

УДК 616.12-008.331.1/.13-004.6-085

К.А. АЛИХАНОВА<sup>1</sup>, В.А. ЖАҚИПБЕКОВА<sup>1</sup>, К.Р. КАРИБАЕВ<sup>2</sup>, Б. САРСЕМБАЕВ<sup>2</sup>, Т.О. АБУГАЛИЕВА<sup>1</sup>, А.М. БАЙЫЗОВА<sup>1</sup><sup>1</sup>Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Республика Казахстан,<sup>2</sup>Центральная клиническая больница, г. Алматы, Республика Казахстан

## ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ АМЛОДИПИН И АТОРВАСТАТИН (ДУПЛЕКОР®) У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

В развитии преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний существенную роль играют следующие факторы риска: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, сахарный диабет, ожирение, снижение физической активности. Это делает вопрос оказания эффективной медицинской помощи больным артериальной гипертензией на фоне гиперхолестеринемии чрезвычайно актуальным.

**Цель исследования.** Оценка эффективности применения препарата Дуплекор® у пациентов с артериальной гипертензией и повышением уровня липидов в крови.

**Материал и методы.** Исследование проводилось у пациентов с установленным диагнозом: артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия. Из 644 больных мужчины составили 326 (50,6%) и женщины 318 (49,4%) в возрасте от 40 до 80 лет. Подбор дозы препаратов проводился методом титрования. Начальные дозы амлодипина составили 5 мг/сут, максимальные – 10 мг/сут, стартовая доза аторвастатина составила 10 мг/сут, максимальная – 20 мг в сут. Продолжительность приема – 12 недель. Кратность приема – 1 раз в сутки независимо от приема пищи и времени суток.

**Результаты и обсуждение.** В процессе лечения комбинированным препаратом Дуплекор® уже на втором посещении зафиксировано значительное, достоверно значимое снижение уровня АД на 17% и 21% при третьем посещении, что позволило достичь целевого уровня АД в 140 мм рт.ст. Изменения уровня ЧСС не так выражены в процентном отношении, 11 и 14% соответственно, хотя снижение частоты статистически достоверно. В качестве критерия эффективности липидоснижающей терапии у обследованных пациентов рассматривали снижение ХС ЛПНП на 50% от исходного. Такого снижения удалось достичь у 60% больных с высоким риском и лишь у 33% пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

**Выводы.** Применение комбинированной лекарственной формы амлодипин/аторвастатин (Дуплекор®) способствует успешной коррекции обоих факторов сердечно-сосудистого риска – АГ и дислипидемии, снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, а также позволяет увеличить приверженность больных к обоим видам лечения за счет удобства в приеме.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые заболевания, антигипертензивные препараты, статины, блокаторы кальциевых каналов.

Повышение артериального давления и уровня липидов считаются самыми значимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Артериальная гипертензия (АГ) и нарушение липидного обмена часто встречаются одновременно, но даже взятые в отдельности могут привести к развитию и осложненному течению заболеваний, протекающих на фоне атеросклероза. Например, по данным 3-го национального регистра NHANES, около 15% населения США страдают АГ и нарушениями липидного обмена [1]. Для сравнения в России распространенность сосуществования этих факторов риска также довольно высока - АГ выявляется у 41,5% пациентов, страдающих дислипидемией [2].

Адекватные и эффективные лечебные мероприятия, направленные на достижение целевого уровня артериального давления (АД) и липидов крови, проведенные своевременно, создают необходимые условия для предупреждения прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и развития критических осложнений. Современная медицина располагает значительным арсеналом лекарственных препаратов, позволяющих достоверно значимо снижать АД и корректировать нарушения липидного обмена. Однако, в рутинной повседневной практике положительных сдвигов за короткий промежуток времени удается достигнуть у небольшого количества пациентов [3, 4]. Основной причиной этого является несоблюдение пациентами режима выполнения лечебных мероприятий, в частности своевременности

**Контакты:** Алиханова Карлыгаш Ангельбаевна, д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики №2, Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганды. Тел.: + 7 701 266 10 17, e-mail: kalikhanova@yandex.ru

**Contacts:** Karlygash Angelbaevna Alikhanova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of General practice №2, Karaganda State Medical University, Karaganda c. Ph.: + 7 701 266 10 17, e-mail: kalikhanova@yandex.ru

и регулярности приема медикаментов. Установлено, что примерно 50% пациентов самостоятельно прекращают прием препаратов, рекомендованных лечащим врачом [5]. Основными причинами низкой приверженности к лечению являются высокая стоимость лекарственных препаратов, нежелательные и побочные эффекты лекарственных средств, а также условная сложность режима приема и большое количество одновременно назначаемых лекарств. При этом уменьшение количества принимаемых препаратов способствует улучшению комплаентности больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. Эти «условности» заставляют фармакологов экспериментировать и создавать фиксированные комбинации активных веществ, влияющих на разные патогенетические звенья заболеваний.

Комбинация амлодипина и аторвастатина, представленная на нашем рынке препаратом Дуплекор®, является одним из примеров гармоничного сочетания двух препаратов в таблетированной форме. Эффективность каждого из этих препаратов по отдельности была подтверждена результатами многочисленных рандомизированных контролируемых исследований разной степени доказательности [7-14]. В последние годы предметом активного исследования стала комбинированная терапия указанными препаратами.

Целью нашей работы является оценка эффективности применения препарата Дуплекор® у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, осложненными АГ и повышением уровня липидов в крови.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Участвовали 1218 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе АГ и дислипидемией. Города-участники: Алматы, Астана, Шымкент, Караганда, Костанай, Павлодар, Усть-Каменогорск.

#### Название и лекарственная форма исследуемого препарата

Дуплекор® выпускается в форме таблеток, содержащих соответствующую дозировку препаратов амлодипин и аторвастатин, покрытых пленочной оболочкой, в дозировке 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, 20 мг/5 мг и 20 мг/10 мг

Показания к применению (в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению):

- лечение артериальной гипертензии у пациентов с дислипидемией, состояние которых адекватно контролируется приемом амлодипина и аторвастатина при следующих заболеваниях:

- первичная гиперхолестеринемия, включая семейную гиперхолестеринемия (семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия) либо комбинированная (смешанная) гиперлипидемия;

- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия;

гиполипидемическая диета и другие нефармакологические методы лечения дислипидемии оказываются мало- или неэффективными

Решение о начале лечения препаратом Дуплекор принималось лечащим врачом до и независимо от исследования, в процессе обычной клинической практики. В ходе наблюдательного исследования лечащий врач регистрировал данные пациента, медицинские данные, параметры безопасности и результаты лечения в индивидуальных регистрационных картах.

#### Исследуемые параметры:

Во время 1-го визита - демографическая информация о каждом пациенте, пол, возраст, клинический осмотр, регистрация начальных жалоб, данные анамнеза, регистрация сопутствующих заболеваний и описание сопутствующей терапии, измерение АД, ЧСС, уровня липидов в крови, проведение УЗИ сердца. Срок наблюдения за пациентами составляет 12 недель с ориентировочными нефиксированными интервалами между визитами один раз в четыре недели в соответствии с принятой клинической практикой при данном заболевании. В результате каждый пациент должен посетить лечащего врача 3 раза в течение всего периода наблюдения. Во время каждого визита проводятся клинический осмотр, регистрация субъективных жалоб пациента, контроль АД, ЧСС, уровня липидов в крови, наличие и выраженность побочных эффектов.

Исследование проводилось у пациентов с установленным диагнозом: артериальная гипертензия и повышением уровня липидов в крови.

Пациенты мужчины и женщины от 40 до 80 лет с установленным диагнозом. Всего 644 пациента.

#### Критерии включения

- Пациенты обоих полов с установленным диагнозом: артериальная гипертензия, с повышением уровня липидов в крови, которым показан прием лекарственного средства Дуплекор®.

- Возраст пациентов – 40-80 лет.

- Добровольное согласие испытуемого на включение в клиническое исследование.

#### Критерии не включения:

- Здоровые пациенты без вышеперечисленной симптоматики.

- Пациенты моложе 40 лет и старше 90 лет.

- Беременные и кормящие грудью женщины.

- Лица с неконтролируемой артериальной гипертензией.

- Лица, имеющие клинически выраженные неврологические и психические нарушения.

- Пациенты с пониженной свертываемостью крови, эрозивным гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, острыми нарушениями мозгового кровообращения, острым инфарктом миокарда, артериальной гипотензией.

#### Критерии исключения:

- желание испытуемого покинуть исследование;

- нарушение режима приема лекарственного средства;

- нарушение режима посещений врача-исследователя;

- наличие непереносимости испытуемого лекарственного средства;

- решение врача-исследователя о прекращении назначенного лечения.

**Схема лечения:** подбор дозы препаратов проводился методом титрования. Начальные дозы амлодипина составили 5 мг/сут, максимальные – 10 мг/сут, стартовая доза аторвастатина составила 10 мг/сут, максимальная – 20 мг в сут. Продолжительность приема – 12 недель. Кратность приема – 1 раз в сутки независимо от приема пищи и времени суток.

#### Критерии оценки эффективности

В рамках данного исследования оценивались следующие параметры эффективности:

- уменьшение выраженности общеклинических симптомов (головная боль, головокружение, шаткость при ходьбе, шум, звон в голове и ушах);

- уменьшение АД;
- уменьшение ЧСС;
- снижение уровня ЛПНП;
- хорошая переносимость препарата больными.

Лабораторная диагностика ограничивалась определением уровня общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов как основных маркеров эффективности проводимой антигиперлипидемической терапии.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общее количество пациентов, вовлеченных в исследование, составило 1218 человек. В статистическую обработку вошли результаты 644 пациентов. Остальные случаи по разным причинам, соответствующим критериям исключения, не вошли в эту работу.

В возрастном аспекте пациенты распределились следующим образом (табл. 1).

Таблица 1 - Распределение пациентов по возрасту

№	Возраст	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Всего
1	Мужчины	11	38	70	112	87	326
2	Женщины	13	35	94	105	79	318
	Всего	24	73	164	217	166	644

Наибольшее количество пациентов (85%) в группе лиц 50 лет и старше, что не вызывает удивления. Ни для кого не секрет, что люди среднего возраста необдуманно не обращают внимания на колебания АД и тем более даже не знают о возможных изменениях в своем метаболическом статусе.

Таблица 2 – Распределение пациентов по основному заболеванию

№	Возраст	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Всего
1	Артериальная гипертензия	24	68	102	21	-	215
2	Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия	-	5	62	196	166	429
	Всего	24	73	164	217	166	644

Таблица 3 – Показатели АД в возрастных группах (исходные значения)

№	Показатель	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
1	АД систолическое мм рт.ст.	174,32±8,32	176,34±7,23	173,42±6,42	178,51±7,33	176,43±6,42
2	АД диастолическое мм рт.ст.	97,42±6,21	98,41±5,42	99,32±5,21	98,41±6,32	96,44±7,31

Таблица 4 – Динамика изменений АД и ЧСС на этапах исследования

№	Показатель	1 посещение	2 посещение	3 посещение
1	АД систолическое мм рт.ст.	175,84±6,43	146,33±5,41*	138,41±4,82*
2	АД диастолическое мм рт.ст.	96,44±5,32	83,42±4,25*	79,32±4,22*
3	ЧСС уд./мин	91,42±5,37	84,33±4,52	81,41±4,41*

p < 0,05

\* - изменения достоверны по сравнению с 1 этапом

Распределение пациентов по основному заболеванию представлено в таблице 2.

Аналогичная картина наблюдается и в отношении заболеваемости. Ишемическая болезнь сердца в комбинации с АГ отмечается в основном после 50 лет. Хотя в литературе описаны случаи сердечно-сосудистых инцидентов у 20 и 30-летних людей, но скорее это исключения из правил.

Все пациенты наблюдались амбулаторно, и следует отметить, что во всех случаях у наблюдаемых достигнут целевой уровень артериального давления.

Изменения артериального давления в возрастных группах на исходном этапе исследования в целом были идентичными. В среднем АД при первом посещении врача у всех пациентов было достаточно высоким и превышало значения в 170-180 мм рт.ст. Разница в показателях между возрастными группами была недостоверной и в абсолютном значении не превышала 185 мм рт.ст. (табл. 3).

Динамика изменений артериального давления представлена в таблице 4.

В процессе лечения комбинированным препаратом уже на втором посещении зафиксировано значительное, достоверно значимое снижение уровня АД на 17% и 21% при третьем посещении, что позволило достичь целевого уровня АД в 140 мм рт.ст.

Изменения уровня ЧСС не так выражены в процентном отношении (11 и 14% соответственно), хотя снижение частоты статистически достоверно.

Более объективными можно считать изменения в биохимических показателях крови, взятых в качестве критериев эффективности проводимой антигиперлипидемической терапии – уровня общего холестерина и липидных фракций – липопротеидов высокой плотности (ЛПНП), липопротеидов низкой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ), что в совокупности составляет липидограмму. Изменения этих показателей отражено в таблице 5.

Таблица 5 - Изменения в биохимических показателях

№	Показатель	1 посещение	2 посещение	3 посещение
1	Общий холестерин, моль/л	5,87±0,06	5,14±0,06*	4,88±0,04*
2	ЛПНП, моль/л	3,37±0,08	2,94±0,07*	2,80±0,07*
3	ЛПВП, моль/л	1,50±0,04	1,62±0,03*	1,63±0,03*
4	ТГ, моль/л	1,91±0,05	1,81±0,05	1,59±0,03*

p < 0,05  
\* - изменения достоверны по сравнению с 1 этапом

### ВЫВОДЫ

Эффективность комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином в отношении АД и содержания холестерина в плазме крови была продемонстрирована в нескольких небольших неконтролируемых исследованиях [15, 16, 17]. Установлено также, что сочетанное применение амлодипина и аторвастатина увеличивает эластичность стенок артерий среднего калибра [16,18], улучшает функцию эндотелия [19], уменьшает выраженность гипертрофии левого желудочка [20], а также снижает активность маркеров воспаления в плазме крови [21] и атеросклеротических бляшек [22] в большей степени, чем применение каждого из этих препаратов изолированно.

Гипотензивный и гиполипидемический эффекты амлодипина и аторвастатина были подтверждены результатами 2 обширных многоцентровых клинических исследований. В рандомизированном контролируемом исследовании RESPOND с использованием факториального дизайна 3x5 была изучена эффективность различных комбинаций амлодипина (плацебо, 5 и 10 мг) и аторвастатина (плацебо, 10, 20, 40 и 80 мг) у 1660 пациентов с АГ и повышенным уровнем холестерина. Через 8 нед. лечения у пациентов, получавших комбинированное лечение, отмечено достоверное снижение АД, холестерина в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и степени риска сердечно-сосудистой смертности по Фремингемской шкале [23].

В многоцентровом рандомизированном исследовании AVALON изучалась эффективность амлодипина, аторвастатина и их комбинации (в виде отдельных препаратов) у пациентов с повышенным уровнем АД и гиперхолестеринемией. 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 [25, 26].

В открытом многоцентровом исследовании GEMINI оценивалась эффективность различных фиксированных комбинаций амлодипина и аторвастатина [27]. Аналогичное по дизайну исследование GEMINI – AALA было проведено в 27 странах Ближнего Востока, Азиатско-Тихоокеанского региона, Африки и Латинской Америки. Через 14 нед. терапии у 61,3% пациентов был достигнут желаемый уровень АД, у 87,1% – снижение содержания холестерина, у 55,2% – снижение обоих показателей до целевого уровня. Переносимость терапии была удовлетворительной; из-за появления нежелательных явлений прекратили участие в исследовании лишь 3,6% пациентов [28].

В наиболее продолжительном проспективном много-

национальном открытом исследовании с кластерной рандомизацией CRUCIAL [29] подтверждена эффективность терапии, направленной на одновременную коррекцию нескольких факторов риска – 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 отношении неукоснительного выполнения врачебных назначений общеизвестно, что приверженность к гипотензивной и, особенно, гиполипидемической терапии в обычной ежедневной практике невысока и составляет примерно 30-40% через 12 мес. лечения [1]. Применение фиксированных комбинаций амлодипина и аторвастатина ассоциируется с лучшей приверженностью к лечению [30, 31]. По данным ретроспективного когортного исследования Patel B.V. и соавт., вероятность хорошей комплаентности для фиксированной комбинации почти вдвое выше по сравнению с приверженностью к приему амлодипина и аторвастатина в виде монокомпонентных таблетированных препаратов (отношение шансов 1,95; 95% доверительный интервал 1,80–2,13; p<0,0001) [32]. В дополнительных работах исследователями доказано, что применение фиксированных комбинаций экономически более эффективно, чем одновременное использование соответствующих монокомпонентных таблетированных препаратов [33, 34].

Данные, полученные в нашей работе, сопоставимы и практически равнозначны данным, полученным в зарубежных исследованиях. Среди минусов проведенной работы бросается в глаза большой процент пациентов (47%), результаты которых исключены из статистической обработки. Справедливости ради необходимо отметить, что самой распространенной причиной стал отказ от лабораторного контроля, который в силу ряда объективных и субъективных обстоятельств не мог быть выполнен в нескольких регионах. Конечно, относительно небольшой набор контролируемых параметров, короткий срок наблюдения, отсутствие четкого распределения и сравнительного анализа между различными возрастными группами не позволяет считать наши результаты достоверными с точки зрения доказательной медицины, но в то же время положительная динамика и достижение запланированных результатов позволяют заключить, что фиксированные комбинации амлодипина и аторвастатина являются эффективным средством терапии у пациентов с АГ и гиперлипидемией. Качественные и недорогие в сравнительном аспекте комбинированные препараты делают терапию сердечно-сосудистых заболеваний эффективной и доступной для более широкого круга пациентов.

**Прозрачность исследования**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Статья опубликована при поддержке компании «Гедеон Рихтер».

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 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
- 2 Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного // *Артериальная гипертензия.* – 2008. - №2(2). <http://www.mif-ua.com/archive/article/6262>
- 3 Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. 2011 год // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2011. - №10(6) [http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_rko/nacionalnye\\_rekomendacii\\_po\\_kardiovaskulyarnoy\\_profilaktike](http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike)
- 4 Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. 5-й пересмотр. – М., 2012. <http://cardioline.ru/index.php/rekomendatsii-noa>
- 5 Insull W. The problem of compliance to cholesterol altering therapy // *J Intern Med.* – 1997. – Vol. 241(4). – P. 317–325
- 6 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
- 7 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(9489). – P. 895-906
- 8 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
- 9 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
- 10 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
- 11 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
- 12 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
- 13 Wolffenbuttel 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
- 14 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
- 15 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
- 16 Leibovitz E., Beniashvili 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
- 17 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
- 18 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
- 19 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
- 20 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
- 21 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
- 22 Martín-Ventura J.L., Muñoz-García 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
- 23 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

24 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, quiz 582–583

25 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

26 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

27 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

28 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

29 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

30 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

31 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

32 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

33 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. 2189-2203

34 De Salas M., Fernández 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

## REFERENCES

1 Devabhaktuni M, Bangalore S. Fixed combination of amlodipine and atorvastatin in cardiovascular risk management: patient perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):377-87

2 Shalnova SA. Epidemiology of arterial hypertension in Russia: a portrait of a patient. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial hypertension.* 2008;2(2) (In Russ.). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6262>

3 National guidelines for cardiovascular prophylaxis. 2011. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention.* 2011;10(6). (In Russ.). Available from: [http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_rko/nacionalnye\\_rekomendacii\\_po\\_kardiovaskulyarnoy\\_profilaktike](http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike)

4 *Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiyskie rekomendatsii. 5-y peresmotr.* [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations. 5th revision]. Moscow; 2012. Available from: <http://cardioline.ru/index.php/rekomendatsii-noa>

5 Insull W. The problem of compliance to cholesterol altering therapy. *J Intern Med.* 1997;241(4):317–25

6 Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1147-52

7 Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, 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;366(9489):895-906

8 Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, 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;48(3):374-84

9 Kloner RA, Weinberger M, Pool JL, 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;87(6):727-31

10 Julius S, Kjeldsen SE, 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;363(9426):2022-31

11 Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, 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;361(9364):1149-58

12 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;81(5):582-7

13 Wolffenbuttel BH, 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;52(4):131-7

14 Koren MJ, Hunninghake DB. 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;44(9):1772-9

15 Dorval JF, 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;95(2):249-53

16 Leibovitz E, Beniashvili 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;16(9 Pt 1):715-8

17 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;17(9):823-7

18 Cohn JN, Wilson DJ, Neutel J, et al. Co-administered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia. *Am J Hypertens.* 2009;22(2):137-44

19 Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of atorvastatin combined with amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension. *Int J Cardiol.* 2011;146(3):319-25

20 Ge CJ, Lu SZ, Chen YD, 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;23(2):91-5

21 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;62(10):817-22

22 Martín-Ventura JL, Muñoz-García 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;111:71-4

23 Preston RA, Harvey P, Herfert O, et al. A randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacodynamic interaction of co-administered amlodipine and atorvastatin in 1660 patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the respond trial. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(12):1555-69

24 Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D, et al. AVALON Investigators. Efficacy and safety of co-administered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8(8):571-81, quiz 582-583.

25 Chung M, Calcagni A, Glue P, Bramson C. Bioavailability of amlodipine besylate/atorvastatin calcium combination tablet. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(9):1030-37

26 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;46:1212-6

27 Curran MP. Amlodipine/Atorvastatin: a review of its use in the treatment of hypertension and dyslipidaemia and the prevention of cardiovascular disease. *Drugs.* 2010;70(2):191-213

28 Erdine S, Ro YM, Tse HF, et al. Gemini-AALA Investigators. Single-pill amlodipine/atorvastatin helps patients of diverse ethnicity attain recommended goals for blood pressure and lipids (the Gemini-AALA study). *J Hum Hypertens.* 2009;23(3):196-210

29 Zamorano J, Erdine S, Lopez AP, et al. CRUCIAL Investigators. Design and rationale of a real-life study to compare treatment strategies for cardiovascular risk factors: the CRUCIAL study. *Postgrad Med.* 2010;122(2):7-15

30 Simons LA, 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;195(3):134-7

31 Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:29

32 Patel BV, Leslie RS, Thiebaud P, et al. Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):673-81

33 Liew D, Park HJ, Ko SK. 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;31(10):2189-203

34 De Salas M, Fernández 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;34(4):170-80

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Қ.Ә. ӘЛИХАНОВА<sup>1</sup>, В.А. ЖАҚЫПБЕКОВА<sup>1</sup>, К.Р. КӘРІБАЕВ<sup>2</sup>, Б. СӘРСЕМБАЕВ<sup>2</sup>, Т.О. ӘБУҒАЛИЕВА<sup>1</sup>, А.М. БАЙЫЗОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы,

<sup>2</sup>«Орталық клиникалық аурухана» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

#### АРТЕРИАЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯ ЖӘНЕ ДИСЛИПИДЕМИЯСЫ БАР ЕМДЕЛУШІЛЕРГЕ АМЛОДИПИН ЖӘНЕ АТОРВАСТАТИН (ДУПЛЕКОР®) БІРІККЕН ПРЕПАРАТТАРЫН ҚОЛДАНА

Жүрек-қан тамыр ауруларынан мезгілсіз өлім-жітімнің дамуында келесі қауіп факторлары маңызды рөл атқарады: артериалық гипертензия, гиперхолестеринемия, шылым шегу, қант диабеті, семіздік, физикалық белсенділіктің төмендеуі. Бұл гиперхолестеринемия фонында артериялық гипертензиясы бар науқастарға тиімді медициналық көмек көрсету мәселесі өте маңызды.

**Зерттеудің мақсаты.** Артериялық гипертензиясы мен қандағы липидтер деңгейінің артуы бар науқастарға Дуплекор® препаратын қолданудың тиімділігін бағалау.

**Материал және әдістері.** Зерттеу артериялық гипертензия және гиперхолестеринемия диагнозы тағайындалған науқастарға жүргізілді. 644 науқастың ішінде: 40-тан 80 жасқа дейінгі жас аралықта ерлер 326 (50,6%) және әйелдер 318 (49,4%) құрады. Препараттардың дозасын таңдау титрлеу әдісімен жүргізілді. Амлодипиннің бастапқы дозасы тәулігіне 5 мг құрады, максималды – тәулігіне 10 мг, аторвастатиннің алғашқы дозасы тәулігіне 10 мг құрады, максималды – тәулігіне 20 мг. Қабылдау ұзақтығы – 12 апта. Қабылдау жиілігі – тағамның қабылдауына және тәулік уақытына қарамастан тәулігіне 1 рет.

**Нәтижелері және талқылауы.** Біріккен Дуплекор® препаратымен емдеу үрдісінде шынайы маңызды АҚ деңгейі екінші қабылдау кезінде 17% және үшінші қабылдауда 21% төмендегені тіркелген. Бұл дегеніміз мақсатты түрде АҚ деңгейін 140 мм сын. бағ. қол жеткізуге мүмкіндік берді. Жүрек жиілігінің деңгейіндегі өзгерістер пайыздық қатынаста сәйкесінше 11 және 14 көрсетілгендей анық емес, бірақ жиіліктің төмендеуі статистикалық шынайы. Зерттелген науқастарда липидті төмендету терапиясының тиімділігінің критеріі ретінде ХС ТТЛП бастапқы деңгейден 50% төмендетуі қарастырылды. Мұндай төмендеуді жоғары қауіп бар

науқастардың 60% -ы және өте жоғары жүрек-қан тамырлары қаупі бар науқастардың 33% ғана қол жеткізді.

**Қорытынды.** Біріккен амлодипин/аторвастатин (Дуплекор®) дәрілік формасын қолдану екі факторлардың да жүрек-қан тамыр қаупін – АГ және дислипидемияны, жүрек-қан тамыр асқынуларының қаупін және өлімнің төмендеуін сәтті түрде түзетуге ықпал етеді, сонымен қатар науқастарды емдеудің екі түріне де қабылдаудың қолайлылығына байланысты бейімділігін арттыруға мүмкіндік береді.

**Негізгі сөздер:** *артериалық гипертензия, артериалық қысым, гиперхолестеринемия, жүрек – қан тамыр аурулары, антигипертензивті препараттар, статиндер, кальций өзектерінің блокаторлары.*

#### SUMMARY

K.A. ALIKHANOVA<sup>1</sup>, V.A. ZHAKIPBEKOVA<sup>1</sup>, K.R. KARIBAEV<sup>2</sup>,  
B. SARSENBAEV<sup>2</sup>, T.O. ABUGALIEVA<sup>1</sup>, A.M. BAIYZOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Karaganda State medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan,

<sup>2</sup>Joint-stock company "Central clinical hospital", Almaty c., Republic of Kazakhstan

#### THE APPLICATION OF A COMBINATION OF THE DRUGS AMLODIPINE AND ATORVASTATIN (DUPECOR®) IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DYSLIPIDEMIA

The development of premature deaths from cardiovascular diseases the essential role played by the following risk factors: hypertension, hypercholesterolemia, Smoking, diabetes, obesity, decreased physical activity. This makes the provision of effective medical care for patients with arterial hypertension on background of hypercholesterolemia is extremely important.

**The purpose of the study** to assess the effectiveness of the drug Duplecor® in patients with arterial hypertension and increased lipid levels in the blood.

**Material and methods.** The study was conducted in patients with an established diagnosis of arterial hypertension and hypercholesterolemia. Of the 644 patients: men amounted to 326 (50,6%) and 318 women (49,4%) aged 40 to 80 years. The selection of doses of drugs was carried out using titration. Initial dose of amlodipine was 5 mg/day with a maximum of -10 mg/day, starting dose of atorvastatin was 10 mg/day, maximum 20 mg per day. The length of treatment is 12 weeks. Multiplicity of reception – 1 time per day regardless of meal and time of day.

**Results and discussion.** In the process of treatment combined medication Duplecor® at the second visit showed a significant, statistically significant reduction in blood pressure of 17% and 21% at the third visit, which allowed to achieve target BP of 140 mm of mercury. As criterion of efficiency lepidotrigla therapy in patients considered the reduction of LDL cholesterol by 50% from baseline. This decrease was achieved in 60% the pain.tion of high risk, only 33% of patients with very high cardiovascular risk.

**Conclusions.** The use of combined dosage form of amlodipine/ atorvastatin (Duplecor®) promotes successful correction of both cardiovascular risk factors – hypertension and dyslipidemia, to reduce the risk of cardiovascular complications and mortality, and also allows you to increase the compliance of patients to both types of treatment at the expense of convenience.

**Key words:** *hypertension, blood pressure, hypercholesterolemia, cardiovascular disease, antihypertensive drugs, statins, calcium channel blockers.*

**Для ссылки:** Алиханова К.А., Жакипбекова В.А., Карибаев К.Р., Сарсембаев Б., Абуғалиева Т.О., Байызова А.М. Применение комбинации препаратов амлодипин и аторвастатин (Дуплекор®) у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией // Медицина (Алматы). – 2017. - №12 (186). – С. 35-42

Статья поступила в редакцию 04.12.2017 г.

Статья принята в печать 14.12.2017 г.