

Фиксированная комбинация S(-)амлодипин/аторвастатин в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией

И.Б. Щербак

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Актуальность коррекции дислипидемии у пациентов с артериальной гипертензией

Многолетний опыт эпидемиологических исследований свидетельствует, что артериальная гипертензия (АГ) является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и играет первостепенную роль в инициации и прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, заболеваний периферических артерий, сердечной недостаточности, поражения почек. По результатам Фремингемского исследования (Framingham Heart Study), лишь в <20% случаев АГ отмечается изолированно, у подавляющего же большинства пациентов — сопровождается дополнительными факторами риска, преимущественно атерогенной природы. Установлено, что вероятность развития ИБС, наиболее часто и смертельно опасного последствия АГ, повышается соразмерно степени сочетания факторов риска: около 40% коронарных событий у мужчин и 68% — у женщин с АГ имеют место при наличии ≥ 2 дополнительных факторов риска и лишь 14 и 5% соответственно — в их отсутствие (Каппел W.B., 2000).

Нарушения липидного спектра крови занимают ведущее место в числе предикторов кардиоваскулярной патологии у пациентов с АГ (Mason R.P., 2003; Nickenig G., 2004). Дислипидемическая АГ (ДАГ) вызывает развитие оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, способствует прогрессированию атеросклероза, что в конечном итоге завершается сердечно-сосудистым событием (Anderson K.M. et al., 1987; Kaplan M., Aviram M., 1999; Nickenig G., 2002; Nickenig G., Harrison D.G., 2002; O'Donnell V.B., 2003; Wong N.D. et al., 2006).

Распространенность ДАГ составляет 15–31% (Eaton C.B. et al., 1994; Chobanian A.V. et al., 2003), а, по данным M.L. Johnson и соавторов (2004), ДАГ, изолированная АГ и изолированная гиперхолестеринемия присутствуют у 30; 47 и 18% населения соответственно с тенденцией к увеличению с возрастом. В исследовании EUROASPIRE III, охватившем почти 9 тыс. участников с клиническим диагнозом ИБС из 22 стран, уровень общего холестерина $\geq 4,5$ ммоль/л зарегистрирован в 51% случаев (Kotseva K. et al., 2009). В украинской популяции, по данным ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины», гиперхолестеринемия отмечается у 40–50% населения трудоспособного возраста (Коваленко В.Н. (ред.), 2008).

Прямая зависимость роста абсолютных и относительных показателей смертности от ИБС и уровня общего холестерина продемонстрирована в крупных многоцентровых исследованиях MRFIT и Seven Countries Study (Keys A., 1980; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, 1982). W.B. Каппел (2000) указывает на наличие гиперхолестеринемии у около 40% пациентов с АГ, отмечая, что повышенные уровни артериального давления (АД) и общего холестерина ассоциированы с 10-летним риском развития ИБС, равно как и значительное повышение по отдельности показателей систолического АД и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Аддитивное влияние гиперхолестеринемии и повышенного систолического и диастолического АД на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность показано и в других эпидемиологических исследованиях (Neaton J.D., Wentworth D., 1992; Lowe L.P. et al., 1998; Thomas F. et al., 2002).

Для достижения основной цели лечения больных АГ — максимального снижения риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений — необходимо не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (в том числе дислипидемии). Применительно к ДАГ, снижение уровня общего холестерина в крови и АД на 10% способствует снижению риска сердечно-сосудистых событий на 45% (Emberson J. et al., 2004). В крупном исследовании с участием 16,5 млн лиц с метаболическим синдромом коррекция в течение 10 лет 3 факторов риска (АД, холестерин ЛПНП и холестерин липопротеинов высокой плотности) до нормального уровня предотвратила 51,3 и 42,6%, до оптимального уровня — 80,5 и 82,1% сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин соответственно (Wong N.D. et al., 2003).

С учетом вышеизложенного востребованность комбинированной — гиполипидемической и антигипертензивной — терапии у пациентов с АГ весьма высока.

Эффективность комбинации амлодипин/аторвастатин: результаты исследований

Современные подходы к лечению пациентов с АГ рассматривают применение комбинации антигипертензивных и гиполипидемических препаратов как важнейшей составляющей стратегии первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Преимущества синер-

гизма этих двух видов терапии не раз доказаны в клинических исследованиях.

Многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование ASCOT — одно из важнейших в этой области. В рамках 1-й (антигипертензивной) ветви исследования — ASCOT-BPLA — сравнивали эффективность двух режимов терапии (блокатор β -адренорецепторов атенолол \pm диуретик бендрофлуметиазид и антагонист кальция амлодипин \pm ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл) в отношении риска развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от ИБС у больных АГ (n=19 257, возраст — 40–79 лет) с наличием ≥ 3 факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости без ИМ и клинических признаков ИБС в анамнезе (Dahlöf B. et al., 2005). Эффективность второй (гиполипидемической) стратегии лечения изучали во 2-й ветви исследования — ASCOT-LLA, в которую из общего числа пациентов были включены 10 305 с уровнем общего холестерина $\leq 6,5$ ммоль/л для дополнительного приема либо аторвастатина (10 мг/сут), либо плацебо (Sever P.S. et al., 2003).

Исследование ASCOT-LLA было завершено досрочно через 3,3 года по достижении статистически значимого снижения относительного риска нефатального ИМ и смерти от ИБС у пациентов, принимавших аторвастатин, по сравнению с плацебо (частота развития первичной конечной точки 1,9 и 3,0% соответственно), причем, более выраженного при одновременном приеме амлодипина по сравнению с атенололом (53 и 16% соответственно; p=0,025). Достоверные изменения в пользу аторвастатина выявлены также в отношении частоты вторичных конечных точек — фатального и нефатального инсульта, кардиоваскулярных и всех коронарных событий. Дополнительный анализ P.S. Sever и соавторов (2005) показал, что различия в пользу аторвастатина становятся очевидными уже к 30-му дню, значительными — к 3-му месяцу терапии.

Спустя еще 2,2 года преждевременно прекращено и исследование ASCOT-BPLA: оба режима терапии обеспечили достоверные различия в реакции систолического и диастолического АД в пользу комбинации амлодипин \pm периндоприл. Частота случаев нефатального ИМ, включая безболевого формы, а также смерти от ИБС в двух группах была сопоставимой, что, по мнению авторов, связано с недостаточной частотой событий, обеспечивающих достоверность отличий. Вместе с тем, по целому ряду вторичных конечных точек получены до-

стоверные свидетельства преимущества комбинации амлодипин ± периндоприл.

В то же время в исследовании ALLHAT — с применением правастатина — положительных результатов достичь не удалось в связи с недостаточным снижением уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, 2002).

В рандомизированных многоцентровых исследованиях AVALON и RESPOND оценена эффективность и безопасность применения амлодипина и аторвастатина у больных АГ и дислипидемией с высоким сердечно-сосудистым риском ($n=847$ и 1660 соответственно) (Messerli F.H. et al., 2006; Preston R.A. et al., 2007). Спустя 8 нед лечения в группе принимавших сочетанно амлодипин (5 мг/сут) и аторвастатин (10 мг/сут) целевые уровни АД и холестерина ЛПНП достигнуты у 45% пациентов, в отличие от лиц, принимавших их по отдельности в тех же дозах (8,3 и 28,6% соответственно) и плацебо (3,5%). После 28 нед терапии двумя препаратами 10-летний сердечно-сосудистый риск по Фремингемской шкале снизился в >2 раза (с 15,1 до 6,9%) (исследование AVALON). Аналогичные результаты получены и в исследовании RESPOND: через 8 нед в группах пациентов, получавших одновременно амлодипин и аторвастатин, отмечено дозозависимое статистически значимое снижение систолического АД, холестерина ЛПНП и показателей Фремингемской системы оценки риска.

Целесообразность применения комбинированной лекарственной формы амлодипин/аторвастатин в 1 таблетке показана в крупных многоцентровых клинических исследованиях GEMINI, CUSP, CAPABLE, GEMINI-AALA, JEWEL I, JEWEL II, продемонстрировавших не только успешную коррекцию обоих факторов сердечно-сосудистого риска, но и повышение комплаенса (Blank R. et al., 2005; Erdine S. et al., 2009; Ferdinand K.C. et al., 2009; Hobbs Richard F.D. et al., 2009; Neutel J.M. et al., 2009). Последнее чрезвычайно важно, поскольку отсутствие приверженности лечению (являющееся, по мнению М.А. Мипгег и соавторов (2007), одним из непризнанных факторов сердечно-сосудистого риска) достоверно приводит к повышению частоты случаев госпитализации и смертности от всех причин на 58 и 81% соответственно (Ho P.M. et al., 2006). В другом ретроспективном когортном исследовании CARPE приверженность пациентов с АГ и дислипидемией ($n=4703$) лечению амлодипином и аторвастатином в единой таблетированной форме значительно превышала таковую при их приеме по отдельности (Patel B.V. et al., 2008).

Максимальную привлекательность указанной терапевтической комбинации обеспечивают такие дополнительные положительные эффекты, как улучшение функции эндотелия сосудов (Mason R.P. et al., 2008), снижение маркеров воспаления (С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, интерлейкина-6) в плазме крови, снижение инсулинорезистентности, регресс массы миокарда левого желудочка (Fogari R. et al., 2006;

Charbonneau F. et al., 2008; Ge C.J. et al., 2008; Koh K.K. et al., 2011), улучшение фибринолитических свойств крови (Fogari R. et al., 2004), уменьшение размера и кальцификации атеросклеротической бляшки (Martín-Ventura J.L. et al., 2008).

Таким образом, комбинация фиксированных доз амлодипин/аторвастатин в 1 таблетке является удобной и эффективной стратегией лечения больных АГ и дислипидемией с доказанным потенциалом в плане коррекции сердечно-сосудистого риска и повышения комплаенса. Эти выводы нашли отражение в Европейских рекомендациях по ведению АГ (Manca G. et al., 2010).

S(-)амлодипин/аторвастатин: дополнительные преимущества

Вазодилатирующие свойства амлодипина, представляющего собой рацемическую смесь левовращающих (S-) и правовращающих (R-) энантиомеров, обуславливает первый из них, при этом, как показало исследование Х.Р. Zhang и соавторов (2002), S(-)амлодипин обладает способностью в 1000 раз сильнее связываться с дигидропиридиновыми рецепторами. R(-) энантиомер, будучи неактивным как антагонист кальция, однако, не является фармакологически инертным (Patil P.A., Kothekar M.A., 2006). Кининзависимые механизмы его действия обуславливают избыточный синтез оксида азота эндотелием сосудов, вследствие чего происходит чрезмерная дилатация прекапиллярных сфинктеров, нарушающая прекапиллярный постуральный вазоконстрикторный рефлекс — физиологический механизм, предупреждающий развитие отеков нижних конечностей в вертикальном положении тела. По-видимому, именно присутствие R(-) энантиомера в рацемическом амлодипине обуславливает развитие наиболее характерной для препарата побочной реакции — периферических отеков, имеющих дозозависимый характер и особенно выраженных у пациентов пожилого возраста (Лутай М.И. и соавт., 2009).

Энантиомеры амлодипина имеют и другие фармакологические различия. Например, показатель C_{max} в рацемическом препарате обеспечивается на 53% за счет S(-) энантиомера и на 47% — за счет его R-двойника. Длительность периода полувыведения амлодипина также связана с активностью S(-) энантиомера. Рацемический амлодипин в большей степени связан с белками плазмы крови, что несколько замедляет начало его действия по сравнению с S(-) амлодипином.

Учитывая это, S(-)амлодипин признан более безопасным в сравнении с рацемическим амлодипином (особенно у лиц пожилого возраста, при наличии хронической почечной недостаточности, заболеваний печени), поскольку при применении в более низких дозах демонстрирует убедительную клиническую эффективность и отсутствие побочных эффектов (Thacker H.P., 2007).

В масштабном многоцентровом постмаркетинговом наблюдении SESA показана высокая эффективность этой формы амлодипина в дозах 2,5 и 5 мг/сут, при этом отеки, имевшие место у части больных при ле-

чении рацемическим амлодипином, после перевода их на S(-)амлодипин отмечены лишь у 1,3% (SESA study, 2003). В субисследованиях MICRO-SESA I и MICRO-SESA II антигипертензивный ответ на терапию S(-)амлодипином показан у 73,3 и 96,5% больных АГ, более выраженный у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом и прямо пропорциональный возрасту больных (SESA study group, 2005a; b).

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом клиническом испытании L. Pathak и соавторов (2004) доза S(-)амлодипина 2,5 мг была эквивалентной по клинической эффективности и переносимости 5 мг рацемического амлодипина у 97 и 91% пациентов с АГ I–II степени соответственно.

В рандомизированном сравнительном клиническом исследовании, проведенном на базе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (Москва), подтверждено преимущество S(-)амлодипина в дозе 2,5 мг перед оригинальным препаратом, содержащим рацемический амлодипин в дозе 5 мг, у 36 больных с мягкой и умеренной АГ, заключавшееся в более эффективном снижении АД через 4 нед терапии (однако через 8 нед терапии гипотензивное действие препаратов было сопоставимым). Показано, что монотерапия S(-)амлодипином не вызывает активации симпатoadrenalовой системы, не влияет на метаболизм глюкозы и общего холестерина, не повышает уровень креатинина в крови, что позволяет применять его у больных АГ и сопутствующим сахарным диабетом, атерогенной дислипидемией, почечной недостаточностью. При минимальном риске развития периферических отеков препарат демонстрировал метаболическую нейтральность и клиническую прогнозируемость (Арсеньева К.Е., 2008).

Обзор клинических исследований Н.Р. Thacker (2007) показал отсутствие лекарственных взаимодействий комбинации S(-)амлодипина с ацетилсалициловой кислотой, органическими нитратами, блокаторами β -адренорецепторов, статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы.

В свете приведенных данных фиксированная комбинация S(-)амлодипин/аторвастатин предоставляет дополнительные преимущества в лечении пациентов с АГ и дислипидемией не только молодого и среднего возраста, но и старших возрастных групп, наиболее склонных к проявлению побочных эффектов антигипертензивной терапии.

Список использованной литературы

- Арсеньева К.Е. (2008) S(-)амлодипин: новые возможности фармакотерапии артериальной гипертензии. РМЖ (Русский медицинский журнал), 16(21): 1466–1496.
- Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии., Морион, Киев, 1424 с.
- Лутай М.И., Лысенко А.Ф., Моисеев О.И. (2009) Использование оптических изо-

меров известных сердечно-сосудистых средств — путь к повышению их эффективности и переносимости. Укр. кардіол. журн., 4: 13–23.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (2002) Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 288(23): 2998–3007.

Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D. (1987) Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*, 257(16): 2176–2180.

Athyros V.G., Tziomalos K., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. (2010) Atorvastatin: safety and tolerability. *Expert Opin. Drug Saf.*, 9(4): 667–674.

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.

Charbonneau F., Anderson T.J., Title L. et al. (2008) Modulation of arterial reactivity using amlodipine and atorvastatin measured by ultrasound examination (MARGAUX). *Atherosclerosis*, 197(1): 420–427.

Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289(19): 2560–2572.

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.

Eaton C.B., Feldman H.A., Assaf A.R. et al. (1994) Prevalence of hypertension, dyslipidemia, and dyslipidemic hypertension. *J. Fam. Pract.*, 38(1): 17–23.

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.; 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.

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.

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.

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.

Ho P.M., Rumsfeld J.S., Masoudi F.A. et al. (2006) Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, 166(17): 1836–1841.

Hobbs Richard F.D., Gensini G., Mancini John G.B. et al.; JEWEL Study Group (2009) Inter-

national 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.

Johnson M.L., Pietz K., Battelman D.S., Beyth R.J. (2004) Prevalence of comorbid hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. *Am. J. Manag. Care*, 10(12): 926–932.

Kannel W.B. (2000) Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am. J. Hypertens.*, 13(1 Pt. 2): 3S–10S.

Kaplan M., Aviram M. (1999) Oxidized low density lipoprotein: atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation. An inhibitory role for nutritional antioxidants and serum paraoxonase. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 37(8): 777–787.

Keys A. (1980) Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press.

Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. et al. (2011) Additive beneficial effects of atorvastatin combined with amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension. *Int. J. Cardiol.*, 146(3): 319–325.

Kotseva K., Wood D., De Backer G. et al.; EUROASPIRE Study Group (2009) 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(2): 121–137.

Lowe L.P., Greenland P., Ruth K.J. et al. (1998) Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch. Intern. Med.*, 158(18): 2007–2014.

Mancia G., Laurent S., Agabiti-Roseic E. et al. (2010) Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии. *Артериальная гипертензия*, 19(9): 63–106.

Martin-Ventura J.L., Muñoz-García B., Blanco-Colio L.M. et al. (2008) Treatment with amlodipine and atorvastatin has additive effect on blood and plaque inflammation in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Kidney Int. Suppl.*, 111: S71–S74.

Mason R.P. (2003) Atheroprotective effects of long-acting dihydropyridine-type calcium channel blockers: evidence from clinical trials and basic scientific research. *Cerebrovasc. Dis.*, 16 Suppl. 3: 11–17.

Mason R.P., Kubant R., Heeba G. et al. (2008) Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin in reversing LDL-induced endothelial dysfunction. *Pharm. Res.*, 25(8): 1798–1806.

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.

Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (1982) Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA*, 248(12): 1465–1477.

Munger M.A., van Tassel B.W., LaFleur J. (2007) Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *MedGenMed.*, 9(3): 58.

Neaton J.D., Wentworth D. (1992) Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch. Intern. Med.*, 152(1): 56–64.

Neutel J.M., Bestermann W.H., Dyess E.M. et al. (2009) 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)*, 11(1): 22–30.

Nickenig G. (2002) Central role of the AT(1)-receptor in atherosclerosis. *J. Hum. Hypertens.*, 16 Suppl 3: S26–S33.

Nickenig G. (2004) Should angiotensin II receptor blockers and statins be combined? *Circulation*, 110(8): 1013–1020.

Nickenig G., Harrison D.G. (2002) The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation*, 105(3): 393–396.

O'Donnell V.B. (2003) Free radicals and lipid signaling in endothelial cells. *Antioxid. Redox. Signal.*, 5(2): 195–203.

Patel B.V., Leslie R.S., Thibaud P. et al. (2008) Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen. *Vasc. Health Risk Manag.*, 4(3): 673–681.

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

Patil P.A., Kothekar M.A. (2006) Development of safer molecules through chirality. *Indian J. Med. Sci.*, 60: 427–437.

Preston R.A., Harvey P., Herfert O. et al. (2007) 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.*, 47(12): 1555–1569.

SESA study group (2003) Safety and efficacy of S-amlodipine — SESA study. *JAMA-India*, 2(8): 81–85.

SESA study group (2005a) MICRO-SESA-I — Safety and Efficacy of S(-)Amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension. *Medical Gazette*, C39(6): 243–250.

SESA study group (2005b) MICRO-SESA-II — Safety and Efficacy of S(-)Amlodipine in the Treatment of Isolated Systolic Hypertension in Elderly Patients. *Medical Gazette*, XXXIX(8): 353–358.

Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al., the ASCOT investigators (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 361: 1149–1158.

Sever P.S., Poulter N.R., Dahlöf B., Wedel H.; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators (2005) Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am. J. Cardiol.*, 96(5A): 39F–44F.

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

Thomas F., Bean K., Guize L. et al. (2002) Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women. *Eur. Heart J.*, 23(7): 528–535.

Wong N.D., Lopez V., Tang S., Williams G.R. (2006) Prevalence, treatment, and control of combined hypertension and hypercholesterolemia in the United States. *Am. J. Cardiol.*, 98(2): 204–208.

Wong N.D., Pio J.R., Franklin S.S. et al. (2003) Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 91(12): 1421–1426.

Zhang X.P., Loke K.E., Mital S. et al. (2002) Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R+ enantiomer of amlodipine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 39(2): 208–214.

За дополнительной
інформацією
обращайтесь в компанію
«ООО Кусум Фарм»
<http://www.kusumpharm.com>

