current view of synergistic relationships between dyslipidemia and hypertension.

The data of clinical trials of the efficiency of co-administration of amlodipine and atorvastatin in patients with dyslipidemia and hypertension are given. The results of using the fixed-dose combinations of these drugs to improve patient compliance with treatment are discussed.

**Key words:** dyslipidemia, hypertension, combination therapy, atorvastatin, amlodipine, therapy compliance.

## Сведения об авторе

Гуревич Виктор Савельевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд. атеросклероза Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета СПбГУ; рук. Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена Клинической больницы №122 им. Л.Г.Соколова СПбГУ

## Введение

Дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ) вместе с нарушениями углеводного обмена и курением являются ведущими независимыми факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), эффективная коррекция которых приводит к существенному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1].

Вместе с тем в клинической практике нередко имеют место ситуации, когда при выборе индивидуальной тактики лечения возникают затруднения в оценке приоритетов для назначения гипотензивной и/или гиполипидемической терапии, а также в решении о своевременности перехода от немедикаментозной терапии к фармакологическому контролю того или иного фактора риска.

Чаще всего подобного рода сомнения возникают на начальном этапе лечения, когда пациенту, а иногда и врачу необходимость срочного назначения фармакотерапии не представляется очевидной. Напротив, иногда встречается и недооценка значения немедикаментозной терапии, особенно на фоне активного применения лекарственных средств. Основными приемами, позволяющими избегать упомянутых трудностей, являются адекватная оценка ССР, эффективное использование инструментальных и лабораторных методов диагностики, стимуляция приверженности пациентов лечению, оптимальное сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения и, наконец, правильное использование современных практических рекомендаций по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Целью настоящей статьи является комментарий к обновленным определениям категорий ССР, представленных в новых Российских рекомендациях Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 5-го пересмотра 2012 г., в основу которых положены Рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society – EAS) «Диагностика и лечение дислипидемий», в части, использующейся при гиполипидемической терапии у пациентов с АГ [2, 3].

## Новая классификация ССР ESC/EAS 2011 г. и НОА 2012 г.

Представления об уровнях ССР в последних совместных рекомендациях ESC и EAS по диагностике и лечению дислипидемий претерпели серьезные изменения по сравнению с предыдущими редакциями этого документа. Это нашло отражение и в обновленных рекомендациях Российского национального общества по изучению атеросклероза 2012 г. Изменения коснулись не только таблиц определения ССР – шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), но и характеристик категорий пациентов с разным уровнем риска. В российских и европейских рекомендациях они изложены следующим образом.

**Категория очень высокого риска:** больные с ишемической болезнью сердца и/или симптомным атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом, подтвержденными диагностическими методами (коронароангиография, радионуклидные методы исследования, стресс-эхокардиография, дуплексное сканирование артерий); больные сахарным диабетом (СД) 2-го типа либо больные СД 1-го типа и с поражением органов-мишеней (микроальбинурия); больные хронической почечной недостаточностью и почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 10-летний риск по шкале SCORE 10% и более.

**Категория высокого риска:** хотя бы один выраженный фактор риска, например семейная дислипидемия (или уровень общего холестерина – ХС более 8,0 ммоль/л), либо выраженная АГ; 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE 5% и более, но менее 10%.

**Категория умеренного риска:** 10-летний риск по шкале SCORE 1% и более, но менее 5%. К этой категории можно отнести многих лиц среднего возраста. Дальнейшая корректировка риска проводится с учетом наличия семейного анамнеза ранних ССЗ (мужчины в возрасте до 55 лет и женщины до 65 лет), наличия абдоминального ожирения, степени физической активности, уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, высокочувствительного С-реактивного белка, ЛП(а), фибриногена, гомоцистеина, апоБелка В и социального статуса.

И, наконец, **категория низкого риска:** 10-летний риск по шкале SCORE менее 1%.

Самое существенное изменение произошло в обновлении понятий высокого и очень высокого риска. В настоящее время в зону очень высокого ССР в соответствии с последними рекомендациями попадают пациенты не только с острыми, но и хроническими формами коронарной болезни сердца, в то время как, например, пациенты с выраженной гипертензией без других факторов риска рассматриваются как пациенты высокого риска, что, в частности, требует однозначного достижения целевого уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) менее 2,5 ммоль/л. Шкалы SCORE используют при определении всех категорий риска, но со следующими ограничениями: оценку риска по шкале SCORE не нужно проводить у лиц с подтвержденным ССЗ (например, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе), с СД 2 или СД 1, с микроальбинурией, семейной гиперлипидемией, тяжелой АГ, хронической почечной недостаточностью. Такие больные автоматически относятся к группе очень высокого и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и требуют интенсивной терапии, направленной на коррекцию факторов риска. Попутно следует отметить дополнения к использованию шкалы SCORE в новой редакции. Во-первых, шкала SCORE в настоящем ее виде позволяет оценить риск развития не только фатальных событий, но также определить общий риск развития ишемической болезни сердца и других ССЗ в течение 10 лет. Для этого нужно умножить полученный риск по шкале SCORE (фатальные ССЗ в течение 10 лет) на 3 у мужчин и на 4 у женщин. Кроме того, наличие дополнительных факторов риска увеличивает общий ССР (например, низкий уровень ХС ЛПВП). В контексте настоящего обзора обращает на себя внимание тот факт, что даже в области низкого и умеренного риска (менее 5,0% по шкале SCORE) имеют место значения систолического артериального давления (АД), требующие коррекции, в том числе и медикаментозной. Взаимосвязь между уровнем ССР и целевыми значениями ХС ЛПНП не изменилась. Однако в связи с перемещением хронических форм коронарной болезни сердца (КБС) с уровня высокого риска (как это было в предыдущих редакциях рекомендаций) на уровень очень высокого риска условная область первичной профилактики клинических проявлений коронарного атеросклероза расширилась, а существование группы пациентов с сочетанием умеренной дислипидемии и АГ получило формализованный статус.

## Патофизиологический синергизм дислипидемии и АГ

Следует подчеркнуть, что вклад в атерогенез дислипидемии и АГ как независимых факторов ССР хорошо изучен [4, 5]. Вместе с тем особого внимания заслуживает синергетический характер их взаимоотношений [6–8]. Гиперхолестеринемия, как было продемонстрировано в ряде экспериментальных исследований, инициирует ряд патофизиологических механизмов, которые ведут к снижению биодоступности оксида азота (NO), увеличению ригидности сосудистой стенки, повышению чувствительности гладкомышечных клеток к натрию, активации кальциевых каналов [9, 10]. Оказалось, что эластичность сосудистой стенки в местах, примыкающих к формирую-

щейся атеросклеротической бляшке, претерпевает серьезные изменения от преходящей кратковременной гиперэластичности до ее постоянного снижения [11, 12]. Механические свойства сосудов большого и среднего калибра у пациентов с первичной дислипидемией нарушаются задолго до клинических проявлений АГ. Если речь идет о семейной гиперхолестеринемии, то сосудистый ремоделинг можно наблюдать уже в детском возрасте [13]. Эластические свойства сосудистой стенки изменяются и при вторичных дислипидемиях: нефрогенной, диабетической, постменопаузальной и др. [14–16]. На механические свойства сосудов, как оказалось, косвенно влияют также низкий уровень ХС ЛПВП и гипертриглицеридемия [17]. Все эти факторы, без сомнения, вносят значительный вклад в стойкое повышение АД. Показано, что длительная гиперхолестеринемия ассоциирована не только с макрососудистыми изменениями. Увеличение содержания ХС в артериолах приводит к существенному изменению анатомии и функции микрососудистой системы. Плотность микрососудистого ложа при этом значительно снижается. Такого рода изменения могут иметь место в разных тканях и органах, например, в мышечной ткани, почках и подкожной клетчатке. Следствием этого является, в частности, нарушение регуляции периферического сопротивления, что способствует подъему АД. Таким образом, несмотря на отсутствие в системе микроциркуляции прямого морфологического субстрата атеросклероза – атеросклеротической бляшки, гиперлипидемия вносит серьезный вклад в повреждение кровообращения и на этом уровне [18]. Исследования последних десятилетий выявили и обратную связь АГ с прогрессированием атеросклеротического повреждения сосудистой стенки. В экспериментальных работах неоднократно выявлено прямое влияние повышенного АД на скорость и степень проникновения атерогенных ЛП в сосудистую стенку. Предложено несколько возможных вариантов этого процесса. Одним из них является так называемая прессорная конвекция, когда надмолекулярные комплексы, которыми являются липопротеиновые частицы, способны под давлением проникать в субэндотелиальное пространство. Другим вероятным механизмом может быть усиленная миграция ЛП в сосудистую стенку в результате ее механического растяжения в условиях повышенного АД. В эксперименте обнаружено, что в этом случае липопротеиновые частицы концентрируются в области внутренней эластической мембраны сосудистой стенки, которая, как известно, играет важную роль в формировании и консолидации атеросклеротической бляшки [19]. Ключевую роль в осуществлении прессорной конвекции липидов в сосудистую стенку играет эндотелий. При повышенном АД снижение механической барьерной функции эндотелия может приводить к неконтролируемому проникновению ЛП в сосудистую стенку, которое еще более увеличивается при гиперлипидемии [20]. На основании математического моделирования, в котором принималась во внимание многослойность сосудистой стенки, экспериментальные данные интерпретировались с учетом величины скорости сдвига. Расчеты показали, что АГ в большей степени способствует миграции липидов в сосудистую стенку при снижении скорости сдвига в участках атеросклеротического поражения артерий среднего калибра [21].

### Результаты клинических исследований

Одним из первых многоцентровых клинических исследований, результаты которых позволили подтвердить на практике представления об аддитивном эффекте комбинированной гипотензивной и гипотензивной терапии, стало исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [22].

«Липидснижающая» ветвь этого исследования – ASCOT-LLA – была частью основного исследования, включавшего 19 257 пациентов с АГ, рандомизированных в одну из двух

групп с разными гипотензивными стратегиями (ASCOT-BPLA). В ASCOT-BPLA профилактика сосудистых событий базировалась на достижении целевого уровня АД с помощью терапии блокатором кальциевых каналов амлодипином с добавлением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла и сравнивалась с терапией, основанной на  $\beta$ -блокаторе атенололе с добавлением диуретика бендрофлуметиазида.

Пациентам на базовой терапии амлодипином или атенололом с общим ХС (ОХС) менее 6,5 ммоль/л и не получавшим статинов или фибратов (всего 10 305 пациентов) назначали 10 мг аторвастатина или плацебо. На последующих визитах для достижения целевого уровня АД добавляли периндоприл к амлодипину и бендрофлуметиазид-калий к атенололу.

В ASCOT-LLA у пациентов с хорошо контролируемой АГ без признаков КБС аторвастатин достоверно снижал частоту новых коронарных событий и инсультов. По сравнению с плацебо переключение на аторвастатин приводило к достоверному снижению на 37% относительного риска нефатального инфаркта миокарда и фатальной КБС во время периода наблюдения в среднем 3,3 года и ассоциировалось со средним снижением ОХС и ХС ЛПНП на 1,1 и 1 ммоль/л соответственно. Эти данные были сравнимы по результатам с другими гипотензивными исследованиями и, по мнению многих специалистов, расширили доказательную базу первичной профилактики КБС на пациентов с АГ с эффективным контролем АД при умеренном ССР.

Исследование ASCOT-BPLA продолжалось некоторое время после преждевременного прекращения ASCOT-LLA из-за явного преимущества гипотензивной терапии по сравнению с плацебо, но тоже было остановлено досрочно после периода в среднем 5,5 года. Пациенты, которым был назначен амлодипин, имели значительно меньше сердечно-сосудистых событий (включая все коронарные события, инсульты и сердечно-сосудистые смерти), чем пациенты с терапией, базировавшейся на атенололе.

Не было выявлено заметных различий между группами амлодипина и атенолола в степени снижения ОХС и ХС ЛПНП под действием аторвастатина. Это касалось также триглицеридов, которые эффективно снижались аторвастатином, независимо от гипотензивной терапии. ХС ЛПВП повышался также независимо от вида гипотензивной терапии.

В обеих группах гипотензивной терапии первичные точки нефатального инфаркта миокарда и фатальной КБС были значительно ниже в группе аторвастатина, чем в группе плацебо. Эффективность гипотензивной терапии в отношении конечных точек была выше в группе амлодипина. Так, по сравнению с плацебо у пациентов на аторвастатине достоверно снизилась на 53% относительная частота первичных конечных точек в группе амлодипина, в то время как относительная частота таковых в группе атенолола снизилась только на 16%.

Многоцентровое открытое клиническое исследование GEMINI (Glycemic Effects in diabetes Mellitus: carvedilol-metoprolol IN hypertensives) было проведено, чтобы проверить использование амлодипина и аторвастатина в 1 таблетке в реальной клинической практике [23, 24]. Продолжительность активной фазы исследования была 14 нед. В исследовании участвовали 1220 пациентов с дислипидемией и АГ, не достигшие целевых значений ХС ЛПНП и АД. В конце исследования более 50% пациентов достигли обеих терапевтических целей лечения. При этом целевых значений АД достигли 65%, а целевых значений ХС ЛПНП – 82% пациентов, что является наилучшим результатом по достижению данных терапевтических целей по сравнению с другими исследованиями. В исследовании GEMINI, которое было открытым и неконтролируемым, подтверждены данные о хорошей переносимости одновременного использования аторва-

статина и амлодипина, полученные в рандомизированном контролируемом исследовании AVALON (Atorvastatin and Amlodipine in Patients with Elevated Lipids and Hypertension) [25]. В AVALON более 45% пациентов, принимавших фиксированную дозу амлодипин/аторвастатин, достигали целевых значений АД и уровня ХС ЛПНП в соответствии с рекомендациями 7-го Объединенного национального комитета (JNC7) и Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program – NCEP ATPIII).

В дополнительном исследовании AVALON-AWC проверялась гипотеза о влиянии комбинации амлодипина и аторвастатина на функцию эндотелия и эластичность артериальной стенки. Результаты этого исследования показали, что наибольший положительный эффект терапии в отношении эластических свойств сосудистой стенки и эндотелиальной функции достигается при одновременном приеме амлодипина и аторвастатина [26].

В хорошо спланированном исследовании RESPOND также была продемонстрирована эффективность одновременного использования амлодипина и аторвастатина. Так, в частности, комбинированная терапия в этом исследовании привела к снижению АД в пределах от 12,8 до 17,5 мм рт. ст., а уровень ХС ЛПНП снижился от 37 до 48% [27].

Следует упомянуть о программе JEWEL, состоявшей из двух параллельных открытых исследований JEWEL I и JEWEL II [28, 29]. Первая часть этой программы (JEWEL I) проводилась в Канаде и Великобритании, где приняты собственные терапевтические цели, несколько отличающиеся от рекомендаций Европейского общества кардиологов, а вторая часть (JEWEL II) – в восьми европейских странах. Всего в программу, продолжавшуюся 16 нед, было включено более 2200 пациентов. Лечение начинали с комбинации 5 мг амлодипина и 10 мг аторвастатина с последующим повышением при необходимости дозы амлодипина до 10 мг. В конце исследования около 55% пациентов достигли целевых уровней АД и ХС ЛПНП независимо от использованных дозировок амлодипина. Подавляющее число пациентов достигли целевого уровня одного из показателей (около 95% в проекте JEWEL I и около 89% – в JEWEL II).

Особый интерес представляют результаты недавнего международного многоцентрового исследования CRUCIAL, в котором участвовали и российские клиники [30, 31]. В исследование было включено около 1500 пациентов в возрасте от 35 до 79 лет с АГ, уровнем ОХС менее 6,5 ммоль/л, с 3 и более факторами ССР, но без КБС в анамнезе. Пациентов рандомизировали в 2 группы: «активной профилактики» и «обычного» лечения. В 1-й группе к обычной гипотензивной и гиполипидемической терапии добавляли таблетку амлодипин/аторвастатин в дозировках 5/10 и 10/10 мг. Целью исследования было оценить величину снижения в результате терапии относительного 10-летнего риска КБС, рассчитанного по Фрамингемской шкале. Дополнительным условием этого открытого исследования была рандомизация не только пациентов, но и исследователей, что значительно повышало уровень достоверности результатов. Кроме того, продолжительность активного наблюдения была увеличена до 52 нед. По среднему возрасту и исходному среднему уровню ХС ЛПНП обе группы не различались, но исходный уровень АД и ССР по Фрамингемской шкале был незначительно, но достоверно выше в группе активного лечения. Результаты исследования показали, что добавление к «обычному» лечению комбинации амлодипин/аторвастатин приводило к достоверно более эффективному снижению расчетного ССР. Результаты анализа полученных данных с использованием европейской шкалы фатального ССР SCORE совпали с таковыми при использовании Фрамингемской шкалы.

Результаты CRUCIAL подтвердили данные предыдущих исследований в отношении гипотензивного и гиполипид-

демического эффекта. Несмотря на то что расчет риска является суррогатной конечной точкой и не может отождествляться с реальным снижением частоты сердечно-сосудистых событий, полученные данные, несомненно, являются полезными не только для оценки эффективности обсуждаемой терапии, но и для понимания важности использования расчета степени риска при выборе стратегии лечения. В настоящее время имеется значительное число исследований в пользу добавления статинов не только к амлодипину, но и к другим гипотензивным лекарственным средствам [32–35]. Однако серьезные исследования эффективности и безопасности имеются только по фиксированным комбинациям аторвастатина с амлодипином. Эти исследования, кроме того, дали дополнительные основания полагать, что в достижении целевых уровней коррекции факторов риска существенное значение имеет приверженность лечению, чему, в частности, способствует использование фиксированных комбинаций препаратов.

### Комбинированная терапия и приверженность лечению

Очевидно, что своевременная коррекция АД и дислипидемии является необходимым условием эффективной терапии. Вместе с тем необходимость приема нескольких, нередко 5 и более препаратов, оказывает серьезное влияние на такие показатели, как приверженность пациента лечению и удержание на терапии. В настоящее время существует ряд объективных подходов и методов для объективной оценки этих характеристик, которые зависят, как оказалось, от множества факторов. Для оценки приверженности лечению используется широкий спектр методов: от простых опросников, анализа выданных рецептов или подсчета оставшихся таблеток в возвращаемых пациентами упаковках до прямого определения содержания препарата в плазме крови или применения контейнеров с чипами, которые регистрируют время и количество приемов выписанных врачом препаратов [36]. Приверженность лечению зависит не только от количества и типа выписываемых препаратов, но и от таких факторов, как пол и возраст, сопутствующие заболевания, амбулаторный или госпитальный этап лечения, эффективность терапии и др. [37]. Связь между приверженностью лечению и эффективностью терапии изучается как по суррогатным показателям инструментально-го и лабораторного обследования, так и по таким конечным точкам, как заболеваемость и смертность. В нескольких серьезных исследованиях приверженности лечению пациентов с ССЗ были получены результаты, которые могут быть полезными при назначении гипотензивной и гиполипидемической терапии. Часть из этих данных уже используется в цитированных выше рекомендациях, другие требуют дальнейшего изучения. В целом из анализа более 100 клинических исследований гипотензивных и гиполипидемических препаратов следует, что в среднем около 30% времени в течение года пациенты остаются без адекватной терапии из-за недостаточной приверженности лечению [38]. В подавляющем большинстве исследований по АД и дислипидемиям обнаружено, что высокая приверженность лечению приводит к достоверным положительным результатам, касающимся как суррогатных конечных точек, так и показателей заболеваемости, частоты госпитализаций и смертности [39]. Анализ взаимосвязи между приверженностью лечению и конечными точками часто проводится на основании опубликованных данных многоцентровых клинических исследований эффективности и безопасности препаратов, где высокая приверженность лечению является необходимым условием их выполнения. Это важно иметь в виду, так как в реальных условиях около 1/3 пациентов не поддерживают уровень приверженности в 80%, являющийся стандартным для клинических исследований [40].

Количество принимаемых препаратов существенно влияет на такие характеристики приверженности лечению, как соблюдение времени и последовательности приема препаратов. Так, метаанализ 29 исследований, в которых наблюдались пациенты с ССЗ и в которых использовался электронный мониторинг приема препаратов, показал, что увеличение числа таблеток ведет к достоверному снижению приверженности лечению в зависимости от количества принимаемых препаратов. В этих исследованиях принимали участие в основном пациенты с АД, дислипидемией, сердечной недостаточностью и КБС, фармакотерапия которых состояла из приема лекарственных препаратов от 1-кратного до 4-кратного ежедневно. Приверженность лечению в среднем снижалась по сравнению с однократным приемом на 26,7, 39,0 и 54,2% при 2-, 3- и 4-кратных приемах соответственно [41]. В то же время, по мнению некоторых авторов, переход на комбинацию 2 препаратов в 1 таблетке, несмотря на очевидные преимущества, продемонстрированные в ряде исследований, может быть затруднен в клинической практике по двум причинам: из-за более высокой стоимости при отсутствии комбинаций генериков и из-за ограниченного числа комбинаций фиксированных дозировок, затрудняющего подбор адекватной терапии [42]. Справедливым будет отметить, что уровень приверженности лечению с использованием только 2 основных фиксированных комбинаций, зарегистрированных в европейских странах, оказался сравнимым с таковым в США [43]. В некоторых европейских странах, в том числе и в России, в настоящее время зарегистрирован препарат Дуплекор (Геден Рихтер), содержащий генерики амлодипина и аторвастатина в дозировках 5/10, 5/20, 10/10 и 10/20, что также стало серьезным аргументом в пользу применения неделимых таблеток с фиксированными комбинациями этих лекарственных средств.

### Заключение

Оптимальная коррекция повышенного АД и нарушение липидного обмена является общепризнанной стратегией профилактики и лечения клинических проявлений атеросклероза. Это в той или иной мере отражено во многих международных и национальных рекомендациях. В то же время одновременное достижение целевых значений этих показателей наблюдается, по некоторым данным, не более чем у 10% общего числа пациентов. Поэтому внимание, уделяемое сочетанной гиполипидемической и гипотензивной терапии, можно считать оправданным. Естественно, что фиксированные комбинации статина и гипотензивного препарата начали занимать в лечебной тактике определенное место. Фиксированные комбинации аторвастатина и амлодипина в 1 таблетке при регистрации в европейских странах предназначались первоначально для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с АД в сочетании с другими факторами риска при нормальном или повышенном уровне липидов и при отсутствии клинических признаков КБС. В настоящее время с появлением новых рекомендаций стало очевидным, что эти показания могут распространяться на значительное число пациентов с разным уровнем ССР, что в свою очередь может быть предметом дальнейшего изучения.

### Литература

1. Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 484–91.
2. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). 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). *Atherosclerosis* 2011; 217: 3–46.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. *V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии.* 2012; 4: 5–52.

4. Folsom AR. Classical and novel biomarkers for cardiovascular risk prediction in the United States. *J Epidemiol* 2013; 23: 158–62.
5. Kannel WB, Dauber TR, Friedman GD et al. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham study. *Ann Intern Med* 1964; 61: 88–9.
6. Borghi C, Veronesi M, Prandin MG et al. Statins and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 281–8.
7. Trotter DJ, Kochar MS. Hypertension and high cholesterol: a dangerous synergy. *Am J Nurs* 1992; 92: 40–3.
8. Borghi C, Prandin MG, Costa FV et al. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 549–55.
9. Stancu CS, Toma L, Sima AV. Dual role of lipoproteins in endothelial cell dysfunction in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2012; 349: 433–46.
10. Judkins CP, Diep H, Broughton BR et al. Direct evidence of a role for Nox2 in superoxide production, reduced nitric oxide bioavailability, and early atherosclerotic plaque formation in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: H24–32.
11. Koniari I, Mavrilas D, Papadaki H et al. Structural and biochemical alterations in rabbit thoracic aorta are associated with the progression of atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease* 2011; 10: 125–34.
12. de Korte CL, Pasterkamp G, van der Steen AF et al. Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro. *Circulation* 2000; 102: 617–23.
13. Aggoun Ya, Bonnet D, Sidi D et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2070–5.
14. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007; 20 (Suppl. 12): S45–50.
15. Sachidanandam K, Hutchinson JR, Elgebaly MM et al. Differential effects of diet-induced dyslipidemia and hyperglycemia on mesenteric resistance artery structure and function in type 2 diabetes. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 123–30.
16. Igase M, Kobara K, Tabara Y et al. Low-dose rosuvastatin improves the functional and morphological markers of atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women with dyslipidemia. *Menopause* 2012; 19: 1294–9.
17. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* 2008; 51: 527–39.
18. Stokes KY, Granger DN. The microcirculation: a motor for the systemic inflammatory response and large vessel disease induced by hypercholesterolemia? *J Physiol* 2005; 562 (Pt 3): 647–53.
19. Meyer G, Merval R, Tedgui A. Effects of pressure-induced stretch and convection on low-density lipoprotein and albumin uptake in the rabbit aortic wall. *Circulation Res* 1996; 79: 532–40.
20. Wu CH, Chi GC, Jerng JS et al. Transendothelial macromolecular transport in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 16: 154–61.
21. Sun N, Wood NB, Hughes AD et al. Effects of transmural pressure and shear stress on LDL accumulation in the arterial wall: a numerical study using a multilayered model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H3148–57.
22. Sever P, Dahlöf B, Poulter N et al. ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2982–8.
23. Blank R, LaSalle J, Reeves R, Maroni J et al. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7: 264–73.
24. Erdine S, Ro YM, Tse HF et al. 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* 2009; 23: 196–10.
25. Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D et al. AVALON Investigators. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 571–81.
26. Cobn JN, Wilson DJ, Neutel J et al. Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia. *Am J Hypertens* 2009; 22: 137–44.
27. Preston RA, Harvey P, Herfert O et al. A randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacodynamic interaction of coadministered amlodipine and atorvastatin in 1660 patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the respond trial. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1555–69.
28. Hobbs FD, Gensini G, Mancini GB et al. JEWEL Study Group. International open-label studies to assess the efficacy and safety of single-pill amlodipine/atorvastatin in attaining blood pressure and lipid targets recommended by country-specific guidelines: the JEWEL programme. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 472–80.
29. Hobbs FD, Gensini G, Mancini GB et al. JEWEL Study Group. Can combining different risk interventions into a single formulation contribute to improved cardiovascular disease risk reduction? Rationale and design for an international, open-label program to assess the effectiveness of a single pill (amlodipine/atorvastatin) to attain recommended target levels for blood pressure and lipids (The JEWEL Program). *Int J Cardiol* 2006; 110: 242–50.
30. Hradec J, Zamorano J, Sutradhar S. Post hoc analysis of the Cluster Randomized Usual Care versus Caduet Investigation Assessing Long-term risk (CRUCIAL) trial. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 589–9.
31. Zamorano J, Erdine S, Lopez AP et al. CRUCIAL Investigators. Design and rationale of a real-life study to compare treatment strategies for cardiovascular risk factors: the CRUCIAL study. *Postgrad Med* 2010; 122: 7–15.
32. Abdel-Zaber AO, Elkoussi AE, Abudabab LH et al. Simvastatin enhances the antihypertensive effect of ramipril in hypertensive hypercholesterolemic animals and patients. Possible role of nitric oxide, oxidative stress, and high sensitivity C-reactive protein. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 701–10.
33. Rajagopalan S, Zammad F, Radauceanu A et al. Effects of valsartan alone versus valsartan/simvastatin combination on ambulatory blood pressure, C-reactive protein, lipoproteins, and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with hyperlipidemia and hypertension. *Am J Cardiol* 2007; 100: 222–6.
34. Kob KK, Quon MJ, Han SH et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation* 2004; 110: 3687–92.
35. Watanabe H, Kosuge K, Nishio S et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Life Sci* 2004; 76: 281–92.
36. Weiland D, Thoulas J, Smith WC. Assessing and improving adherence with multidrug therapy. *Lepr Rev* 2012; 83: 282–91.
37. Mabler C, Hermann K, Horne R, et al. Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany. *J Eval Clin Pract* 2010; 16: 574–79.
38. Erdine S, Arslan E. Monitoring treatment adherence in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 269–72.
39. Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 291.
40. Maddox TM, Ho PM. Medication adherence and the patient with coronary artery disease: challenges for the practitioner. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 468–72.
41. Stang D, Kriston L, von Wolff A et al. Reducing cardiovascular medication complexity in a German university hospital: effects of a structured pharmaceutical management intervention on adherence. *JMCP* 2013; 19: 396–407.
42. Wilson SA, Sanford A. Amlodipin/Atorvastatin (Caduet) for preventing heart disease. *Am Fam Physician* 2006; 15: 1067–68.
43. Neutel JM, Bestermann WH, Dyess EM et al. The use of a single-pill calcium channel blocker/statin combination in the management of hypertension and dyslipidemia: a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 22–30.

\* ———