

R.A. PRESTON, MD; P. HARVEY, MRCP; O. HERFERT, MD; G. DYKSTRA, DO; J.W. JUKEMA, MD; F. SUN, MPhil, MS; D. GILLEN, MD

Дослідження комбінованої терапії амлодипіном та аторвастатином у хворих з супутніми артеріальною гіпертензією і дисліпідемією: дослідження RESPOND

Резюме

Исследование комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином у больных с сопутствующими артериальной гипертензией и дислипидемией: исследование RESPOND

R.A. Preston, P. Harvey, O. Herfert, G. Dykstra, J.W. Jukema, F. Sun, D. Gillen

В рекомендациях подчеркивается важность одновременного управления несколькими факторами сердечно-сосудистого риска. Это может быть частично достигнуто путем одновременного назначения гиполипидемических и антигипертензивных препаратов. Нужно исследовать потенциальное фармакодинамическое взаимодействие между препаратами в рамках разработки единой комбинированной лекарственной формы, содержащей оба препарата. В рамках исследования RESPOND узнавали, соответствует ли сочетание амлодипина для лечения артериальной гипертензии (АГ) и аторвастатина для лечения дислипидемии действию этих препаратов в режиме монотерапии. В целом, в исследовании с 3x5 факториальным рандомизированным плацебо-контролируемым дизайном приняло участие 1660 больных с АГ и дислипидемией, которые получали от 1 до 15 комбинаций амлодипина (плацебо, 5 или 10 мг) и аторвастатина (плацебо, 10, 20, 40 или 80 мг). Через 8 недель у пациентов группы комбинированной терапии наблюдалось дозозависимое и статистически значимое снижение систолического артериального давления (САД), уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и показателей по Фремингемской шкале риска. В целом, сочетание аторвастатина и амлодипина хорошо переносилось, не наблюдалось признаков неблагоприятного фармакодинамического взаимодействия; комбинированное лечение не влияло на эффективность аторвастатина относительно снижения уровня ХС ЛПНП и его безопасность, так же как и на эффективность амлодипина в снижении САД и его безопасность.

Ключевые слова: амлодипин, аторвастатин, риск развития ишемической болезни сердца по Фремингемской шкале риска, взаимодействие препаратов

Summary

Trial of Coadministered Amlodipine and Atorvastatin in Patients with Concomitant Hypertension and Dyslipidemia: the Respond Trial

R.A. Preston, P. Harvey, O. Herfert, G. Dykstra, J.W. Jukema, F. Sun, D. Gillen

Guidelines stress the importance of the simultaneous management of multiple cardiovascular risk factors. This can in part be achieved by coadministration of lipid-lowering and antihypertensive treatments. Potential pharmacodynamic interaction between drugs should be investigated as part of developing single-pill combinations. The Respond trial assessed whether combining amlodipine to treat hypertension and atorvastatin to treat dyslipidemia affected the action of either monotherapy. A total of 1660 hypertensive patients with dyslipidemia received 1 of 15 combinations of amlodipine (placebo, 5 or 10 mg) and atorvastatin (placebo, 10, 20, 40 or 80 mg) in a 3x5 factorial randomized, placebo-controlled design. At 8 weeks, combination-treated patients experienced dose-related and statistically significant reductions in systolic blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and Framingham risk score. Overall, coadministered atorvastatin and amlodipine was well tolerated and without adverse pharmacodynamic interaction; combination treatment did not affect the low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy and safety of atorvastatin, or the systolic blood pressure-lowering efficacy and safety of amlodipine.

Key words: amlodipine, atorvastatin, Framingham coronary heart disease estimated risk, drug interaction

Суттєві переваги антигіпертензивної та гіполіпідемічної фармакотерапії вже підтверджено [1–4]. Проте у більшості випадків артеріальної гіпертензії (АГ) дисліпідемії не приділяють достатньо уваги або не лікують взагалі [3, 5, 6]. Крім того, АГ та дисліпідемія часто проявляються одночасно [7, 8]. У хворих з супутніми АГ та гіперліпідемією часто спостерігаються серцево-судинні захворювання (ССЗ) або додаткові фактори серцево-судинного ризику (ССР), що помітно збільшує їх загальний ССР і робить агресивну антигіпертензивну і ліпідознижувальну терапію

обов'язковою [1, 2, 4, 9]. Незважаючи на такі високі рівні ризику, відсоток пацієнтів, які за даними спостережень досягають цільових показників артеріального тиску (АТ) і рівня ліпідів, становить менше 10% [6]. Середні показники поширеності супутніх АГ та дисліпідемії становлять 18% у популяції чоловіків і 20% у популяції жінок віком від 20 років і старше [6], при цьому через недоліки медичного лікування підвищується відсоток захворюваності та смертності, а також збільшуються витрати на медичну допомогу [10]. Таким чином, необхідні інноваційні стратегії, спрямо-

вані одночасно на зниження АТ і рівня ліпідів крові серед пацієнтів з високим ССР.

Як правило, коли у пацієнта є декілька серцево-судинних факторів ризику, лікарі займаються кожним фактором ризику окремо, часто послідовно, а не паралельно [11]. Такий підхід збільшує кількість одиниць дозування препаратів, що приймає пацієнт, і вимагає значної кількості візитів до лікаря для досягнення відповідного титрування препарату для кожного фактора ризику. Вже неодноразово висували пропозицію відмовитися від цього поетапного методу [12–14]. Одна лікарська форма, що поєднує антигіпертензивні та гіполіпідемічні засоби, може спростити процес призначення препаратів і стати суттєвим кроком вперед у зниженні ССР. Така комбінація ідеально призначалася б один раз на добу незалежно від прийому їжі. Вона повинна бути позбавлена клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії (оскільки для досягнення цільових показників АТ часто необхідний прийом кількох антигіпертензивних препаратів [3, 15], і пацієнти з високим ризиком ССЗ часто отримують інші лікарські засоби для лікування супутніх захворювань). Крім того, така лікарська форма повинна містити в собі препарати із встановленою ефективністю та безпекою для лікування захворювань серцево-судинної системи. Поєднання блокатора кальцієвих каналів групи дигідропіридину – амлодипіну безилату та 3-гідрокси-3-метилглутарилкофермент А редуктази (інгібітору ГМГ КоА-редуктази) – аторвастатину кальцію задовольняє цим вимогам; причому безпека та ефективність обох препаратів були продемонстровані в кількох дослідженнях за участі здорових добровольців [16–24], згідно з результатами яких не спостерігалось жодної істотної фармакокінетичної взаємодії між амлодипіном у дозі 10 мг і аторвастатином у дозі 80 мг [25].

Крім оцінки фармакокінетичної взаємодії між препаратами-компонентами, надзвичайно важливо перевірити їх фармакодинамічну взаємодію, щоб упевнитися, що компоненти сумісні для об'єднання в одну лікарську форму. Вона мають складатися з компонентів, які не чинять негативного впливу на ефективність та переносимість один одного [26].

Дослідження RESPOND було проведено з метою оцінки можливості, ефективності та безпеки комбінованої терапії амлодипіном і аторвастатином для лікування хворих з АГ та дисліпідемією. Це масштабне плацебо-контрольоване дослідження було першим, в рамках якого вивчали вплив комбінацій амлодипіну та аторвастатину в діапазоні доз. На сьогоднішній день це найбільше дослідження, проведене для оцінки впливу одночасного призначення двох препаратів, що діють на два фактори ССР. Крім того, це дослідження було розроблено таким чином, щоб виявити потенційну несподівану або несприятливу фармакодинамічну взаємодію між амлодипіном і аторвастатином, цей крок має вирішальне значення для розробки однієї комбінованої лікарської форми, що містить обидва препарати.

Дизайн дослідження та популяція

Дослідження RESPOND – це рандомізоване подвійне сліпе контрольоване за допомогою двох плацебо дослідження з 3х5 факторіальним дизайном, яке проводилося у 15 країнах світу

на 4 континентах. Вік учасників дослідження становив 18–75 років, причому у них спостерігалися супутні АГ і дисліпідемія на етапі скринінгу, який базувався на критеріях Об'єднаного національного комітету з попередження, виявлення, оцінки та лікування підвищеного АТ (JNC VI) 27 і рекомендацій National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III).

Після скринінгу учасники пройшли фазу поступового зменшення дози – відмивочний період (≥ 3 або ≥ 6 тижнів для тих, хто попередньо отримував антигіпертензивну або гіполіпідемічну терапію відповідно). Під час 2- і 3-вступного (кваліфікаційного) періоду було зроблено перші оцінки ефективності, пацієнтів було розподілено на 3 групи ССР залежно від наявності факторів ризику та ішемічної хвороби серця (ІХС) або еквівалентів ризику (відповідно до рекомендацій NCEP, ATP III, JNC VI) [1, 27].

Із дослідження вилучалися хворі, якщо у них була попередня історія непереносимості блокаторів кальцієвих каналів групи дигідропіридину та/або статинів, будь-яке серйозне захворювання або стан, які могли б вплинути на безпеку або результати дослідження.

Протокол дослідження було схвалено комісією з біомедичної етики кожного центру дослідження (всіх головних дослідників та дослідницькі центри перераховано тут: <http://jcp.sagepub.com/supplemental/>).

Всі учасники надали письмову інформовану згоду.

Процедура

Учасники були рандомізовані в групи лікування однією з 15 комбінацій амлодипіну, аторвастатину і плацебо один раз на добу на період 8 тижнів. Капсули з плацебо повністю імітували за розміром, кольором, запахом, смаком та зовнішнім виглядом відповідні препарати активної дії. Рандомізація у подвійному сліпому дослідженні (із застосуванням кодифікації) відбувалася за допомогою рандомізаційних кодів, згенерованих комп'ютером через телефонну мережу (ClinPhone, Inc, Принстон, Нью-Джерсі). Схема рандомізації була захищена, і протягом всього періоду дослідження ця інформація залишалася засекреченою. Групи були збалансовані у всіх місцях проведення дослідження. Пацієнтам було заборонено приймати будь-які інші додаткові антигіпертензивні або ліпідорегулюючі засоби, також вони не мали права отримувати будь-які препарати, що знижують масу тіла, лікарські засоби, що впливають або потенційно змінюють абсорбцію чи метаболізм досліджуваних препаратів.

Цільові показники та дані дослідження

Основною метою дослідження було визначити вплив комбінованої терапії амлодипіном та аторвастатином на співставних кінцевих точках: зміни вихідних показників у кінцевій точці систолічного артеріального тиску (САТ), а також відсоток зміни вихідних показників рівня холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) у кінцевій точці. Основною вторинною метою було визначити, чи впливає аторвастатин (призначений разом з амлодипіном) на здатність амлодипіну ефективно знижувати САТ та чи впливає амлодипін (призначений разом з аторвастатином)

на здатність аторвастатину ефективно знижувати рівень ХС ЛПНГ. Ще однією вторинною метою дослідження було оцінити вплив різних комбінацій доз амлодипіну і аторвастатину відповідно до Фремінгемської шкали. Ризик за Фремінгемською шкалою було розраховано на початку дослідження і в кінцевій точці; на основі цих даних було розраховано 10-річний ризик розвитку ІХС відповідно до процедур, визначених Вілсоном та співавторами [28]. Оскільки у пацієнтів групи III вже була ІХС або еквівалентний ризик на етапі включення у дослідження, тільки пацієнти із груп I та II були включені до цього аналізу.

Ще одним завданням було порівняти безпеку профілю одночасно призначених аторвастатину і амлодипіну з кожним із цих компонентів окремо і плацебо. Під час кожного відвідування клініки було зафіксовано тяжкість, тривалість, час початку, вжиті заходи і підозрюваний причинно-наслідковий зв'язок небажаних явищ досліджуваних препаратів.

З метою встановлення біохімічних відхилень функції м'язів було визначено рівень креатинфосфокінази (КФК), а також інші біохімічні показники: функціональні печінкові тести (рівень глутаматпіруватної трансамінази/ аланінамінотрансферази (СГПТ/АлАТ), глутамат-оксалоацетат трансамінази/ аспартатамінотрансферази (СГОТ/АсАТ), γ -глутамілтрансферази (ГТТ), лужної фосфатази, білірубину.

При визначенні підвищення біохімічних показників було встановлено верхню межу норми (ВМН) для ферментів (КФК) – більше 10, для СГПТ/АлАТ, СГОТ/АсАТ, ГТТ, лужної фосфатази та загального білірубину – у 3 рази вище ВМН. Було також проаналізовано стійкі підйоми сегментів (відповідно до рекомендацій Американського коледжу кардіології, Американської асоціації серця і Національного інституту серця, легенів і крові) [29]. У цьому дослідженні стійкі підйоми було визначено як два послідовних виміри, які проводили протягом 14-денного періоду. Нормальний діапазон КФК – як 18–198 Од/л для чоловіків та 18–169 Од/л для жінок. Нормальний діапазон маркерів функції печінки визначали так: СГПТ/АлАТ – від 6 до 34 Од/л; СГОТ/АсАТ – від 9 до 34 Од/л; ГТТ – від 4 до 49 Од/л; лужної фосфатази – від 35 до 123 од/л, загальний білірубін – від 0,2 до 1,2 мг/дл.

Пацієнти з рівнем КФК вище 10 ВМН або СГОТ/СГПТ більше 3 ВМН у процесі лікування, підвищення яких було повторно підтверджено, були вилучені з дослідження.

Результати дослідження

Характеристика пацієнтів

Загалом було рандомізовано 1660 пацієнтів (884 чоловіків і 776 жінок) на групи з подібною кількістю хворих; 1517 (91,4%) пацієнтів завершили дослідження, 1654 пацієнти брали участь в аналізі ефективності. Учасники були переважно кавказької національності (92,3%), з надмірною масою тіла (середній індекс маси тіла: 28,4 кг/м² для чоловіків, 29,3 кг/м² для жінок), середній вік – 58 років. Середній вихідний САД – 148 мм рт.ст., середній вихідний рівень ХС ЛПНГ – 182 мг/дл (4,7 ммоль/л). Лише у невеликої частки пацієнтів (3,1%) спостерігалися лише АГ і дисліпідемія (група I); у 48,7% окрім АГ і дисліпідемії також були додаткові фактори ССР, але без ІХС або еквівалентів ризику (група II); майже у половини

учасників (48,1%) спостерігалися ІХС, цукровий діабет або прояви атеросклерозу (група III). За 6 місяців до початку дослідження приблизно третина учасників дослідження не отримувала будь-якого антигіпертензивного або ліпідознижувачого лікування.

Вплив на артеріальний тиск

Додавання амлодипіну в кожній дозі сприяло більшому зниженню показників САТ порівняно з монотерапією аторвастатином.

Усі 8 активних доз комбінації амлодипін + аторвастатин перевершували результати монотерапії аторвастатином щодо зниження САТ (всі $p < 0,001$). При дослідженні змін показників САТ в групі ССР виявилось, що зниження відбулося у пацієнтів без ІХС або еквівалентного ризику (групи I + II) і у пацієнтів з ІХС (група III) (рис. 1).

Аторвастатин жодним чином не впливав на дію амлодипіну на САТ при комбінованій терапії. Ні високі, ні низькі дози аторвастатину не чинили істотного впливу на ефективність амлодипіну щодо зниження САТ. Порівняння кожної дози комбінації препаратів з амлодипіном, призначеної окремо, тільки підтвердило відсутність впливу аторвастатину на здатність амлодипіну знижувати САТ (всі p – незначні).

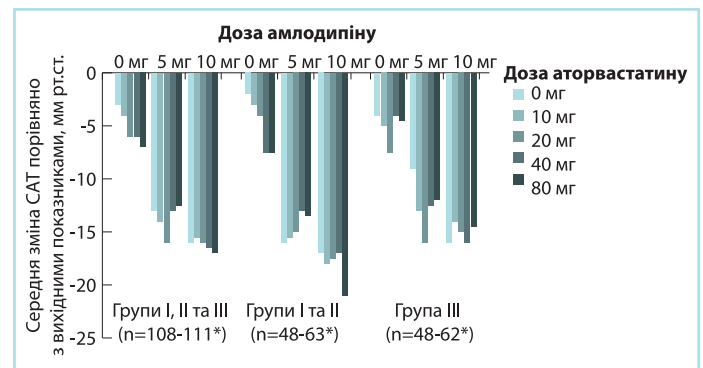


Рис. 1. Вплив амлодипіну, аторвастатину та їх комбінації на середню зміну систолического артеріального тиску (САТ) від вихідного рівня до кінцевої точки

Примітка: * – кількість пацієнтів у кожній групі.

Вплив на рівень холестерину ліпопротеїдів низької густини

Усі 8 доз комбінованих препаратів були значно ефективнішими щодо зниження рівня ХС ЛПНГ, ніж монотерапія амлодипіном (всі $p < 0,001$). Показники зниження ХС ЛПНГ були подібними до показників пацієнтів у групах I + II і в групі III (рис. 2).

В цілому, амлодипін не впливав на здатність аторвастатину знижувати рівень ХС ЛПНГ при комбінованій терапії. Однак при об'єднанні даних 4 активних доз аторвастатину комбінована терапія з амлодипіном в дозі 5 мг сприяла більшому зниженню рівня ХС ЛПНГ, ніж монотерапія аторвастатином (середні значення, отримані методом найменших квадратів, від вихідного рівня: -43,6% vs -40,8%, $p = 0,006$). Амлодипін у дозі 5 мг та аторвастатин у дозі 10 мг знизили рівень ХС ЛПНГ більше, ніж монотерапія аторвастатином в дозі 10 мг (середні значення, отримані методом найменших квадратів, від вихідного рівня: -39,0% vs -33,5%, $p = 0,007$). Інші порівняння не продемонстрували значного ефекту комбінованого лікування.



Рис. 2. Вплив амлодипіну, аторвастатину та їх комбінації на середню зміну рівня холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) від вихідного рівня до кінцевої точки

Примітка: * – кількість пацієнтів у кожній групі.

Вплив на результати за Фремінгемською шкалою ризику та 10-річний ризик розвитку ішемічної хвороби серця

Комбінована терапія амлодипіном і аторвастатином пацієнтів без ІХС або еквівалентного ризику (наприклад групи I + II) знижувала показники ризику за Фремінгемською шкалою від вихідного рівня до кінцевої точки. Всі заплановані порівняння продемонстрували істотні відмінності, окрім порівняння комбінованої терапії амлодипіном в дозі 10 мг і аторвастатином в дозі 10 мг з монотерапією аторвастатином у дозі 10 мг ($p=0,108$). В результаті зниження показників ризику в групі комбінованої терапії за Фремінгемською шкалою розрахований 10-річний ризик ІХС було знижено на 7,3–10,7% в кінцевій точці (середнє зниження вихідних показників до кінцевої точки – 7,7–11,2%) від середніх вихідних показників – 15,8–18% (рис. 3). Максимальне зниження ризику спостерігалось у пацієнтів групи комбінованої терапії амлодипіном в дозі 5 мг та аторвастатином в дозі 80 мг і у тих, хто отримував амлодипін в дозі 10 мг і аторвастатин в дозі 80 мг. У пацієнтів, які отримували тільки плацебо, не спостерігалось жодних змін в оцінці 10-річного ризику ІХС.

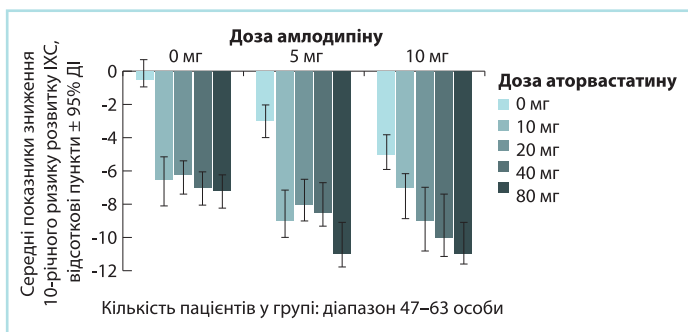


Рис. 3. Середня зміна від вихідного рівня до кінцевої точки 10-річного ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у відсотках у пацієнтів груп I та II

Оцінка безпеки

Всіх 1660 рандомізованих пацієнтів було включено до аналізу безпеки. В цілому 85 (5,1%) учасників було виключено з дослідження через небажані явища. Кількість таких пацієнтів була подібною в групах комбінованої терапії (5,6%), монотерапії амлодипіном (5,4%), монотерапії аторвастатином (4,1%) і плацебо (4,5%).

У більшості пацієнтів кожної групи небажані явища мали легкий чи помірний характер. Частота виникнення небажаних явищ, що проявили себе в процесі лікування, в групі комбінованої терапії більше ніж удвічі перевищила частоту їх виникнення у пацієнтів групи плацебо, серед них: периферичні набряки, біль у животі та гіперглікемія (підвищення рівня ензимів, що вважалося небажаним явищем). У пацієнтів групи комбінованої терапії не спостерігалось жодного збільшення небажаних явищ порівняно з групами монотерапії амлодипіном або аторвастатином.

Найбільш поширеним небажаним явищем у процесі терапії були периферичні набряки (2,7% в групі плацебо та 9,4% в групі комбінованої терапії), головний біль (5,4% та 3,6%), запаморочення (1,8% та 2,1%). Всі вони були легкого або помірного ступеня тяжкості. Частота виникнення пов'язаної з лікуванням міалгії в групі комбінованої терапії була низькою (1,0%) і подібною до показників групи монотерапії амлодипіном (1,4%), монотерапії аторвастатином (1,1%) або плацебо (1,8%).

Загалом у 25 пацієнтів спостерігалися серйозні небажані явища, що виникли в процесі лікування або протягом 30 днів після прийому останньої дози ліків фази подвійного сліпого дослідження. Три з цих випадків завершилися летально, причому слідчими було встановлено, що ці смерті не були пов'язані з лікуванням, застосованим у дослідженні. Було виявлено, що тільки одне серйозне небажане явище (постуральна гіпотензія) було безпосередньо пов'язане з лікуванням (амлодипін у дозі 5 мг і аторвастатин у дозі 20 мг), і цей ефект був спричинений саме компонентом терапії – амлодипіном. Жодні серйозні небажані явища не були пов'язані з комбінованою терапією амлодипіном і аторвастатином як такою.

Жодного збільшення частоти небажаних явищ не спостерігалось при прийомі високих доз порівняно з низькими дозами амлодипіну і аторвастатину. Наприклад, відсоток небажаних явищ серед пацієнтів групи комбінованої терапії амлодипіном в дозі 10 мг і аторвастатином у дозі 80 мг становив 41%, амлодипіном в дозі 10 мг і аторвастатином у дозі 20 мг – 50%, а серед пацієнтів, які отримували 5 мг амлодипіну і 80 мг аторвастатину, – 45%.

Аналіз результатів

Це велике плацебо-контрольоване дослідження встановило безпеку, ефективність, а також відсутність фармакодинамічної або небажаної взаємодії між лікарськими засобами амлодипіном та аторвастатином – компонентами комбінованої терапії – в клінічно цільовій когорті населення, що складалася з пацієнтів з численними факторами ССР. Більшість учасників дослідження мали на додаток до АГ і дисліпідемії інші супутні фактори ССР або ССЗ. Клінічно значущим є значне зниження показників ССР за Фремінгемською шкалою, яке спостерігалось через 8 тижнів у пацієнтів, що приймали комбіновану терапію амлодипіном та аторвастатином.

За 8 тижнів у пацієнтів з АГ та дисліпідемією, яким призначали комбіновану терапію амлодипіном та аторвастатином в діапазоні доз, спостерігалось більше зниження рівня САД порівняно з пацієнтами, які отримували тільки аторвастатин, а також більше зниження рівня ХС ЛПНГ порівняно з пацієнтами, які отримували тільки амлодипін. Дані щодо зниження рівня ХС ЛПНГ відповідали даним попередніх досліджень аторвастатину [18, 19, 23]. Призначення аторвастатину на додаток до амлодипіну не впливало на здатність амлодипіну знижувати АТ. Так само, призначення амлодипіну на додаток до аторвастатину не впливало на здатність аторвастатину знижувати рівень ліпідів. Однак при поєднанні амлодипіну в дозі 5 мг з аторвастатином в дозі 10 мг досягнуто більше зниження рівня ХС ЛПНГ, ніж при призначенні монотерапії аторвастатином в дозі 10 мг. Для будь-яких інших порівнянь індивідуальних доз амлодипіну та аторвастатину у складі комбінованої терапії порівняно з монотерапією не було відмічено значних змін.

Результати цього дослідження відповідають результатам дослідження AVALON [21]. В рамках дослідження AVALON 847 пацієнтів з АГ були рандомізовані на групи амлодипіну в дозі 5 мг і аторвастатину в дозі 10 мг, амлодипіну в дозі 5 мг та плацебо, аторвастатину в дозі 10 мг і плацебо або тільки плацебо на 8-тижневий період подвійної сліпої фази дослідження. Найбільшого зниження АТ і рівня ліпідів протягом 8 тижнів було досягнуто в групі амлодипіну в дозі 5 мг та аторвастатину в дозі 10 мг, причому цікаво, що зниження рівня ХС ЛПНГ було значно більшим порівняно з монотерапією аторвастатином у дозі 10 мг ($p=0,007$). Не було помічено жодних істотних відмінностей щодо зниження АТ при порівнянні груп комбінованої терапії амлодипіном та аторвастатином і групи монотерапії амлодипіном. Після 8-тижневої подвійної сліпої фази дослідження AVALON проходила 8-тижнева проста сліпа фаза дослідження, під час якої всі хворі отримували амлодипін у дозі 5 мг і аторвастатин у дозі 10 мг, після чого настав час 12-тижневої відкритої фази дослідження, в рамках якої продовжувалася комбінована терапія препаратами, дози яких могли бути збільшені (амлодипін до 10 мг, аторвастатин до 80 мг). Через 28 тижнів 67,3% пацієнтів, які отримували обидва препарати протягом всього періоду дослідження, досягли цільових показників АТ та ХС ЛПНГ. В цілому, комбінована терапія амлодипіном і аторвастатином була ефективною і добре переносилася, причому не було зафіксовано жодних ознак несприятливої фармакодинамічної взаємодії.

Дані щодо комбінованої терапії амлодипіном/аторвастатином також підкріплюються сприятливими результатами останніх фармакокінетичних досліджень. Chung та співавтори [32] повідомили результати 2 рандомізованих перехресних досліджень з двома періодами, в рамках яких досліджувалося, чи комбінована терапія амлодипіном/аторвастатином в одній лікарській формі біоеквівалентна призначенням разом амлодипіну та аторвастатину. Здорові добровольці приймали обидва препарати у вигляді однієї пігулки або у вигляді двох окремих пігулок, як у найнижчих (5/10 мг) так і у найвищих (10/80 мг) дозах. 90% довірчі інтервали (ΔI) для відношень геометричних середніх значень для показників максимальної концентрації діючої речовини в плазмі крові (C_{max}) та площі під кривою «концентрація діючої речовини – час» (AUC) для комбінації препарат/препарати, що вводяться одночасно, знаходилися в межах 80–125%, що свідчить про біоеквівалентність обох доз.

Автори також стверджують, що фармакологічні властивості комбінованої лікарської форми, яка містить амлодипін/аторвастатин, були аналогічними властивостям, заявленим на етикетках двох окремих комерційно доступних лікарських препаратів – амлодипін безилат і аторвастатин кальцію [33, 34]. Відсутність будь-якої несприятливої фармакодинамічної або фармакокінетичної взаємодії між амлодипіном і аторвастатином є ключовою передумовою для спільного призначення цих двох препаратів та їх комбінації в одній лікарській формі [35].

Зниження рівнів САТ і ХС ЛПНГ, які можна спостерігати у попередньому дослідженні, були очевидними серед осіб з різними рівнями ризику ІХС. Це узгоджується з даними попередніх досліджень монотерапії амлодипіном та аторвастатином [17, 23]. Результати цього дослідження також підкріплюються даними дослідження GEMINI [36]. Це було масштабне (N=1220) 14-тижневе клінічне дослідження, в рамках якого учасники отримували амлодипін та аторвастатин у складі комбінованої лікарської форми. Комбінована терапія амлодипіном/аторвастатином (в одній лікарській формі) добре переносилася в діапазоні доз і дозволила 57,7% пацієнтам з АГ і дисліпідемією досягати цільових показників САТ і ХС ЛПНГ. Наступні відкриті дослідження також підтвердили ефективність і безпеку комбінованої терапії амлодипіном/аторвастатином (в одній лікарській формі) серед афроамериканців [37] і пацієнтів з АГ та дисліпідемією з Канади і Європи [38], а також Африки, Азії, Австралії та Центральної/Південної Америки [39].

Серед пацієнтів без ІХС або еквівалентів ризику, яким було призначено комбіновану терапію амлодипіном і аторвастатином, спостерігалось значне зниження ризику за Фремінгемською шкалою, в результаті чого значно знизився 10-річний ризик ІХС. Ці результати узгоджуються з даними дослідження AVALON, згідно з якими за 28 тижнів комбінованої терапії амлодипіном та аторвастатином спостерігалось зниження ризику за Фремінгемською шкалою порівняно з вихідними показниками (з 15,1% до 6,9%) [21].

Десятирічний ризик розвитку ІХС за Фремінгемською шкалою було схвалено у нещодавніх рекомендаціях з лікування [1, 4], де було надано практичні поради мотивування пацієнтів до здорового способу життя [40]. Крім того, дані 10-річного ризику розвитку ІХС за Фремінгемською шкалою було використано для оцінки ефективності при втручаннях, спрямованих на фактори ССР [41–43]. Однак оцінка ризику за Фремінгемською шкалою може переоцінити ризик розвитку ІХС у деяких популяціях, зокрема в деяких частинах Європи [44, 45]. Більше того, зміни профілактики ризику ІХС з часом краще оцінювати за даними інтервенційних досліджень, а не за епідеміологічними даними [46].

Тим не менше, значне зниження ризику за Фремінгемською шкалою (відносно зниження ризику 41,8–62,3%), яке спостерігалось протягом відносно короткого часу в рамках даного дослідження, має клінічне значення. Отримані дані також доводять важливість комплексного підходу до зниження ризику ІХС. Зниження лише АТ (амлодипін без аторвастатину) зменшило ризик ІХС на 3–5%, а зниження рівня ХС ЛПНГ (аторвастатин без амлодипіну) зменшило цей ризик на 6–7%. Для порівняння: комбінована терапія, спрямована на зниження АТ і рівня ХС ЛПНГ, зумовила зниження ризику ІХС на 8–11%.

Пацієнти, в основному, добре переносили лікування, більшість небажаних явищ були легкого та помірного ступеня тяжкості.

Частота виникнення небажаних явищ, або відхилень лабораторних показників, або припинення участі пацієнта у зв'язку з появою небажаних явищ була подібною у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію амлодипіном і аторвастатином, і у пацієнтів, які отримували монотерапію амлодипіном або аторвастатином. Ці результати узгоджуються з даними дослідження AVALON [21].

В рекомендаціях наголошується на одночасній та агресивній терапії численних факторів ССР [1, 2, 4]. Однак багато пацієнтів, які потребують антигіпертензивної або гіполіпідемічної терапії, не отримують достатнього лікування [6, 47, 48]. Справді, одна третина пацієнтів, що брали участь у цьому дослідженні, не отримували антигіпертензивної або гіполіпідемічної терапії протягом 6 місяців до початку дослідження. Ці дані вказують на потребу в нових методах ефективного зниження загального ССР.

Досвід показує, що комбінований підхід із застосуванням багатовісних втручань надає значні переваги лікуванню [18, 49, 50], а амлодипін та аторвастатин можуть відіграти важливу роль у зниженні ССР [16, 18, 20, 21]. Результати нещодавно проведеного аналізу даних групи ліпідознижуючої терапії дослідження ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm) продемонстрували, що найбільш позитивний вплив аторвастатин здійснює у поєднанні з амлодипіном, знижуючи відносний ризик розвитку ІХС на 53% порівняно з 16%, коли його додавали до атенололу [51].

Нещодавно проведені дослідження також показали, що інтенсивна гіполіпідемічна терапія забезпечує значно вищий рівень захисту від смерті або серйозних серцево-судинних подій порівняно зі стандартним гіполіпідемічним лікуванням [19, 52]. Так само, в дослідженні VALUE були чітко виявлені переваги своєчасного агресивного контролю АТ у пацієнтів з АГ та високим ССР [20].

Однією з перешкод на шляху ефективного зниження численних факторів ССР є проблема дотримання терапії [53]. Ситуація в цьому аспекті покращується двома шляхами: або одночасне проведення терапії, спрямованої на зниження АТ і рівня ліпідів проводиться одночасно, або за рахунок зниження кількості одиниць дозування препаратів, що приймає пацієнт [53]. Згідно з результатами дослідження, проведеного серед пацієнтів, які нещодавно почали приймати блокатор кальцієвих каналів (БКК) або статин, ймовірність повного дотримання терапії при необхідності прийому лише однієї пігулки – майже вдвічі більша, ніж при необхідності приймати амлодипін і аторвастатин окремо ($p < 0,0001$) [54].

Це дослідження показало, що комбінована терапія амлодипіном та аторвастатином в діапазоні доз для обох методів лікування є ефективною і безпечною для пацієнтів з АГ та дисліпідемією. Важливо зазначити, що в даному дослідженні не було зафіксовано ознак несподіваної або несприятливої фармакодинамічної взаємодії між двома препаратами. Таким чином, дослідження RESPOND стало важливим і необхідним кроком у успішному розвитку комбінованої лікарської форми, що містить одночасно амлодипін і аторвастатин.

Стаття надана компанії «Ріхтер Геден Нрт.» в Україні.

Стаття вперше опублікована в журналі *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2007. – Vol. 47. – P. 1555–1569.

Адаптований скорочений переклад підготовлено редакцією журналу «Ліки України».

Список використаної літератури

- Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 3143–3421.
- De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1601–1610.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560–2572.
- Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 227–239.
- Wolf-Maier K., Cooper R.S., Kramer H. et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 10–17.
- Wong N.D., Lopez V., Tang S., Williams G.R. Prevalence, treatment, and control of combined hypertension and hypercholesterolemia in the United States // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 204–208.
- Thomas F., Rudnicki A., Bacri A.M. et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37.
- Johnson M.L., Pietz K., Battleman D.S., Beyth R.J. Prevalence of comorbid hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease // *Am. J. Manag. Care*. – 2004. – Vol. 10. – P. 926–932.
- Mancia G. Total cardiovascular risk: a new treatment concept // *J. Hypertens. Suppl.* – 2004. – Vol. 24. – P. S17–S24.
- Thom T., Haase N., Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. e85–e151.
- Rosal M.C., Ockene J.K., Luckmann R. et al. Coronary heart disease multiple risk factor reduction: providers' perspectives // *Am. J. Prev. Med.* – 2004. – Vol. 27. – P. 54–60.
- Jackson R., Lawes C.M., Bennett D.A. et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 434–441.
- Ansell B.J. Evidence for a combined approach to the management of hypertension and dyslipidemia // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 1249–1257.
- Nash D.T. The clinical implications and management of concomitant hypertension and dyslipidemia // *Postgrad. Med.* – 2006. – Vol. 119. – P. 37–45.
- 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). 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*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.
- Levine C.B., Fahrback K.R., Frame D. et al. Effect of amlodipine on systolic blood pressure // *Clin. Ther.* – 2003. – Vol. 25. – P. 35–57.
- Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. 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. – P. 1149–1158.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1495–1504.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 2022–2031.
- Messerli F.H., Bakris G.L., Ferrera D. et al. 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. – P. 571–581.
- Newman C., Tsai J., Szarek M. et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14 236 patients // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 61–67.
- Andrews T., Ballantyne C., Hsia J., Kramer J. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins // *Am. J. Med.* – 2001. – Vol. 111. – P. 185–191.
- Dahlof 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. – P. 895–906.
25. Caduet (amlodipine besylate atorvastatin calcium) [package insert]. – NY: Pfizer, Inc, 2006.
 26. Sleight P., Pouleur H., Zannad F. Benefits, challenges, and registerability of the poly pill // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1651–1656.
 27. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157. – P. 2413–2446.
 28. 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.
 29. Pasternak R.C., Smith S.C. Jr, Bairey-Merz C.N. et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 567–572.
 30. Marcus R., Peritz E., Gabriel K.R. On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance // *Biometrika*. – 1976. – Vol. 63. – P. 655–660.
 31. Pledger G. The role of a placebo-treated control group in combination drug trials // *Control Clin. Trials*. – 1989. – Vol. 10. – P. 97–107.
 32. Chung M., Calcagni A., Glue P., Bramson C. Bioavailability of amlodipinebesylate/atorvastatin calcium combination tablet // *J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 46. – P. 1030–1037.
 33. Norvasc (amlodipine besylate) [package insert]. – NY: Pfizer, Inc, 2005.
 34. Lipitor (atorvastatin calcium) [package insert]. – NY: Pfizer, Inc, 2007.
 35. Blank R. A single-pill combination of amlodipine besylate and atorvastatin calcium // *Drugs Today (Barc)*. – 2006. – Vol. 42. – P. 157–175.
 36. 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. – P. 264–273.
 37. Flack J., Victor R., Watson K. et al. Amlodipine/atorvastatin single-pill dual therapy improves goal attainment in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia in African-Americans: the CAPABLE trial // *Mayo Clin. Proc.* (in press).
 38. Feldman R., Hobbs F., Gensini G. et al. Multiple risk intervention with a single-pill combination (amlodipine/atorvastatin) helps patients to attain recommended target levels for blood pressure and lipids (the JEWEL Program) // *J. Clin. Hypertens*. – 2006. – Vol. 8. – P. 457.
 39. Tse H., Ro Y., Howes L. et al. Multiple-risk intervention with single-pill amlodipine/atorvastatin therapy helps patients with diverse ethnicity attain recommended therapeutic goals for blood pressure and lipids (The GEMINI-AALA Study) // *J. Hypertens*. – 2006. – Vol. 24 (Suppl. 6). – P. S329.
 40. Sullivan L.M., Massaro J.M., D'Agostino R.B. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Study risk score functions // *Stat. Med.* – 2004. – Vol. 23. – P. 1631–1660.
 41. Hellenius M.L., de Faire U., Berglund B. et al. Diet and exercise are equally effective in reducing risk for cardiovascular disease: results of a randomized controlled study in men with slightly to moderately raised cardiovascular risk factors // *Atherosclerosis*. – 1993. – Vol. 103. – P. 81–91, 1256–1261.
 42. Lindholm L.H., Ekblom T., Dash C. et al. Changes in cardiovascular risk factors by combined pharmacological and nonpharmacological strategies: the main results of the CELL Study // *J. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 240. – P. 13–22.
 43. Ryan M.J. Jr, Gibson J., Simmons P., Stanek E. Effectiveness of aggressive management of dyslipidemia in a collaborative-care practice model // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 1427–1431.
 44. Empana J.P., Ducimetiere P., Arveiler D. et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1903–1911.
 45. Brindle P., Emberson J., Lampe F. et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study // *BMJ*. – 2003. – Vol. 327. – P. 1267.
 46. Thomsen T.F., Davidsen M., Ibsen H. et al. A new method for CHD prediction and prevention based on regional risk scores and randomized clinical trials; PRECARD and the Copenhagen Risk Score // *J. Cardiovasc. Risk*. – 2001. – Vol. 8. – P. 291–297.
 47. Johnson M.L., Pietz K., Battleman D.S., Beyth R.J. Therapeutic goal attainment in patients with hypertension and dyslipidemia // *Med. Care*. – 2006. – Vol. 44. – P. 39–46.
 48. Cheung B.M., Ong K.L., Man Y.B. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2002 // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2006. – Vol. 8. – P. 93–98.
 49. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 383–393.
 50. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 7–22.
 51. Sever P., Dahlof B., Poulter N. et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2982–2988.
 52. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1425–1435.
 53. 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. – P. 1147–1152.
 54. Nichol M., Patel B., Thiebaud P. et al. A single pill combining antihypertensive and statin therapies improves patient adherence compared to multi-drug combinations: results from the Caduet Adherence Research Program and Education (CARPE) – PBM Adherence Study // *J. Clin. Hypertens*. – 2006. – Vol. 8. – P. 456.