

А.В. ДОБРОВОЛЬСКИЙ

/Научный центр психического здоровья РАМН, межклиническое психосоматическое отделение при клинике кардиологии Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова/

Фиксированная комбинация амлодипина и аторвастатина в терапии пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний: достижения и перспективы

Резюме

Фіксована комбінація амлодипіну та аторвастатину у терапії пацієнтів з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань: досягнення і перспективи

А.В. Добровольський

Своечасна нормалізація артеріального тиску (АТ) і рівня атерогенних ліпідів у плазмі крові допомагає попередити прогресування серцево-судинних захворювань (ССЗ). Стаття присвячена проблемі підвищення комплаєнтності пацієнтів до лікування ССЗ, зокрема таких їх факторів ризику, як артеріальна гіпертензія і дисліпідемія, шляхом застосування фіксованих комбінацій активних речовин, що впливають на різні фактори ризику. На основі результатів численних клінічних досліджень показано підвищення прихильності до лікування та ефективності терапії на прикладі застосування комбінованого препарату, що містить фіксовані комбінації амлодипіну і аторвастатину. Результати проведених досліджень свідчать, що сумісне застосування даних препаратів більш ефективне, ніж застосування кожного з них окремо у вигляді монотерапії. Кожен із компонентів комбінації у діапазоні дозувань, що вивчалися, не чинив впливу на фармакологічну дію іншої активної речовини. У ході досліджень не було виявлено небажаної взаємодії між амлодипіном і аторвастатином, відмічена хороша переносимість комбінованої терапії. Створення нових якісних і недорогих комбінованих препаратів дозволить зробити ефективну терапію серцево-судинних захворювань доступною для ширшого кола пацієнтів і підвищити їх комплаєнтність до лікування.

Ключові слова: аторвастатин, амлодипін, комбінована терапія, серцево-судинні захворювання, ефективний контроль артеріального тиску

Summary

Fixed Combination of Amlodipine and Atorvastatin in the Treatment of Patients with Increased Risk of Cardiovascular Disease: Achievements and Prospects

A.V. Dobrovolskyj

Early measures to achieve targeted levels of blood pressure (BP) and atherogenic lipids in blood plasma help to prevent the progression of cardiovascular disease. This article covers the aspects of improving patients' compliance to the treatment of cardiovascular diseases, including such risk factors as dyslipidemia and arterial hypertension through the administration of fixed combinations of agents affecting the various risk factors.

The results of numerous clinical studies have shown increasing treatment adherence and effectiveness of therapy based on fixed combination of amlodipine and atorvastatin. The studies show that the combined use of these drugs is more effective than the use of each one separately as monotherapy. In explored doses, each of the agents did not influence the pharmacological effects of the other one. Any undesirable interaction between amlodipine and atorvastatin has not been found in these studies as well. The drug demonstrated good tolerance profile. Further development of new combined medications, inexpensive and of high quality, would ensure the affordability of efficient therapy for cardiovascular disease for a wider range of patients and improve their compliance to the treatment.

Key words: atorvastatin, amlodipine, combined therapy, cardiovascular disease, effective blood pressure control

Артериальная гипертензия (АГ) и нарушения липидного обмена являются ведущими факторами сердечно-сосудистого риска, каждый из которых способствует развитию и прогрессированию заболеваний, связанных с атеросклерозом. У многих пациентов эти факторы риска (ФР) присутствуют совместно [1]. По данным 3-го национального регистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) около 15% населения США страдают АГ

и нарушениями липидного обмена [2]. В России распространенность сосуществования указанных ФР также весьма высока. Согласно опубликованным данным АГ выявляется у 41,5% пациентов, страдающих дислипидемией [3].

Своевременная нормализация артериального давления (АД) и содержания атерогенных липидов в плазме крови помогает предотвратить прогрессирование сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ). В настоящее время существуют препараты, позволяющие эффективно контролировать АД и нарушения липидного обмена. Однако в повседневной клинической практике лишь у небольшого числа (по некоторым оценкам – менее чем у 10% [2]) пациентов удается достичь целевых значений АД и целевого уровня холестерина в плазме крови в соответствии с национальными рекомендациями [4, 5]. Одной из причин этого является низкая приверженность (комплаентность) пациентов к лечению. Установлено, что примерно 50% пациентов самостоятельно прекращают прием препаратов, рекомендованных лечащим врачом [6].

Основными причинами низкой приверженности к лечению являются высокая стоимость лекарственных препаратов, нежелательные явления, а также сложность режима приема и большое количество одновременно назначаемых лекарств. При этом уменьшение количества препаратов способствует улучшению комплаентности больных ССЗ [7]. В связи с этим усилия фармакологов направляются на создание фиксированных комбинаций активных веществ, влияющих на разные ФР.

Одним из примеров такого сочетания являются таблетированные препараты, содержащие фиксированные комбинации амлодипина и аторвастатина. Эффективность каждого из этих препаратов по отдельности была подтверждена результатами многочисленных рандомизированных контролируемых исследований [8–15], а фармакологические свойства амлодипина и аторвастатина хорошо известны практикующим врачам. В последние годы предметом активного исследования стала комбинированная терапия указанными препаратами.

Целью настоящей публикации является обзор результатов рандомизированных клинических исследований, в которых было изучено совместное применение амлодипина и аторвастатина.

Эффективность комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином в отношении АД и содержания холестерина в плазме крови была продемонстрирована в нескольких небольших неконтролируемых исследованиях [16–18]. Установлено также, что сочетанное применение амлодипина и аторвастатина увеличивает эластичность стенок артерий среднего калибра [17, 19], улучшает функцию эндотелия [20], уменьшает выраженность гипертрофии левого желудочка [21], а также снижает активность маркеров воспаления в плазме крови [21, 22] и атеросклеротических бляшках [23] в большей степени, чем применение каждого из этих препаратов.

Гипотензивный и гиполипидемический эффекты амлодипина и аторвастатина были подтверждены результатами двух обширных многоцентровых клинических исследований. В рандомизированном контролируемом исследовании RESPOND с использованием факториального дизайна 3–5 была изучена эффективность различных комбинаций амлодипина (плацебо, 5 и 10 мг) и аторвастатина (плацебо, 10, 20, 40 и 80 мг) у 1660 пациентов с АД и повышенным уровнем холестерина. Через 8 недель лечения у пациентов, получавших комбинированное лечение, отмечено достоверное снижение АД, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и степени риска сердечно-сосудистой смертности по Фремингемской шкале (Framingham risk score).

Каждый из компонентов в изученном диапазоне дозировок не оказывал влияния на фармакологическое действие другого активного вещества. В ходе исследования не были выявлены нежелательные взаимодействия между амлодипином и аторвастатином, отмечена хорошая переносимость комбинированного лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимися в группах комбинированной терапии, были периферические отеки (9,4% против 2,7% в группе плацебо), головная боль и головокружение; выраженность этих явлений расценивалась как незначительная или умеренная. Частота появления миалгий в группе комбинированного лечения составила 1,0% и не отличалась от таковой в группах амлодипина (1,4%), аторвастатина (1,1%) и плацебо (1,8%) [24].

В многоцентровом рандомизированном исследовании AVALON (Atorvastatin and Amlodipine in Patients with Elevated Lipids and Hypertension) изучалась эффективность амлодипина, аторвастатина и их комбинации (в виде отдельных препаратов) у пациентов с повышенным уровнем АД и гиперхолестеринемией. Исследование состояло из двух последовательных фаз.

В 1-й фазе (двойное слепое исследование с двойной плацебо-имитацией), длительность которой составляла 8 недель, пациенты случайным образом распределялись в 4 исследуемые группы:

- 1-я – амлодипин 5 мг в сутки + плацебо аторвастатина;
- 2-я – аторвастатин 10 мг в сутки + плацебо амлодипина;
- 3-я – амлодипин 5 мг в сутки + аторвастатин 10 мг в сутки;
- 4-я – плацебо.

Во 2-й фазе (одиночное слепое исследование) все пациенты получали терапию амлодипином 5 мг в сутки и аторвастатином 10 мг в сутки в течение 12 недель. Допускалось увеличение дозы одного или обоих препаратов для усиления гипотензивного и/или гиполипидемического эффекта.

В 1-ю фазу исследования были включены 847 пациентов. На момент завершения 1-й фазы исследования (неделя 8) в группе комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином целевые значения АД и целевой уровень ХС ЛПНП были достигнуты у 45% участников, а в группах амлодипина, аторвастатина и плацебо – соответственно в 8,3%; 28,6% и 3,5% наблюдений ($p < 0,001$ для всех попарных сравнений).

В конце 2-й фазы исследования (неделя 28) на фоне комбинированной терапии амлодипином (средняя доза 7,6 мг в сутки) и аторвастатином (средняя доза 28,4 мг в сутки) снижение уровня АД и ХС ЛПНП до целевых значений отмечалось в 67,1% случаев. 10-летний риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) по Фремингемской шкале снизился с 15,1% (исходно) до 6,9% (неделя 28).

Исследование показало, что амлодипин не влияет на гиполипидемическое действие аторвастатина, а аторвастатин, в свою очередь, не изменяет гипотензивный эффект амлодипина. Переносимость комбинированной терапии была оценена как удовлетворительная. Частота прекращения лечения по любой причине при совместном приеме амлодипина и аторвастатина составила 7,7%, а в группах амлодипина 5 мг в сутки, аторвастатина 10 мг в сутки и плацебо – соответственно 7,0%; 7,5% и 9,6%. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе комби-

нированной терапии были периферические отеки (5,3% против 2,1% в группе плацебо), миалгии (4,8% против 2,1% в группе плацебо) и синусит (2,9% против 0,8% в группе плацебо) [25].

Учитывая положительный опыт совместного применения, были созданы фиксированные комбинации, содержащие разные дозы амлодипина и аторвастатина. Первые препараты такого рода были коммерциализированы в 2004 году в США и в 2005 году – в других странах мира. В клинических исследованиях I и II фаз была доказана биоэквивалентность фиксированных комбинаций амлодипина безилата и аторвастатина кальция (5/10 мг и 10/80 мг) и таблетированных препаратов амлодипина и аторвастатина в аналогичных дозах [26–28]. Клиническая эффективность фиксированных комбинаций получила подтверждение в ряде клинических исследований, результаты которых будут рассмотрены ниже.

Целью открытого многоцентрового исследования GEMINI была оценка эффективности разных фиксированных комбинаций амлодипина и аторвастатина. Продолжительность терапии в рамках исследования составила 14 недель. Для индивидуального подбора оптимальной дозы применялись 8 комбинаций активных веществ (5 мг/10 мг, 5 мг/20 мг, 5 мг/40 мг, 5 мг/80 мг, 10 мг/10 мг, 10 мг/20 мг, 10 мг/40 мг и 10 мг/80 мг амлодипина/аторвастатина). В исследование были включены 1220 пациентов с неконтролируемой умеренной АГ (средний уровень АД 146,6/87,9 мм рт.ст.); у 51,9% также отмечалось повышенное содержание ХС ЛПНП в плазме крови (в среднем – 152,9 мг/дл). На момент завершения исследования целевые уровни АД и ХС ЛПНП были достигнуты у 57,7% пациентов. Средняя достигнутая доза амлодипина и аторвастатина составила соответственно 7,1 мг и 2,2 мг. 4,8% пациентов прекратили терапию в связи с нежелательными явлениями.

Таким образом, фиксированная комбинация амлодипина и аторвастатина эффективно снижала АД и содержание ХС ЛПНП в плазме крови [29]. Аналогичное по дизайну исследование GEMINI – AALA – было проведено в 27 странах Ближнего Востока, Азиатско-Тихоокеанского региона, Африки и Латинской Америки. В исследовании приняли участие 1649 пациентов. Через 14 недель терапии у 61,3% пациентов был достигнут желаемый уровень АД, у 87,1% – снижение содержания ХС ЛПНП, у 55,2% – снижение обоих показателей до целевых уровней. Переносимость терапии была удовлетворительной; из-за появления нежелательных явлений прекратили участие в исследовании лишь 3,6% пациентов [30].

В рамках программы JEWEL были проведены идентичные по дизайну открытые неконтролируемые 16-недельные клинические исследования в 122 центрах на территории Великобритании и Канады (исследование JEWEL 1) и в 113 центрах в 11 европейских странах (исследование JEWEL 2). Целью обоих исследований было достижение целевых уровней АД и ХС ЛПНП в соответствии с локальными национальными рекомендациями у пациентов с неконтролируемой АГ и повышенным или нормальным уровнем холестерина на момент включения. Для достижения этой цели применялись 8 разных фиксированных комбинаций амлодипина и аторвастатина (от 5 мг/10 мг до 10 мг/80 мг амлодипина/аторвастатина). Всего в обоих исследованиях приняли участие 2245 пациентов (1138 пациентов в исследовании JEWEL 1

и 1107 пациентов – в исследовании JEWEL 2). Целевые показатели АД и ХС ЛПНП в исследованиях JEWEL 1 и JEWEL 2 были достигнуты соответственно у 62,9% и 50,6% пациентов. Снижение АД составило соответственно 20,4/10,7 и 21,8/12,6 мм рт.ст., содержание ХС ЛПНП в плазме крови снизилось на 0,90 ммоль/л (34,8 мг/дл) и 1,09 ммоль/л (42,2 мг/дл). Наиболее частыми нежелательными явлениями были периферические отеки (11,0% наблюдений), припухлость суставов (2,9%) и головная боль (2,9%) [31].

Открытое неконтролируемое многоцентровое исследование CAPABLE было посвящено изучению эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина 5 мг и аторвастатина 10 мг у афроамериканцев с АГ, повышенным уровнем ХС ЛПНП и разным уровнем сердечно-сосудистого риска (отсутствие ФР, один или несколько ФР, верифицированная ИБС). В исследование были включены 499 пациентов, длительность терапии составила 20 недель. К концу периода лечения целевые значения АД и ХС ЛПНП были достигнуты у 48,3% пациентов. Переносимость терапии была удовлетворительной [32].

В наиболее продолжительном проспективном многонациональном открытом исследовании с кластерной рандомизацией CRUCIAL [33] изучалась эффективность направленной на одновременную коррекцию нескольких ФР так называемой стратегии проактивного вмешательства, основанной на применении фиксированных комбинаций амлодипина и аторвастатина (5 мг/10 мг и 10 мг/10 мг) в дополнение к иной антигипертензивной и гиполипидемической терапии. В качестве контроля служило стандартное лечение (пациенты в этой группе продолжали ранее назначенное лечение).

В исследование включались пациенты в возрасте 35–79 лет с АГ (леченной или нелеченной), тремя и более дополнительными ФР (но без ИБС) и повышенным уровнем общего холестерина – ОХС ($\leq 6,5$ ммоль/л на момент включения в исследование). Первичной конечной точкой исследования считался 10-летний риск развития ИБС, рассчитанный при помощи фремингемской модели [34]. Вторичными конечными точками считались достижение целевых значений АД и ОХС, а также другие оценки сердечно-сосудистого риска (Европейская шкала 10-летнего риска смертности от ССЗ SCORE [35], Фремингемская шкала 10-летнего риска смертельных и несмертельных ССЗ [36], Фремингемская шкала 10-летнего риска развития ишемического инсульта [37]).

Исследование проведено в 19 странах, расположенных в 4 географических регионах (Азия, Ближний Восток, Европа и Латинская Америка); в числе прочих в нем приняли участие более 20 исследовательских центров на территории Российской Федерации. Всего в исследование было включено 1649 пациентов. Его продолжительность составила 52 недели.

Исследуемые группы были сравнимы по большинству релевантных социально-демографических и клинических показателей (за исключением в среднем несколько более высокого АД в группе стандартной терапии). К моменту окончания исследования абсолютный риск развития ИБС по Фремингемской шкале в группе стратегии проактивного вмешательства составил 12,5%, а в группе стандартной терапии – 16,3% ($p < 0,001$), что соответствует снижению относительного риска на 33,0% и 4,0%. В группе

проактивного вмешательства снижение систолического и диастолического АД составило -19,8 / -10,5 мм рт.ст., а в группе стандартной терапии – лишь -10,0 / -5,3 мм рт.ст. Содержание ХС ЛПНП в конце исследования по сравнению с исходным уровнем в группе проактивного вмешательства снизилось на 25,6%, а в группе стандартной терапии – увеличилось на 2,7% [38].

Эффект фиксированной комбинации был также изучен в двух контролируемых исследованиях. Так, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CUSP имело целью сравнить эффективность фиксированной комбинации 5 мг/20 мг амлодипина безилата / аторвастатина кальция и плацебо у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией, выполняющих рекомендации по изменению образа жизни. Исследование продолжалось 8 недель; после 4 недель лечения допускалось назначение дополнительных гипотензивных или гиполипидемических препаратов в случае неудовлетворительного эффекта терапии. Анализ результатов исследования показал, что через 4 недели терапии целевые уровни АД (<140/90 мм рт.ст.) и ХС ЛПНП (<100 мг/дл) в группах активной терапии и плацебо были достигнуты соответственно у 47,6% и 1,7% пациентов ($p<0,001$) [39].

В рандомизированном двойном слепом с двойной плацебо-имитацией клиническом исследовании TOGETHER сравнивалась эффективность фиксированных комбинаций амлодипина / аторвастатина (5 мг/10 мг и 5 мг/20 мг) и монотерапии амлодипином (5 мг и 10 мг) у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией, выполняющих рекомендации по изменению образа жизни. Длительность исследования составила 6 недель. Первичной конечной точкой считалась разница количества пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни АД (<140/90 мм рт.ст.) и ХС ЛПНП (<100 мг/дл). К моменту завершения исследования целевые уровни исследуемых показателей в группах комбинированной терапии и монотерапии амлодипином были достигнуты в 67,8% и 9,6% случаев (ОР 19,0; 95% ДИ 9,1–39,6; $p<0,001$) [40].

Известно, что приверженность к гипотензивной и гиполипидемической терапии вне рамок клинических исследований (т.е. в рутинной практике) невысока и составляет примерно 30–40% через 12 месяцев лечения [1]. Применение фиксированных комбинаций амлодипина и аторвастатина ассоциируется с лучшей приверженностью к лечению [41, 42].

По данным ретроспективного когортного исследования B.V. Patel и соавторов вероятность хорошей комплаентности для фиксированной комбинации почти вдвое выше по сравнению с приверженностью к приему амлодипина и аторвастатина в виде монокомпонентных таблетированных препаратов (ОР 1,95; 95% ДИ 1,80–2,13; $p<0,0001$) [43]. Наконец, по данным некоторых исследований применение фиксированных комбинаций экономически более эффективно, чем одновременное использование соответствующих монокомпонентных таблетированных препаратов [44, 45].

Результаты продолжительных контролируемых проспективных исследований (помимо 12-месячного исследования CRUCIAL), посвященных оценке долгосрочной эффективности применения фиксированных комбинаций гипотензивных и гиполипидемических препаратов, до настоящего времени не опубликованы. Однако результаты опубликованных исследований позволяют

заключить, что фиксированные комбинации амлодипина и аторвастатина являются эффективным средством снижения повышенного сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и гиперхолестеринемией. Появление в России качественных и недорогих комбинированных препаратов (например, Дуплекор, фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер») позволит сделать эффективную терапию доступной для более широкого круга пациентов.

Список использованной литературы

1. Zamorano J., Edwards J. Combining antihypertensive and antihyperlipidemic agents – optimizing cardiovascular risk factor management // *Integr. Blood Press Control.* – 2011. – Vol. 4. – P. 55–71.
2. Devabhaktuni M., Bangalore S. Fixed combination of amlodipine and atorvastatin in cardiovascular risk management: patient perspectives // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5 (1). – P. 377–387.
3. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного // *Артериальная гипертензия.* – 2008. – №2 (2). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6262>.
4. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. 2011 год // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2011. – №10 (6), прил. 2. – Режим доступа: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike/.
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. 5-й пересмотр. – М., 2012. – Режим доступа: <http://cardioline.ru/index.php/rekomendatsii-noa>.
6. Insull W. The problem of compliance to cholesterol altering therapy // *J. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 241 (4). – P. 317–325.
7. Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A. et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165 (10). – P. 1147–1152.
8. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. 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.* – 2005. – Vol. 366 (9489). – P. 895–906.
9. Leenen F.H., Nwachuku C.E., Black H.R. et al. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 48 (3). – P. 374–384.
10. Kloner R.A., Weinberger M., Pool J.L. et al. Comparison of Candesartan and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy (CASTLE) Study Investigators. Comparative effects of candesartan cilexetil and amlodipine in patients with mild systemic hypertension. Comparison of Candesartan and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy (CASTLE) Study Investigators // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 87 (6). – P. 727–731.
11. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363 (9426). – P. 2022–2031.
12. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al. ASCOT investigators. 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.* – 2003. – Vol. 361 (9364). – P. 1149–1158.
13. Jones P., Kafonek S., Laurora I., Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study) // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 81 (5). – P. 582–587.
14. Wolfenbutter B.H., Mahla G., Muller D. et al. Efficacy and safety of a new cholesterol synthesis inhibitor, atorvastatin, in comparison with simvastatin and pravastatin, in subjects with hypercholesterolemia // *Neth. J. Med.* – 1998. – Vol. 52 (4). – P. 131–137.
15. Koren M.J., Hunninghake D.B. ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44 (9). – P. 1772–1779.
16. Dorval J.F., Anderson T., Buithieu J. et al. Reaching recommended lipid and blood pressure targets with amlodipine/atorvastatin combination in patients with coronary heart disease // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95 (2). – P. 249–253.

17. Leibovitz E., Benishvili M., Zimlichman R. et al. Treatment with amlodipine and atorvastatin have additive effect in improvement of arterial compliance in hypertensive hyperlipidemic patients // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 16 (9 Pt 1). – P. 715–718.
18. Fogari R., Derosa G., Lazzari P. et al. Effect of amlodipine-atorvastatin combination on fibrinolysis in hypertensive hypercholesterolemic patients with insulin resistance // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17 (9). – P. 823–827.
19. Cohn J.N., Wilson D.J., Neutel J. et al. Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia // *Am. J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 137–144.
20. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. et al. Additive beneficial effects of atorvastatin combined with amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 146 (3). – P. 319–325.
21. Ge C.J., Lu S.Z., Chen Y.D. et al. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin on blood pressure, left ventricular remodeling, and C-reactive protein in hypertensive patients with primary hypercholesterolemia // *Heart Vessels.* – 2008. – Vol. 23 (2). – P. 91–95.
22. Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al. Effects of amlodipine-atorvastatin combination on inflammation markers and insulin sensitivity in normocholesterolemic obese hypertensive patients // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 62 (10). – P. 817–822.
23. Martin-Ventura J.L., Munoz-Garcia B. et al. Treatment with amlodipine and atorvastatin has additive effect on blood and plaque inflammation in hypertensive patients with carotid atherosclerosis // *Kidney Int. Suppl.* – 2008. – Vol. (111). – P. 71–74.
24. Preston R.A., 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. – Vol. 47 (12). – P. 1555–1569.
25. Messerli F.H., Bakris G.L., 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. – Vol. 8 (8). – P. 571–581.
26. Chung M., Calcagni A., Glue P., Bramson C. Bioavailability of amlodipine besylate/atorvastatin calcium combination tablet // *J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 46 (9). – P. 1030–1037.
27. Chung M., Calcagni A., Glue P., Bramson C. Effect of food on the bioavailability of amlodipine besylate/atorvastatin calcium combination tablet // *J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 46. – P. 1212–1216.
28. Curran M.P. Amlodipine/Atorvastatin: a review of its use in the treatment of hypertension and dyslipidaemia and the prevention of cardiovascular disease // *Drugs.* – 2010. – Vol. 70 (2). – P. 191–213.
29. Blank R., LaSalle J., Reeves R. et al. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study) // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2005. – Vol. 7 (5). – P. 264–273.
30. Erdine S., Ro Y.M., Tse H.F. 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. – Vol. 23 (3). – P. 196–210.
31. Hobbs R.F.D., Gensini G., Mancini J.G.B. 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. – Vol. 16 (4). – P. 472–480.
32. Flack J.M., Victor R., Watson K. et al. Improved attainment of blood pressure and cholesterol goals using single-pill amlodipine/atorvastatin in African Americans: the CAPABLE trial // *Mayo Clin. Proc.* – 2008. – Vol. 83 (1). – P. 35–45.
33. Zamorano J., Erdine S., Lopez A.P. 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. – Vol. 122 (2). – P. 7–15.
34. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1837–1847.
35. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.
36. D'Agostino R.B. Sr, Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 743–753.
37. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22. – P. 312–318.
38. Zamorano J., Erdine S., Pavia A. et al. CRUCIAL Investigators. 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.* – 2011. – Vol. 27 (4). – P. 821–833.
39. Neutel J.M., Bestermann W.H., Dyess E.M. 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. – Vol. 11 (1). – P. 22–30.
40. Grimm R., Malik M., Yunis C. et al. TOGETHER Investigators. Simultaneous treatment to attain blood pressure and lipid goals and reduced CV risk burden using amlodipine/atorvastatin single-pill therapy in treated hypertensive participants in a randomized controlled trial // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2010. – Vol. 6. – P. 261–271.
41. Simons L.A., Ortiz M., Calcino G. Persistence with a single pill versus two pills of amlodipine and atorvastatin: the Australian experience, 2006–2010 // *Med. J. Aust.* – 2011. – Vol. 195 (3). – P. 134–137.
42. Chapman R.H., Yeaw J., Roberts C.S. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2010. – Vol. 10. – P. 29.
43. Patel B.V., Leslie R.S., Thiebaud P. et al. Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4 (3). – P. 673–681.
44. Liew D., Park H.J., Ko S.K. Results of a Markov model analysis to assess the cost-effectiveness of a single tablet of fixed-dose amlodipine and atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular disease in Korea // *Clin. Ther.* – 2009. – Vol. 31 (10). – P. 2189–203.
45. De Salas M., Fernandez De Bobadilla J., Ferro B., Rejas J. Analysis of the budget impact for the Spanish National Health System of the fixed combination of amlodipine 5 or 10mg and atorvastatin 10mg // *Farm. Hosp.* – 2010. – Vol. 34 (4). – P. 170–180.

Статья впервые опубликована
в журнале «Русский медицинский журнал»
№9/2013, с. 438–440.

Материал предоставлен компанией Гедеон Рихтер