

E. Kékes

Hypertension Centre Óbuda, Будапешт, Угорщина

Успіхи лікування хворих на артеріальну гіпертензію та дисліпідемію фіксованою комбінацією аторвастатин/амлодипін

Проведено комбіновану антигіпертензивну та гіполіпідемічну терапію у 2606 хворих на артеріальну гіпертензію та дисліпідемію. Основним компонентом терапії була фіксована комбінація аторвастатин/амлодипін у декількох різних варіантах дозування. Мета дослідження — досягнення оптимального цільового рівня артеріального тиску і ліпідного профілю. Протягом 6 міс середнє значення артеріального тиску знизилося з 155,9/90,18 до 132,77/80,04 мм рт. ст., тобто на 86,5%. За цей період також відзначено позитивні зміни ліпідного профілю: рівень загального холестерину знизився з 5,97 до 4,68 ммоль/л, холестерину ліпопротеїдів низької щільності — з 3,45 до 2,49 ммоль/л, тригліцеридів — з 2,1 до 1,69 ммоль/л. Щодо двох останніх показників для осіб із високим кардіоваскулярним ризиком досягнуто цільового рівня 2,5 і 1,7 ммоль/л відповідно. У результаті лікування кардіоваскулярний ризик значуще знизився для пацієнтів обох статей у всіх вікових групах незалежно від прихильності їх до тютюнопаління.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, комбінована антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія, фіксована комбінація, аторвастатин/амлодипін, кардіоваскулярний ризик.

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) — значущий фактор кардіоваскулярного ризику, що підтверджено значною кількістю досліджень і метааналізів. Один із найбільш переконливих доказів представлено S. Lewington та співавторами (2002), які на підставі обробки даних 61 проспективного дослідження за участю ≈1 млн осіб продемонстрували, що частота хвороби коронарних артерій та інсульту пропорційно зростає з підвищенням систолічного і діастолічного артеріального тиску (АТ) та з віком. За результатами аналізу, проведеного Американською кардіологічною асоціацією (American Heart Association — АНА) у 2011 р., встановлено, що найважливішим фактором ризику серцево-судинних захворювань є холестерин (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ХС неліпопротеїдів високої щільності (Roger V.L. et al., 2011). Результати дослідження MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) підтверджують, що навіть узагалі здорових осіб ці фактори є одними із дуже сильних щодо розвитку серцево-судинних захворювань. Продемонстровано, що дисліпідемія супроводжується потовщенням інтими сонних артерій і виявленням кальцію у коронарних судинах, таким чином, підвищення рівня ліпідів у плазмі крові можна розглядати як стабільний предиктор атеросклерозу (Paramsothy P. et al., 2010a; b). Наявність одночасно двох факторів, що загрожують життю, експоненційно підвищує ризик розвитку подій, пов'язаних із атеросклерозом. Типові результати продемонстровані також потягом 10-річного дослідження MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial): одночасне підвищення систолічного АТ та рівня загального ХС експоненційно збільшує кількість летальних випадків від коронарних захворювань, у розрахунку на 10 тис. мешканців на рік (Neaton J.D., Wentworth D., 1992; Stamler J.,

Neaton J.D., 2008). J.R Emberson та співавтори (2003) досліджували це питання з точки зору охорони здоров'я у 24 англійських містах і встановили, що 80% усіх серцево-судинних подій пов'язані з АГ, гіперхолестеринемією та тютюнопалінням. Поєднання АГ та гіперхолестеринемії підвищує ризик таких подій у 9 разів порівняно з відсутністю цих факторів. Доведена надзвичайна несприятливість поєднаної дії АГ і гіперхолестеринемії. Окиснені молекули ХС ЛПНЩ пригнічують активацію ендотеліальної NO-синтази, що призводить до зменшення продукції NO, несприятливої реактивності судинної стінки та підвищення її жорсткості. Гіперхолестеринемія стимулює вивільнення реніну у плазмі крові, призводить до підвищення рівня тканинного ендотеліну. До того ж, при АГ зрушення в судинній стінці й оксидативний стрес сприяють проникненню молекул ЛПНЩ всередину стінки судин та їх відкладенню (Sposito A.C., 2004). Угорські вчені E. Kékes і E. Berentey (2001) повідомили про те, що в угорській популяції хворих на АГ дуже багато осіб із метаболічними порушеннями. Угорський реєстр з артеріальної гіпертензії на підставі обробки даних про 40 тис. осіб із АГ надав точні дані. Згідно з цим реєстром, у 61% хворих на АГ виявлено високий рівень загального ХС, у 54% — високий рівень тригліцеридів, у 49,4% зафіксовано порушення обміну вуглеводів (рівень глюкози у крові >5,6 ммоль/л) (Kékes E. et al., 2006).

Єдиним вірним терапевтичним підходом є застосування комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії. 5 найбільших досліджень щодо АГ — ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction), VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), INVEST (International VERA-pamil SR Trandolapril Study), ASCOT (Anglo-

Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) — продемонстрували, що для досягнення цільових рівнів АГ та ХС у 63–85,1% випадках необхідним було застосування саме комбінованої терапії (Dahlöf B. et al., 2002; The ALLHAT Collaborative Research Group, 2002; Pepine C.J. et al., 2003; Julius S. et al., 2004; Dahlöf B. et al., 2005; Ito M.K., 2012). M.K. Ito (2012) на підставі аналізу всіх доступних рандомізованих досліджень 2004–2011 рр. дійшов висновку, що інтенсивна терапія із застосуванням статинів може впливати на розвиток атеросклерозу і, відповідно, значущо зменшувати кількість кардіоваскулярних подій у осіб із дисліпідемією, в яких неможливо досягти цільового рівня ліпідів шляхом впливу на спосіб життя. Це є чинним і щодо пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози та цукровим діабетом (Colhoun H.M. et al., 2004; Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators et al., 2008). За даними дослідження JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial), для здійснення впливу на вже існуючий атеросклероз початковий рівень ХС ЛПНЩ необхідно знизити на 50% (Ridker P.M. et al., 2008), а взагалі цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить 1,8–2 ммоль/л (Kékes E., 2010a).

Здається логічним, що наявність одночасно АГ та гіперліпідемії потребує комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії. Проте незважаючи на прийняті настанови та проведення комбінованого лікування, досягти адекватного контролю кардіоваскулярного ризику не вдається (Whitworth J.A. et al., 2003). Наглядним прикладом є результати дослідження EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention. Through Intervention to Reduce Events) III, які демонструють, що лише у 56–48% пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями вдається досягти цільового рівня АТ та ліпідів у плазмі крові

при дотриманні протоколу лікування відповідно до настанов Європейського кардіологічного товариства (European Society of Cardiology — ESC) 2007 р. (Graham I. et al., 2007; Kotseva K. et al., 2009). Отримані дані привели до розробки мультимодальної стратегії з використанням полікомпонентних лікарських засобів (polypill), які містять ≥ 2 активні речовини (Wald N.J., Law M.R., 2003). Застосування таких лікарських засобів не лише зумовлювало зменшення кількості кардіоваскулярних подій, але й підвищувало прихильність пацієнтів до лікування (Charman R.H. et al., 2010). Досі найуспішнішим прикладом застосування мультимодальної стратегії для терапії пацієнтів із АГ та гіперліпідемією є комбінація аторвастатин/амлодипін, успішне застосування якої стало частиною повсякденного медичного лікування, що застосовують наразі і в Угорщині (Alföldi S., 2011).

Мета дослідження — вивчення ефективності титрування дози фіксованої комбінації аторвастатин/амлодипін для досягнення цільового рівня АТ і ліпідів у плазмі крові, а також її впливу на серцево-судинний ризик.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 2606 хворих (1267 жінок і 1339 чоловіків) на АГ та дисліпідемію віком 18–75 років із АТ $>150/90$ мм рт. ст., в яких за результатами попереднього лікування не вдалося досягти цільового значення АТ $<140/90$ мм рт. ст. Усі учасники страждали на дисліпідемію, тобто мали рівень загального ХС у плазмі крові >5 ммоль/л, ХС ЛПНЩ >3 ммоль/л, тригліцеридів $>1,7$ ммоль/л. Критерієм включення була наявність одночасно АГ та дисліпідемії. До участі у дослідженні залучені пацієнти з есенціальною АГ, у тому числі хворі з метаболічним синдромом і цукровим діабетом.

Дизайн дослідження не передбачав втручання у тактику лікаря, проведено лише збір даних відповідно до вищезазначених аспектів. Усіх учасників розподілили на групи:

- 1-ша група — всі хворі одержували фіксовану комбінацію аторвастатин/амлодипін (Дуплекор®* виробництва компанії «Ріхтер Гедеон», Угорщина/Румунія).
- 2-га група — залежно від застосованої дози препарату Дуплекор® учасники були розподілені на 4 підгрупи:
 - аторвастатин 10 мг/амлодипін 5 мг;
 - аторвастатин 20 мг/амлодипін 5 мг;
 - аторвастатин 10 мг/амлодипін 10 мг;
 - аторвастатин 20 мг/амлодипін 10 мг.
- 3-тя група — вищезазначені підгрупи у подальшому розділено на 2 частини залежно від того, застосовують хворі додатково інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) чи блокатор рецепторів ангіотензину II. 51,3% пацієнтів одержували інгібітор АПФ, а 48,3% — блокатор рецепторів

ангіотензину II. У ході дослідження не проаналізовано випадків терапії стійкої АГ лише препаратом Дуплекор® без застосування інших антигіпертензивних засобів. Цей аналіз буде проведено пізніше, після набору достатньої кількості учасників.

Цільовий рівень АТ становив $<140/90$ мм рт. ст. Цільовий рівень ліпідів у плазмі крові був встановлений відповідно до рекомендацій ESC з лікування дисліпідемій 2011 р., а також консенсусу, прийнятого на 5-й Угорській консенсусній конференції (Pados G. et al., 2011; Reiner Z. et al., 2011). Учасників дослідження віднесено до категорії хворих із високим рівнем кардіоваскулярного ризику, відповідно до цього були визначені такі цільові рівні: загальний ХС $<4,5$ ммоль/л; ХС ЛПНЩ $<2,5$ ммоль/л; тригліцериди $<1,7$ ммоль/л; ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у чоловіків <1 ммоль/л, у жінок — $<1,3$ ммоль/л.

Проведені обстеження: антропометрія, вимірювання АТ та частоти серцевих скорочень (ЧСС), визначення рівня глюкози у плазмі крові натще, загального ХС, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів, сечової кислоти, креатинфосфокінази (КФК), аланінамінотрансферази (АлАТ), гамма-глутамінтрансферази (ГГТ), оцінка кардіоваскулярного ризику за шкалою Heart SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (Conroy R.M. et al., 2003).

Результати клінічних спостережень: досягнення цільового рівня АТ та ліпідів, реєстрація побічної дії (на підставі клінічних і лабораторних даних), дотримання терапевтичних призначень.

Термін дослідження: запланований термін дослідження становив 2 роки (з оцінкою проміжних результатів на початку дослідження, через 1, 3, 6 міс, 1 і 2 роки).

Запланована кількість учасників становила 2700 осіб.

Статистичну обробку даних проведено за допомогою системи SPSS за стандартною методикою досліджень: середні показники (mean — М), середнє квадратичне відхилення (standard deviation — SD), медіана, максимальні та мінімальні значення, критерій Стьюдента (t), обчислення кореляції.

У цій публікації наведено звіт за результатами перших 6 міс дослідження.

Результати та їх обговорення

Вік хворих, антропометричні дані

Антропологічні дані на початку досліджень наведено у табл. 1. Середня окружність талії у жінок належить до показників, характерних для групи ризику (в нормі <88 см), у чоловіків — не досягає верхньої межі норми (102 см).

АТ і ліпідограма на початку дослідження

На початку досліджень усім учасникам незалежно від дози препарату, яку вони отримують, проведено вимірювання АТ та визначення рівня ліпідів у плазмі крові. Результати вимірювання АТ і ЧСС (загальні та з розподілом за статтю) наведено у табл. 2. Ліпідограму на початку дослідження наведено у табл. 3.

Результати за період 1–3 та 6 міс дослідження

Динаміку показників АТ та ліпідограма в усіх учасників протягом 6 міс дослідження (незалежно від призначеної дози препарату) наведено у табл. 4.

Динаміку АТ та ліпідного профілю з розподілом учасників дослідження за статтю наведено у табл. 5а і 5б.

Серед загального контингенту хворих середні показники систолічного та діастолічного АТ постійно і вірогідно знижувалися зі 155,9/90,18 до 132,7/80,04 мм рт. ст. Середній рівень загального ХС знизився з 5,97 до 4,68 ммоль/л, рівень ХС ЛПНЩ — з 3,45 до 2,44 ммоль/л, а рівень тригліцеридів у плазмі крові — з 2,1 до 1,69 ммоль/л.

Виявлено, що у чоловіків середній рівень ХС ЛПВЩ достовірно не змінювався, водночас у жінок цей показник підвищився з 1,34 до 1,49 ммоль/л. Зважаючи на те, що, за винятком рівня ХС ЛПВЩ, щодо інших показників не відзначено різниці між чоловіками та жінками, надалі оцінка результатів проводитиметься незалежно від статі учасників.

Ефект від зміни дозування препарату під час лікування

Ефект застосування фіксованої комбінації аторвастатин/амлодипін продемонстро-

Таблиця 1

Антропометричні дані на початку дослідження

	Усі учасники (n=2606)		Чоловіки (n=1339)		Жінки (n=1267)	
	М	SD	М	SD	М	SD
Вік, років	65,4	14,2	66,3	16,5	64,5	15,7
Зріст, см	169,05	9,3	175,18	7,47	163,39	6,94
Маса тіла, кг	84,51	17,01	91,85	16,06	77,73	14,95
Окружність талії, см	96,75	13,53	99,75	13,87	93,98	12,61

Таблиця 2

Показники систолічного і діастолічного АТ і ЧСС на початку дослідження

Показник	Усі учасники		Чоловіки		Жінки	
	М	SD	М	SD	М	SD
Систолічний АТ, мм рт. ст.	155,9	15,72	157,18	15,08	154,54	16,29
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	90,18	9,66	90,9	9,44	89,42	9,85
ЧСС, уд./хв	74,5	7,4	75,3	6,5	73,4	5,3

Таблиця 3

Показники ліпідного профілю на початку дослідження

Показник	Усі учасники		Чоловіки		Жінки	
	М	SD	М	SD	М	SD
Загальний ХС, ммоль/л	5,97	0,8	5,96	0,81	5,98	0,79
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,45	0,84	3,44	0,86	3,45	0,82
Тригліцериди, ммоль/л	2,1	0,83	2,12	0,87	2,09	0,8
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,38	0,47	1,42	0,54	1,34	0,37

*Препарат Дуплекор® в Угорщині зареєстрований під торговою назвою Атіатор® — Прим. ред.

Таблиця 4 Динаміка показників АТ і ліпідного профілю за 6 міс серед загального контингенту учасників (із визначенням значущості тренду)

Показник	p	t	М			
			На початку дослідження	1 міс	3 міс	6 міс
Систолічний АТ, мм рт. ст.	<0,001	17,1	155,9	140,26	136,94	132,77
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	<0,001	12,712	90,18	82,79	83,58	80,04
Загальний ХС, ммоль/л	<0,001	11,842	5,97	5,34	5,02	4,68
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<0,001	6,93	3,45	3,45	2,69	2,49
Тригліцериди, ммоль/л	<0,001	5,331	2,1	2,1	1,79	1,69
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	<0,011	5,326	1,38	1,38	1,43	1,45

Таблиця 5а Динаміка показників АТ і ліпідного профілю за 6 міс серед чоловіків (із визначенням значущості тренду)

Показник	p	t	М			
			На початку дослідження	1 міс	3 міс	6 міс
Систолічний АТ, мм рт. ст.	<0,001	12,221	157,18	141,46	137,08	133,09
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	<0,001	8,75	90,9	83,65	81,65	80,23
Загальний ХС, ммоль/л	<0,001	8,649	5,97	5,32	5,01	4,65
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<0,001	5,266	3,44	2,97	2,76	2,51
Тригліцериди, ммоль/л	<0,001	3,425	2,12	1,85	1,83	1,74
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Недостовірне	1,466	1,42	1,35	1,39	1,4

Таблиця 5б Динаміка показників АТ і ліпідного профілю за 6 міс серед жінок (із визначенням значущості тренду)

Показник	p	t	М			
			На початку дослідження	1 міс	3 міс	6 міс
Систолічний АТ, мм рт. ст.	<0,001	11,898	154,54	139,15	136,83	132,49
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	<0,001	9,147	89,42	82	85,27	79,88
Загальний ХС, ммоль/л	<0,001	8,09	5,97	5,35	5,03	4,7
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<0,001	4,536	3,45	3,02	2,63	2,46
Тригліцериди, ммоль/л	<0,001	4,131	2,09	1,8	1,75	1,65
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	<0,01	4,117	1,34	1,39	1,46	1,49

вано для таких варіантів дозування: 1) аторвастатин 10 мг/амлодипін 5 мг; 2) аторвастатин 20 мг/амлодипін 5 мг; 3) аторвастатин 10 мг/амлодипін 10 мг; 4) аторвастатин 20 мг/амлодипін 10 мг. Динаміку рівня АТ і ліпідного профілю наведено у табл. 6–9.

При порівнянні режиму дозування встановлено, що лікарі призначали препарат Дуплекор® із вмістом 10 мг амлодипіну у тих випадках, коли початкові показники систолічного і діастолічного АТ були більш високими. Незважаючи на це в обох підгрупах (Дуплекор® 10/10 мг і Дуплекор® 20/10 мг) середній рівень АТ був достовірно нижчим за 140/90 мм рт. ст. В обох підгрупах, які отримували лікування препаратом із нижчою дозою амлодипіну (Дуплекор® 10/5 мг і Дуплекор® 20/5 мг), середній рівень АТ також достовірно знизився.

При аналізі динаміки ліпідного профілю встановлено, що зниження рівня загального ХС більш значні при застосуванні препарату із 20 мг аторвастатину, ніж при застосуванні 10 мг, але ці відмінності не набули значущості. Щодо рівня ХС ЛПНЩ підвищення дози аторвастатину не дало суттєвої відмінності у результатах, яка б потребувала оцінки. Початкові значення рівня тригліцеридів у плазмі крові були вищими у тих учасників, які отримували 20 мг аторвастатину; в результаті лікування у цій підгрупі досягнуто більш значних результатів ($p < 0,05$).

Дослідження дії інгібіторів РААС, які застосовували одночасно з амлодипіном

Оскільки майже всі учасники отримували інгібітори ренін-ангіотензин-альдосте-

ронової системи (РААС) (інгібітор АПФ — 51,3%; блокатори рецепторів ангіотензину II — 48,3%), у ході дослідження проаналізовано, чи відрізняється вплив цих двох класів інгібіторів РААС на зниження АТ при додаванні їх до амлодипіну у дозі 5 і 10 мг. Достовірної різниці між дією препаратів вищезазначених класів не виявлено.

Досягнення цільового рівня АТ

За 6 міс терапії середній рівень систолічного АТ знизився з 155,9 до 132,77 мм рт. ст., діастолічного АТ — з 90,18 до 80,04 мм рт. ст. Таким чином, через 6 міс середні показники становили $\approx 130/80$ мм рт. ст. Динамічні зміни частки тих учасників, які досягли цільового рівня АТ $< 140/90$ мм рт. ст., відносно загальної кількості учасників показано на рис. 1. Після початку лікування частка пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ, становила через 3 міс — 72,5%, через 6 міс — 86,5%.

Досягнення цільових показників ліпідного профілю

За 6 міс терапії середній рівень загального ХС у плазмі крові знизився з 5,97 до 4,68 ммоль/л; ХС ЛПНЩ — з 3,45 до 2,49 ммоль/л, тригліцеридів — з 2,1 до 1,69 ммоль/л. Всі зазначені зміни були високодостовірні ($p < 0,001$). У чоловіків рівень ХС ЛПВЩ не зазнав достовірних змін, а у жінок підвищився з 1,34 до 1,49 ммоль/л ($p < 0,05$). При оцінюванні середніх показників загального ХС, ХС ЛПНЩ і тригліцеридів встановлено, що учасники дослідження досягли цільового рівня. Динаміку частки тих хворих, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, відносно загальної кількості учасників показано на рис. 2.

Динаміка оцінки кардіоваскулярного ризику протягом 6 міс терапії

Проведено аналіз результатів у двох групах учасників: тих, які палять тютюн, і тих, які не палять. В обох групах окремо оцінено показники осіб різної статі віком ≥ 40 років на підставі Європейської шкали оцінювання кардіоваскулярного ризику Heart SCORE (визначення ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій у наступні 10 років).

Серед осіб, які не палять, у жінок початковий рівень кардіоваскулярного ризи-

Таблиця 6 Вплив препарату Дуплекор® 10/5 мг на АТ і ліпідний профіль (із визначенням значущості тренду)

Показник	На початку дослідження		1 міс		3 міс		6 міс		p	Абсолютне зниження
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD		
Систолічний АТ, мм рт. ст.	154,1	16,11	137,34	11,3	137,18	12,35	132,61	11,15	<0,001	21,5
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	89,88	9,81	82,05	7,46	86,19	6,17	79,38	5,05	<0,001	10,4
ЧСС, уд./хв	72,4	6,7	74,4	4,5	78,12	6,4	72,79	6,7	Недостовірне	–
Загальний ХС, ммоль/л	5,85	0,73	5,25	0,78	5,11	0,86	4,81	0,81	<0,001	1,04
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,36	0,87	2,85	0,76	2,72	0,78	2,52	0,6	<0,001	0,84
Тригліцериди, ммоль/л	1,96	0,76	1,7	0,67	1,71	0,58	1,68	0,54	<0,05	0,1
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,34	0,41	1,36	0,46	1,43	0,49	1,4	0,56	<0,05	0,1

Таблиця 7 Вплив препарату Дуплекор® 20/5 мг на АТ і ліпідний профіль (із визначенням значущості тренду)

Показник	На початку дослідження		1 міс		3 міс		6 міс		p	Абсолютне зниження
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD		
Систолічний АТ, мм рт. ст.	154,43	15,9	138,34	10,56	134,9	10,05	131,36	9,21	<0,001	23,04
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	89,34	9,34	81,46	6,61	80,7	5,92	79,94	4,94	<0,001	9,44
ЧСС, уд./хв	74,5	5,7	74,6	4,8	74,3	5,99	73,8	5,71	Недостовірне	–
Загальний ХС, ммоль/л	6,05	0,74	5,34	0,77	5,03	0,89	4,64	0,66	<0,001	1,41
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,41	0,86	3,01	0,84	2,78	0,9	2,45	0,69	<0,001	0,96
Тригліцериди, ммоль/л	2,31	0,8	1,98	0,7	1,89	0,83	1,67	0,57	<0,001	0,64
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,45	0,56	1,37	0,42	1,37	0,45	1,49	0,54	Недостовірне	–

Таблиця 8

Вплив препарату Дуплєкор® 10/10 мг на АТ і ліпідний профіль (із визначенням значущості тренду)

Показник	На початку дослідження		1 міс		3 міс		6 міс		P	Абсолютне зниження
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD		
Систолічний АТ, мм рт. ст.	157,1	15,72	142,07	11,13	135,5	8,82	131,83	7,53	<0,001	-25,27
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	90,31	9,05	83	7,5	80,41	6,16	80,07	5,44	<0,001	-10,2
ЧСС, уд./хв	75,2	5,4	75,6	6,1	76,29	6,42	74,09	6,39	Недостовірне	-
Загальний ХС, ммоль/л	5,87	0,82	5,43	0,8	4,84	0,83	4,58	0,69	<0,001	-1,29
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,59	0,74	3,21	0,79	2,55	0,71	2,45	0,63	<0,001	-1,14
Тригліцериди, ммоль/л	1,95	0,69	1,78	0,65	1,63	0,55	1,69	0,87	Недостовірне	-0,26
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,32	0,43	1,41	0,5	1,51	0,5	1,5	0,39	<0,01	+0,04

Таблиця 9

Вплив препарату Дуплєкор® 20/10 мг на АТ і ліпідний профіль (із визначенням значущості тренду)

Показник	На початку дослідження		1 міс		3 міс		6 міс		P	Абсолютне зниження
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD		
Систолічний АТ, мм рт. ст.	160,68	13,61	145,66	10,33	140,87	10,72	136,19	10,61	<0,001	24,41
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	91,91	10,4	85,69	8,65	84,91	6,24	81,66	5,48	<0,001	10,3
ЧСС, уд./хв	75,6	7,5	75,6	7,5	75,15	7,81	73,96	7,55	Недостовірне	-
Загальний ХС, ммоль/л	6,24	0,91	5,38	0,81	4,96	1,22	4,52	0,78	<0,001	1,72
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,52	0,82	2,93	0,83	2,72	0,94	2,51	0,79	<0,001	1,01
Тригліцериди, ммоль/л	2,3	1,07	1,91	0,77	1,89	0,69	1,79	0,47	<0,01	0,51
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,47	0,45	1,35	0,42	1,41	0,51	1,4	0,39	Недостовірне	-

ку був достовірно нижчим ($p < 0,001$), але в осіб обох статей в усіх вікових групах після 6 міс лікування показник Heart SCORE знизився порівняно з початковим станом ($p < 0,001$) (рис. 3).

Серед осіб, які палять, у всіх категоріях на початку дослідження виявлено вищі показники кардіоваскулярного ризику, ніж у тих, які не палять ($p < 0,001$). У жінок початковий рівень кардіоваскулярного ризику був нижчим, але комбінована терапія сприяла достовірному зниженню ризику в осіб обох статей ($p < 0,001$) (рис. 4).

Безпека лікування, дослідження побічних ефектів

Функцію нирок досліджували, визначаючи рівень креатиніну в плазмі крові; обмін вуглеводів — визначенням рівня глюкози в плазмі крові натще. На фоні застосування статинів регулярно визначали показники АлАТ, ГГТ і КФК. Зміни середніх лабораторних значень наведені у табл. 10.

Достовірних змін середнього рівня АлАТ, ГГТ і КФК, а також креатиніну в плазмі крові протягом лікування не зафіксовано. Середній рівень глюкози в плазмі крові натще достовірно знизився порівняно з базовим показником. При проведенні роздільного оцінювання встановлено, що у 6 випадках рівень АлАТ підвищився до 80–100 МЕ/л. Також виявлено підвищення рівня ГГТ і КФК у 6 випадках. Ці випадки не були включені до фінального аналізу, але в кожному з них показники нормалізувалися одразу після припинення прийому препарату.

Клінічні побічні ефекти

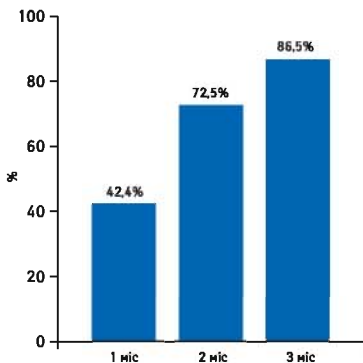
Найчастішими побічними ефектами були набряки гомілки (15 випадків) при прийомі препарату Дуплєкор®, що містить 10 мг ам-

лодипіну. Відмову від подальшого прийому ліків зафіксовано лише в 1 випадку. У 8 пацієнтів відзначали біль у м'язах.

Обговорення

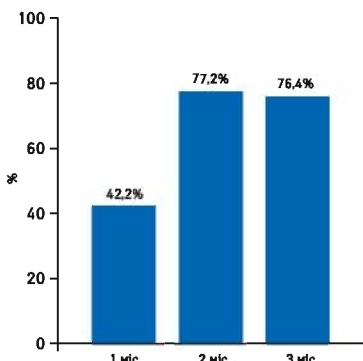
Багато даних літератури свідчать про те, що одночасне застосування блокувальних кальцієвих каналів і статинів не лише спричиняє антигіпертензивний ефект та позитивно впливає на ліпідний профіль, але також проявляє антиоксидантні та протипухлинні ефекти; до того ж, обидва вищезазначені класи препаратів вважаються частиною антиатеросклеротичної терапії. Препарати цих класів мають додаткову синергічну дію щодо запобігання новим атеросклеротичним ураженням, а також щодо профілактики прогресування атеросклерозу коронарних судин (Lichtlen P.R. et al., 1990; Jukema J.W., van der Hoop J.W., 2004). Найсприятливіший результат продемонструвало поєднане застосування аторвастатину й амлодипіну. Доведено, що аторвастатин й амлодипін додатково підвищують концентрацію ендотеліального NO та посилюють сприятливий ефект NO при ендотеліальній дис-

Рис. 1



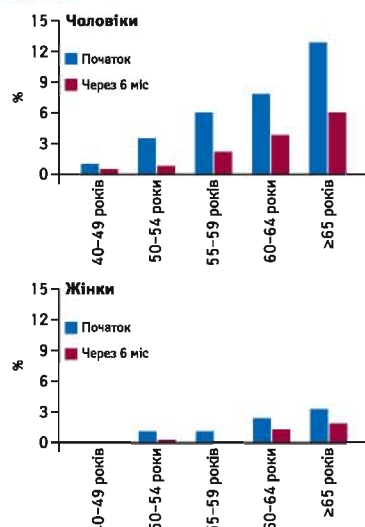
Досягнення цільового рівня АТ (<140/90 мм рт. ст.) за період лікування

Рис. 2



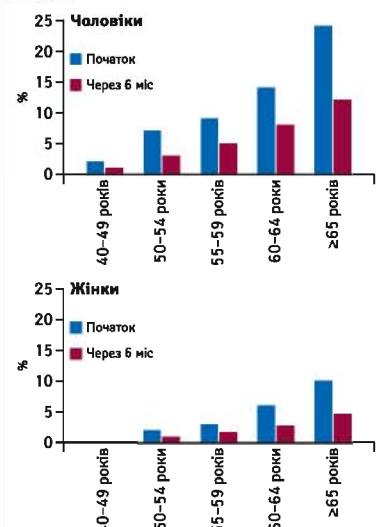
Досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ (<2,5 ммоль/л) за період лікування

Рис. 3



Зміни оцінки за шкалою Heart SCORE у хворих на АГ, які не палять, за 6 міс

Рис. 4



Зміни оцінки за шкалою Heart SCORE у хворих на АГ, які палять, за 6 міс

Таблиця 10 Динаміка біохімічних показників крові протягом 6 міс

Показник	p	t-критерій Стьюдента	На початку дослідження	1 міс	3 міс	6 міс
АлАТ, МЕ/л	Недостовірне	0,643	28,09	28,71	28,26	29,19
ГГТ, МЕ/л	Недостовірне	0,812	39,09	37,22	38,12	36,03
КФК, МЕ/л	Недостовірне	0,123	90,88	90,32	91,52	95,15
Креатинін, мкмоль/л	Недостовірне	1,695	79,21	84,43	80,55	79,51
Глюкоза, ммоль/л	p<0,02	2,403	6,7	5,91	5,64	5,52

функції (Mason R.P. et al., 2008; Cohn J.N. et al., 2009). Успіх одночасного застосування аторвастатину й амлодипіну підтвердили також результати дослідження ASCOT LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm), згідно з якими додавання комбінації аторвастатин + амлодипін до інгібітору АПФ сприяло зниженню частоти летальних кардіоваскулярних подій на 36% порівняно з «чистою» антигіпертензивною терапією без статинів. У 2008 р. опубліковано віддалені результати дослідження, які підтвердили, що у хворих на АГ, які приймали антигіпертензивні препарати з аторвастатином і амлодипіном, успішний превентивний ефект зберігся протягом >5 років (Sever P.S. et al., 2003; 2008). Сприятливий ефект комбінації аторвастатину й амлодипіну вперше переконливо підтвердили дані досліджень AVALON (Atorvastatin and Amlodipine in Patients With Elevated Lipids and Hypertension) і RESPOND (Efficacy and Safety of Fixed-Dose Combinations of Amlodipine and Atorvastatin in the Treatment of Patients with Concomitant Hypertension and Dyslipidemia). Результати дослідження AVALON (США, Канада) свідчать про достовірно суттєвіше зниження рівня загального ХС і ХС ЛПНЩ при застосуванні комбінації аторвастатину й амлодипіну порівняно з монотерапією аторвастатином (Messeri F.H. et al., 2006). Дані, отримані у дослідженні RESPOND, показали, що навіть при застосуванні двох вищезазначених препаратів у високій дозі (аторвастатину 10–80 мг, амлодипіну 5–10 мг) жоден з них не впливає на дію іншого, а при одночасному їх застосуванні частота побічних ефектів не була вищою, ніж при монотерапії (Preston R.A. et al., 2007).

Ефективність скомбінованих в одній капсулі аторвастатину й амлодипіну продемонстровано у дослідженні GEMINI (США) (Blank R. et al., 2005). У ході дослідження 1220 хворих із неконтрольованою АГ, які отримували аторвастатин/амлодипін, поєднані в одній капсулі, було розподілено на три групи: учасники 1-ї мали АГ та дисліпідемію; 2-ї — АГ, дисліпідемію та 1–3 фактори кардіоваскулярного ризику; учасники 3-ї — на додаток страждали на цукровий діабет або ішемічну хворобу серця. У 1-й і 2-й групах цільові рівні АТ і ХС ЛПНЩ були досягнуті у 77,2 і 76% випадків відповідно. Дослідження у подальшому було поширено також на інші країни світу (Австралія, Латинська Америка, Африка, Близький Схід) — GEMINI-AALA (Asia Pacific, Middle East, Africa, Latin America), які показали дуже схожі результати (Blank R. et al., 2005; Erdine S. et al., 2009). Результати досліджень, проведених у Європі

та Канаді (програма JEWEL), надали додаткові підтвердження ефективності фіксованої комбінації аторвастатин/амлодипін в одній капсулі (Hobbs F.D. et al., 2006). Значення результатів дослідження CAPABLE, в ході якого також вивчали ефективність комбінації аторвастатин/амлодипін в одній капсулі, визначається тим, що учасниками його стали 499 афроамериканців, у яких досить часто виявляють АГ й ішемічну хворобу серця. Після 20-тижневої терапії цільові рівні АТ і ХС ЛПНЩ були досягнуті у 48,3% випадків (Flack J.M. et al., 2008).

Перші рандомізовані сліпі плацебо-контрольовані дослідження з фіксованою комбінацією аторвастатин/амлодипін в одній капсулі проведено в рамках дослідження CUSP (The Caduet in an Untreated Subject Population trial) за участю пацієнтів із АГ та дисліпідемією. Подвійної кінцевої точки (зниження АТ та ХС ЛПНЩ до цільового рівня) досягли 55% учасників, які отримували вищезазначену терапію (Neutel J.M. et al., 2009). Подібний дизайн мало й дослідження TOGETHER за участю осіб із АГ, дисліпідемією та іншими факторами кардіоваскулярного ризику (за винятком цукрового діабету й ішемічної хвороби серця). Наприклад 6-тижневого періоду лікування достовірно більше пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, досягли цільового рівня АТ порівняно з групою учасників, які приймали лише амлодипін (Grimm R. et al., 2010).

Дослідження CRUCIAL (Cluster Randomized Usual Care versus Caduet Investigation Assessing Long-term risk) є одним із найдовших багаточетрових рандомізованих кластерних досліджень відкритого типу, яке включало 1461 хворого на АГ із 19 країн і тривало протягом 2007–2009 рр. (Zamorano J. et al., 2011). Пацієнти віком 35–79 років, крім дисліпідемії (загальний ХС \leq 6,5 ммоль/л), мали ще 1–3 інші фактори кардіоваскулярного ризику. Згідно з дизайном дослідження, учасники контрольної групи одержували призначену їм лікарями терапію, але при цьому до її складу не входили амлодипін чи аторвастатин. Крім досягнення цільових рівнів АТ і ліпідів, також оцінювали вплив комбінації аторвастатин/амлодипін в одній капсулі на показник Heart SCORE. Саме CRUCIAL найбільш схоже на проведене нами дослідження, оскільки в ньому застосовували аналогічні дозування комбінації аторвастатин/амлодипін, а у 97% випадків хворі приймали ще й інші антигіпертензивні препарати (в основному інгібітори РААС). Через 52 тиж цільового рівня АТ в основній групі досягли 58%, а ХС ЛПНЩ — 83% пацієнтів.

В Угорщині E. Kékes (2008a) вперше зазначив, що комбінована антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія, що містить аторвастатин і амлодипін, є одним із провідних стовпів мультимодальної превентивної стратегії для хворих на АГ з високим кардіоваскулярним ризиком. У подальшому результати дослідження OPAL (OPTimális cardiovascularis rizikócsökkentés Atorvastatin és Amlodipin-Lisinopril kombinációval) показали, що 82% пацієнтів досягли цільового рівня АТ протягом 2 років за допомогою комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії, при цьому середній рівень ХС ЛПНЩ знизився з 3,75 до 2,22 ммоль/л (Kékes E., 2008b; 2010b).

Висновки

У цьому дослідженні застосування комбінації аторвастатин/амлодипін в одній капсулі було дуже успішним — за 6 міс середній показник АТ знизився з 155,9/90,18 до 132,77/80,04 мм рт. ст., і цільовий рівень було досягнуто у 86,5% випадків. Також продемонстровано ефективність вищезазначеної комбінації щодо ліпідного профілю — протягом 6 міс середній рівень загального ХС знизився з 5,97 до 4,68 ммоль/л, ХС ЛПНЩ — з 3,45 до 2,49 ммоль/л, тригліцеридів у плазмі крові — з 2,1 до 1,69 ммоль/л. Таким чином, вдалося досягти рекомендованого для хворих із високим кардіоваскулярним ризиком цільового рівня ХС ЛПНЩ і тригліцеридів (<2,5 і <1,7 ммоль/л відповідно). Кардіоваскулярний ризик за шкалою Heart SCORE достовірно знизився для всіх учасників, незалежно від їхньої статі, віку та прихильності до тютюнопаління. Таким чином, комбіновану антигіпертензивну та гіполіпідемічну терапію на основі фіксованої комбінації аторвастатин/амлодипін можна з високим рівнем безпеки та ефективності застосовувати для лікування пацієнтів із АГ і дисліпідемією, які належать до групи високого кардіоваскулярного ризику.

Список використаної літератури

- Alföldi S. (2011) A hypertoniás betegek cardiovascularis kockázatának kezelése: az amlodipin-atorvastatin fix kombináció helye az újabb vizsgálatok fényében. *LAM*, 21(3): 171–175.
- 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.
- Chapman R.H., Yeaw J., Roberts C.S. (2010) Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 10: 29.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney P.M., Blackwell L., Collins R. et al. (2008) Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a metaanalysis. *Lancet*, 371(9607): 117–125.
- Cohn J.N., Wilson D.J., Neutel J. et al. (2009) Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia. *Am. J. Hypertens.*, 22(2): 137–144.

- Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durington P.N. et al.** (2004) Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 364(9435): 685–696.
- Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al.; SCORE project group** (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.*, 24(11): 987–1003.
- Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al.; LIFE Study Group** (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 359(9311): 995–1003.
- 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.
- Emberson J.R., Whincup P.H., Morris R.W., Walker M.** (2003) Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. *Eur. Heart J.*, 24(19): 1719–1726.
- 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.
- Flack J.M., Victor R., Watson K. et al.** (2008) Improved attainment of blood pressure and cholesterol goals using single-pill amlodipine/atorvastatin in African Americans: the CAPABLE trial. *Mayo Clin. Proc.*, 83(1): 35–45.
- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al.; European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG)** (2007) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.*, 28(19): 2375–2414.
- Grimm R., Malik M., Yunis C. et al.; TOGETHER Investigators** (2010) Simultaneous treatment to attain blood pressure and lipid goals and reduced CV risk burden using amlodipine/atorvastatin single-pill therapy in treated hypertensive participants in a randomized controlled trial. *Vasc. Health Risk Manag.*, 6: 261–271.
- Hobbs F.D., Gensini G., Mancini G.B. et al.; JEWEL Study Group** (2006) 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.*, 110(2): 242–250.
- Ito M.K.** (2012) Dyslipidemia: management using optimal lipid-lowering therapy. *Ann. Pharmacother.*, 46(10): 1368–1381.
- Jukema J.W., van der Hooft J.W.** (2004) Amlodipine and atorvastatin in atherosclerosis: a review of the potential of combination therapy. *Expert Opin. Pharmacother.*, 5(2): 459–468.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al.** (2004) Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, 363(9426): 2022–2031.
- Kékes E., Berentey E.** (2001) Kardiovaszkuláris rizikófaktorok esszenciális hipertóniában. *Orv. Hetil.*, 142(16): 819–827.
- Kékes E.** (2008a) A kombinált antihypertenzív és antilipid kezelés, mint a polipill preventív stratégia egyik pillére a nagy kardiovaszkuláris rizikójú egyéneknél. *Orv. Hetil.*, 149: 1827–1837.
- Kékes E.** (2008b) Optimális kardiovaszkuláris rizikócsökkentés atorvastatin és amlodipin-lisinopril kombinációval (OPAL). *Hypertonia és Nephrologia*, 12: 202–211.
- Kékes E.** (2010a) Az atherosclerosis gyógyszeres kezelése statinokkal. *LAM*, 20(8): 479–484.
- Kékes E.** (2010b) Hipertóniabetegségben a kardiovaszkuláris rizikócsökkentés helyes megoldása kombinált antihypertenzív, antilipid és anti-trombocita kezeléssel — Az OPAL-program egy éve. *Cardiologia Hungarica*, 40: 10–16.
- Kékes E., Schanberg Zs., Pál L. et al.** (2006) Kardiovaszkuláris rizikó a magyarországi hipertóniás betegekben. Az MHT Éljen 140/90 alatt mozgalmanak első eredményei. *Ház. Tov. Szemle*, 11: 27–33.
- 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.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al.; Prospective Studies Collaboration** (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360(9349): 1903–1913.
- Lichtlen P.R., Hugenholtz P.G., Raffenebeuf W. et al.** (1990) Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Anti-atherosclerotic Therapy (INACT). *INACT Group Investigators*. *Lancet*, 335(8698): 1109–1113.
- 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.
- 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.
- Pados G., Audikovsky M., Simonyi G., Bedros J.R.** (2011) V Magyar Konszenzus Konferencia, 2011 (Supplementum). Budapest: Metabolizmus: 7. 2012.
- Paramsothy P., Katz R., Owens D.S. et al.** (2010a) Age-modification of lipoprotein, lipid, and lipoprotein ratio-associated risk for coronary artery calcium (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am. J. Cardiol.*, 105(3): 352–358.
- Paramsothy P., Knopp R.H., Bertoni A.G. et al.** (2010b) Association of combinations of lipid parameters with carotid intima-media thickness and coronary artery calcium in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 56(13): 1034–1041.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al.; INVEST Investigators** (2003) A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*, 290(21): 2805–2816.
- 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.
- Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees** (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.*, 32(14): 1769–1818.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al.** (2008) Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Eng. J. Med.*, 359(21): 2195–2207.
- Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee** (2011) Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 123(4): e18–e209.
- Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al.; ASCOT investigators** (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 361(9364): 1149–1158.
- Sever P.S., Poulter N.R., Dahlöf B. et al.; ASCOT Investigators** (2008) The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. *Eur. Heart J.*, 29(4): 499–508.
- Sposito A.C.** (2004) Emerging insights into hypertension and dyslipidemia synergies. *Eur. Heart J.*, 8(Suppl G): 8–12.
- Stamler J., Neaton J.D.** (2008) The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) — importance then and now. *JAMA*, 300(11): 1343–1345.
- The ALLHAT Collaborative Research Group** (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 288(23): 2981–2997.
- Wald N.J., Law M.R.** (2003) A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*, 326(7404): 1419.
- Whitworth J.A.; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group** (2003) 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J. Hypertens.*, 21(11): 1983–1992.
- Zamorano J., Erdine S., Pavia A. et al.; CRUCIAL Investigators** (2011) Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial. *Curr. Med. Res. Opin.*, 27(4): 821–833.

Оригінальну статтю «A fix kombinációban adott amlodipin/atorvastatin (Amiator®) kezelés sikere dyslipidaemiás hipertóniás betegekben» опубліковано в «Hypertonia és Nephrologia», 2013, 17(1): 243–245, надано фармацевтичній компанії «Піхтер Гедеон»