

# Pacjent z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią. Znaczenie skojarzonej terapii hipotensyjnej i hipolipemizującej

Patients with hypertension and dyslipidemia. The importance of antihypertensive and lipid-lowering combination therapy

## Summary

Hypertension is the major cause of death worldwide. In Poland about a third of people have high blood pressure, while more than two thirds population have abnormal level of lipids. Low efficacy of the treatment may be due to the long duration of treatment and number of dose. The use of fixed-dose drugs, once a day, promotes better compliance. This article reviews studies using the one-pill combination of amlodipine and atorvastatin. This paper discusses the place of statins, particularly atorvastatin in lipid-lowering therapy and amlodipine — calcium antagonists in antihypertensive therapy. The article summarizes the efficacy and safety of combination of amlodipine and atorvastatin in studies: ASCOT, AVALON, RESPOND, CUSP, DUAAL, GEMINI, JEWEL. The results show the effectiveness of this combination, reduction of blood pressure and LDL-cholesterol. The effects of treatment resulted in a reduction of total cardiovascular risk and mortality.

**key words:** amlodipine, atorvastatin, fixe dose combination, antihypertensive treatment

*Arterial Hypertension 2013, vol. 17, no 3, pages: 245–260*

## Wstęp

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) nadciśnienie tętnicze stanowi główną przyczynę zgonów na świecie, zarówno w krajach rozwijających się, jak i wysoko uprzemysłowionych. Bezpośrednią przyczyną zgonów nie jest samo nadciśnienie tętnicze, lecz jego powikłania: niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca (w tym zawał serca), udar mózgu, niewydolność nerek [1].

Niebagatelny wpływ na liczbę zgonów z powodu chorób układu krążenia mają poddające się modyfikacji czynniki ryzyka, do których należą: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej (wysokie stężenia cholesterolu frakcji LDL [*low-density lipoprotein*; lipoproteiny o niskiej gęstości] i triglicerydów, niskie stężenie cholesterolu HDL [*high-density lipoprotein*; lipoproteiny o wysokiej gęstości]), palenie tytoniu. U pacjentów w podeszłym wieku samo już występowanie „tylko” nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii odpowiada za około 80% całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego [2, 3].

Współistnienie kilku czynników ryzyka chorób układu krążenia działa synergicznie, powodując wielokrotne zwiększenie ryzyka zachorowania. Co więcej, w przypadku czynników modyfikowalnych, takich jak na przykład wysokość ciśnienia tętniczego i stężenie cholesterolu, ryzyko sercowo-naczyniowe zaczyna się zwiększać już w zakresie wartości określanych jako prawidłowe [4].

Według wyników badania NATPOL 2011 [5] nadciśnienie tętnicze występuje u blisko 1/3 (32%) dorosłych Polaków — u 10,5 mln osób. Z tej ogromnej grupy chorych jedynie około 1/4 (26%) osiąga zamierzone cele terapeutyczne [5].

Adres do korespondencji: lek. Anna Piekarska  
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
ul. Długa 1/2, 60–848 Poznań  
tel.: (61) 854–91–59, faks: (61) 854–90–86  
e-mail: anna.m.piekarska@gmail.com

 Copyright © 2013 Via Medica, ISSN 1428–5851

Zgodnie z wynikami wcześniejszego (2005 r.) dużego badania polskiej populacji — WOBASZ [6] — nadciśnienie tętnicze występuje u 42,1% mężczyzn oraz u 32,9% kobiet w wieku 20–74 lat. Analiza wyników tego badania pod kątem dyslipidemii dowiodła, że u ponad 2/3 Polaków profil lipidów jest nieprawidłowy. Hipercholesterolemię (stężenie cholesterolu całkowitego > 5 mmol/l [ $> 193$  mg/dl] lub cholesterolu frakcji LDL > 3 mmol/l [ $> 116$  mg/dl]) stwierdzono u 67% mężczyzn i 64% kobiet, a hipertriglicerydemię (stężenie triglicerydów > 1,7 mmol [66 mg/dl]) — u 31% mężczyzn i 20% kobiet.

W badaniu Massona [4] docelowe wartości ciśnienia tętniczego oraz jednocześnie parametrów lipidowych osiągnęło u mniej niż 10% pacjentów. Tak niewielki odsetek skutecznie leczonych osób może się wiązać z niskim stopniem współpracy w zespole lekarz–pacjent. Współpraca ta, oceniana jako *compliance* (stopień współpracy) i *adherence* (stopień wytrwałości w przestrzeganiu zaleceń), ściśle zależy od liczby zaleconych leków i drastycznie maleje wraz ze zwiększaniem się tej liczby oraz wskutek nieprzestrzegania zaleceń przez chorych [7, 8]. Uproszczenie terapii dzięki zaleceniu przyjmowania złożonego leku raz na dobę znacznie poprawia motywację do lepszego przestrzegania zaleceń lekarskich. W swoim badaniu Melikan [9] zaobserwował, że pacjenci leczeni dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi przyjmowali średnio 54% zaleconych dawek. Zmodyfikowanie terapii poprzez zastosowanie tych leków w formie preparatu złożonego znacznie polepszyło przestrzeganie zaleceń — liczba przyjętych dawek leku wzrosła do 77% [9]. W przypadku terapii hipotensyjnej w trwającej 12 miesięcy obserwacji w grupie pacjentów przyjmujących preparat złożony 54% badanych przestrzegało zaleceń terapeutycznych, natomiast w grupie stosującej dwa leki — zaledwie 19% [10].

Zastosowanie dwóch leków w jednym preparacie zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia celu terapeutycznego u większej liczby pacjentów w krótszym czasie. Obok korzystnego wpływu na *compliance* i *adherence* może też korzystnie wpływać na zmniejszenie częstości wizyt kontrolnych, a tym samym obniżyć koszty monitorowania leczenia [11]. Istnieją także dowody na to, że połączenie dwóch leków — o działaniu hipotensyjnym i o działaniu hipolipemizującym — zwiększa prawdopodobieństwo lepszej współpracy z chorym [12]. Podobne wyniki w swoich pracach uzyskali także Chapman i wsp. [13, 14] oraz Wolf-Maier i wsp. [15], którzy wykazali, że chorzy przyjmujący w jednym preparacie amlodipinę i atorwastatinę uzyskiwali lepszy *adherence* niż pacjenci przyjmujący te dwa leki osobno.

Ponadto *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) zwracają uwagę na problem przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii. By poprawić współpracę między lekarzem a pacjentem, w wytycznych sugeruje się wybór leku, który będzie wymagał uproszczonego sposobu dawkowania — zmniejszenie liczby dawek w ciągu doby oraz zmniejszenie liczby leków [16]. Sugestia autorów zaleceń jednoznacznie wskazuje na korzyści wynikające ze stosowania preparatów złożonych, wymagających dawkowania raz na dobę. Na polskim rynku obecnie dostępny jest tylko jeden preparat złożony — połączenie atorwastatyny z amlodipiną (preparat Amlator®).

Podstawami strategii terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą dyslipidemią powinny być dwa dokumenty: wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) opublikowane w 2011 roku [17] oraz wytyczne europejskie dotyczące postępowania w dyslipidemiach [18].

Definicja dyslipidemii obejmuje szerokie spektrum zaburzeń gospodarki lipidowej. W całej grupie zaburzeń gospodarki lipidowej częściej niż inne jej typy występuje aterogenna triada lipidowa. Charakteryzuje się ona współwystępowaniem zwiększonej liczby remnantów lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*), co wyraża się umiarkowanym podwyższeniem stężenia triglicerydów, zwiększeniem liczby małych i gęstych cząstek LDL oraz zmniejszeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL [16].

W wytycznych europejskie zaleca się wykorzystanie systemu SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) do oceny całkowitego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Definicja zawarta w wytycznych jest następująca: „system SCORE oszacowuje 10-letnie ryzyko wystąpienia pierwszego śmiertelnego zdarzenia miażdżycowego: zawału serca, udaru mózgu lub innej choroby zamykającej tętnice, w tym nagłego zgonu sercowego” [16]. Należy jednak podkreślić, że karta SCORE powstała do oceny ryzyka u pozornie zdrowych osób, bez obecności klinicznych lub subklinicznych objawów choroby. Dane SCORE wskazują, że całkowite ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego, w porównaniu z ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego zakończonego zgonem, jest około 3-krotnie wyższe u mężczyzn; współczynnik ten jest nieznacznie wyższy u kobiet oraz niższy u osób starszych. Oprócz karty SCORE, umożliwiającej określenie ryzyka względnego, autorzy wytycznych sugerują użycie tablic ryzyka względnego, zwłaszcza w przypadku młodych pacjentów, aby podkreślić znaczenie korzystnych zmian stylu życia [16].

**Tabela I.** Grupy ryzyka oszacowane na podstawie oceny ryzyka z wykorzystaniem karty SCORE (wg wytycznych ESC/PTK) (na podstawie [16])**Table I.** Risk group estimated on the SCORE Risk Chart (according to ESC/PTK guidelines [17])

Poziom całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego	Charakterystyka pacjentów
Bardzo duże ryzyko	Osoby z jedną z następujących cech: — udokumentowana/y w badaniach inwazyjnych lub nieinwazyjnych (takich jak: koronarografia, obrazowanie metodami medycyny nuklearnej, echokardiografia obciążeniowa, wykazanie blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej w badaniu ultrasonograficznym): CVD, przebyty MI, ACS, rewaskularyzacja wieńcowa (PCI, CABG), inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, udar niedokrwienny mózgu, PAD — cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi (takimi jak mikroalbuminuria) — umiarkowana do ciężkiej CKD (GFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) — wyliczone 10-letnie ryzyko według SCORE ≥ 10%
Duże ryzyko	Osoby z jedną z następujących cech: — znacznie podwyższone poziomy pojedynczych czynników ryzyka, takie jak dyslipidemie rodzinne i ciężkie nadciśnienie tętnicze — 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD wg SCORE ≥ 5% i < 10%
Umiarkowane ryzyko	10-letnie ryzyko wg SCORE ≥ 1% i < 5% (ryzyko jest modulowane przez: obciążenia rodzinne przedwczesną CAD, otyłość brzuszna, model aktywności fizycznej, stężenia cholesterolu frakcji HDL, TG, hs-CRP, Lp(a), fibrinogenu, homocysteiny i apo B oraz klasę społeczną)
Małe ryzyko	Osoby ze SCORE < 1%

ESC — European Society of Cardiology; PTK — Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; CVD (cerebrovascular disease) — choroba układu sercowo-naczyniowego; MI (myocardial infarction) — zawał serca; ACS (acute coronary syndrome) — ostry zespół wieńcowy; PCI (percutaneous coronary intervention) — przeszskórna interwencja wieńcowa; CABG (coronary artery bypass grafting) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; PAD (peripheral arterial disease) — choroba tętnic obwodowych; CKD (chronic kidney disease) — przewlekła choroba nerek; GFR (glomerular filtration rate) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation; CAD (coronary artery disease) — choroba wieńcowa; HDL (high-density lipoprotein) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG (triglycerides) — triglicerydy; hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein) — białko C-reaktywne o wysokiej czułości; Lp(a) — lipoproteina(a); apo B — apolipoproteina B

Na podstawie całościowej oceny czynników ryzyka występujących u danego pacjenta oraz oceny ryzyka z wykorzystaniem karty SCORE pacjent może być zakwalifikowany do jednej z czterech grup ryzyka (tab. I). Wydzielenie tych czterech grup ryzyka pozwala na indywidualizację terapii; dostosowanie zaleceń tak, aby korzyści z interwencji były jak największe [16].

Do oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego z wykorzystaniem karty SCORE zaleca się wykorzystanie stężenia cholesterolu całkowitego (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C). Natomiast stężenie cholesterolu frakcji LDL jest rekomendowane do podstawowej analizy lipidowej w badaniach przesiewowych i do określenia ryzyka (klasa I, poziom C), zwłaszcza przed rozpoczęciem leczenia dyslipidemii (klasa I, poziom C) [16].

Stężenie cholesterolu LDL-C jest zalecane jako cel leczenia terapii hipolipemizującej (klasa I, poziom A), a wskaźnik odpowiedzi na leczenie ocenia jego skuteczność. Tak zdefiniowana skuteczność została potwierdzona w licznych badaniach, dodatkowo również w najnowszej metaanalizie CTT (*Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*) kilku badań, w których łącznie udział wzięło ponad 170 000 pacjentów [16]. Wykazano, że obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o każde 1,0 mmol/l (ok. 40 mg/dl) skutkuje 22-procentową redukcją śmiertelności i chorobowości z powodu schorzeń układu sercowo-

-naczyniowego [16]. Ekstrapolacja wyników pochodzących z dostępnych badań wskazuje na największe korzyści pod względem redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 1,8 mmol/l (< ok. 70 mg/dl) lub przynajmniej uzyskania 50-procentowej redukcji jego stężenia. U większości pacjentów cele te można osiągnąć za pomocą monoterapii statyną [16].

Na podstawie stopnia oszacowanego ryzyka ustalono docelowe wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL. U pacjenta z danej grupy ryzyka należy dążyć do osiągnięcia stężenia poniżej tej wartości. W przypadku osób obciążonych bardzo dużym ryzykiem celem leczenia jest uzyskanie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 1,8 mmol/l (< ok. 70 mg/dl). U osób obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL określono jako niższe od 2,5 mmol/l (< ok. 100 mg/dl), natomiast u osób cechujących się umiarkowanym ryzykiem jako cel leczenia należy rozważyć wartość poniżej 3 mmol/l (< ok. 115 mg/dl) [16].

W wytycznych PTNT z 2011 roku w odniesieniu do pacjentów z nadciśnieniem tętniczym sugeruje się włączenie leczenia hipolipemizującego u wszystkich spośród tych osób z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem dodanym. W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym cechujących się jednocześnie umiarkowanym ryzykiem dodanym należy rozważyć leczenie statyną przy stężeniu cholesterolu frakcji

Wartość ciśnienia tętniczego [mm Hg]					
Inne czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe lub choroby współistniejące	Prawidłowe SBP 120–129 DBP 80–84	Wysokie Prawidłowe SBP 130–139 DBP 85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia SBP 140–159 DBP 90–93	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia SBP 160–179 DBP 100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia SBP $\geq$ 180 DBP $\geq$ 110
Brak czynników ryzyka	Ryzyko przeciętne	Ryzyko przeciętne	Niskie ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Statyna
1–2 czynniki ryzyka	Niskie ryzyko dodane	Niskie ryzyko dodane	Gdy $\uparrow$ LDL Statyna	Gdy $\uparrow$ LDL Statyna	Statyna
$\geq$ 3 czynniki ryzyka (zespół metaboliczny/subkliniczne uszkodzenia narządowe/cukrzyca)	Umiarkowane ryzyko dodane	Statyna	Statyna	Statyna	Statyna
Choroba sercowo-naczyniowa lub choroba nerek	Statyna	Statyna	Statyna	Statyna	Statyna

**Rycina 1.** Wskazania do stosowania statyny u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym a globalne ryzyko sercowo-naczyniowe według zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2011 (przedrukowano za zgodą z [17]); SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; LDL — lipoproteiny o niskiej gęstości

**Figure 1.** Indications for the use statins in patients with hypertension recommended by the Polish Society of Hypertension (reprinted with permission from [17]), SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, LDL — low-density lipoprotein

LDL 2,5 mmol/l (ok. 100 mg/dl), dążąc do jego obniżenia poniżej tej wartości (ryc. 1) [17, 18].

W komentarzu do wytycznych podkreślono znaczenie włączenia leczenia statynami w prewencji pierwotnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, opierając się na wynikach badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial* (ASCOT), w którym stosowano jedną z najsilniej działających hipolipemizujących statyn — atorwastatynę. Korzyści ze stosowania statyn są najistotniejsze, gdy stosuje się je w terapii hipotensyjnej inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami wapnia [16].

U chorych z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi nie zaleca się stosowania w monoterapii diuretyków tiazydowych oraz beta-adrenolityków.

W bardzo wielu badaniach wykazano działanie statyn na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Dodatkowo dowiedziono, że statyny nie tylko opóźniają progresję miażdżycy tętnic wieńcowych, lecz również mogą sprzyjać jej regresji. Korzyści kliniczne, takie jak obniżenie całkowitej śmiertelności o 10% oraz zmniejszenie liczby zgonów z powodu choroby wieńcowej o 20% na każdy 1,0 mmol/l (ok. 40 mg/dl) i stężenia cholesterolu frakcji LDL, nie zależą od rodzaju statyny, ale od redukcji tej frakcji cholesterolu [16].

W farmakoterapii hipercholesterolemii leczenie statynami w największej zalecanej lub w największej tolerowanej dawce umożliwiające osiągnięcie docelowego stężenia lipidów otrzymało w zaleceniach ESC/EAS najwyższą rekomendację (klasa I, poziom A). W przypadku występowania hipertriglicydemii statyny, ze względu na korzystny wpływ na zmniejszenie śmiertelności i występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, są rekomendowane jako leki I rzutu u osób z umiarkowanie podwyższonymi stężeniami triglicerydów. Silnie działające statyny, na przykład atorwastatyna, zwłaszcza w dużych dawkach, wykazują silne działanie obniżające stężenie triglicerydów [16]. Ponadto wywołują niewielki wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL — w kilku badaniach interwencyjnych zaobserwowano wzrost jego stężenia o 5–10% [16].

Skoro priorytetowym celem w przypadku zaburzeń lipidowych jest redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL, to lekami z wyboru są statyny. Inne leki o działaniu hipolipemizującym, takie jak ezetimib i żywice jonowymiennne, można wprawdzie stosować w monoterapii (w przypadku przeciwwskazań do stosowania statyn), ale najczęściej podaje się je w skojarzeniu ze statynami, by wzmocnić ich działanie hipolipemizujące. Kwas nikotynowy, ze względu na działania niepożądane, praktycznie nie jest stosowany, a obecnie na polskim rynku nie są dostępne żadne preparaty zawierające go w swoim składzie.

W aterogennej dyslipidemii zaleca się także fibraty oraz kwasy omega-3 stosowane w monoterapii u chorych z prawidłowym docelowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL bądź w skojarzeniu ze statynami u pacjentów wymagających obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL.

Jak już wspomniano, na szczególną uwagę zasługuje połączenie jednej z najsilniej działających statyn — atorwastatyny z długodziałającym lekiem hipotensyjnym i przeciwdławicowym — amlodipiną.

## Atorwastatyna

Atorwastatyna jest syntetycznym, wybiórczym inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*) hamującym konwersję HMG-CoA do prekursora steroli, mewalonianu, zmniejszającym w ten sposób stężenie cholesterolu w komórkach wątrobowych. Powoduje zwiększenie ekspresji receptorów dla LDL i wychwyt cząstek LDL. W efekcie silnie obniża stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. Zmniejsza również stężenia cholesterolu frakcji VLDL, apolipoproteiny B i triglicerydów. W niewielkim stopniu zwiększa również stężenie cholesterolu frakcji HDL. W ponad 95% wchłania się z przewodu pokarmowego, jednak całkowita dostępność biologiczna wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa aktywność hamująca reduktazę HMG-CoA — około 30%. W przypadku atorwastatyny  $t_{maks}$  wynosi 1–2 godziny. W blisko 98% wiąże się z białkami osocza. Jest metabolizowana w wątrobie do czynnych metabolitów. W metabolizmie leku bierze udział głównie CYP3A4. Okres półtrwania wynosi około 14 godzin, a działanie hamujące HMG-CoA — dzięki działaniu aktywnych metabolitów — utrzymuje się przez 20–30 godzin. W około 98% jest wydalana z żółcią. Zmniejszenie stężenia cholesterolu w surowicy jest widoczne po około 2 tygodniach, a maksymalny efekt występuje po 4–6 tygodniach i utrzymuje się podczas dalszego leczenia. Zaprzestanie podawania leku prowadzi do powrotu stężenia cholesterolu do wartości przed terapią [19, 20].

## Amlodipina

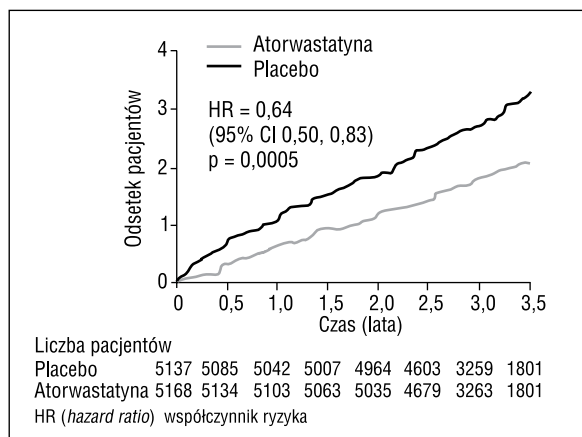
Amlodipina jest pochodną dihydropirydyny o przedłużonym działaniu i należy do III generacji leków blokujących kanały wapniowe. Jej działanie polega na hamowaniu napływu jonów wapnia do komórek mięśni gładkich naczyń oraz, w mniejszym stopniu, do kardiomiocytów. Działanie hipotensyjne

amlodipiny wynika z bezpośredniego zmniejszenia napięcia mięśni gładkich naczyń. Działanie przeciwdławicowe natomiast polega na rozszerzeniu tętniczek obwodowych i zmniejszeniu oporu obwodowego oraz obciążenia następczego. Lek ten powoduje także ograniczenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen i mniejsze zużycie energii. Amlodipina dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po 6–12 godzinach. Jej dostępność biologiczna wynosi 64–80% i nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu. Okres półtrwania leku wynosi 35–50 godzin, dlatego możliwe jest stosowanie go raz na dobę. Stan stacjonarny stężenia terapeutycznego występuje po 7–8 dniach codziennego podawania leku. Z białkami osocza wiąże się w około 98%. Jest metabolizowana w znacznym stopniu w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. Wydalana jest głównie z moczem — w 60% w postaci nieczynnych metabolitów, zaś w 10% w postaci niezmienionej. Niewydolność nerek nie wpływa istotnie na farmakokinetykę leku. U chorych w podeszłym wieku jest dobrze tolerowana, jednak jej klirens, podobnie jak u chorych z uszkodzeniem wątroby, jest u nich mniejszy [20, 21].

## Atorwastatyna i amlodipina w leku złożonym

W ciągu ostatnich 10 lat skuteczność i bezpieczeństwo połączenia amlodipiny i atorwastatyny potwierdzono w wielu próbach klinicznych, między innymi w badaniach: ASCOT, *Atorvastatin and Amlodipine in Patients With Elevated Lipids and Hypertension* (AVALON), *Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Fixed-Dose Combinations of Amlodipine and Atorvastatin in the Treatment of Patients with Concomitant Hypertension and Dyslipidemia* (RESPOND), *Caduet in Untreated Subjects Population* (CUSP), *DoUble-blind Atorvastatin AmLodipine* (DUAL), *Amlodipine/Atorvastatin Gemini study* (GEMINI), *An International, Multicentre, Open Label Study To Assess The Effectiveness Of Amlodipine-Atorvastatin Combination In Subjects With Hypertension and Dyslipidaemia* (JEWEL).

Wyniki badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA), grupy lipidowej badania ASCOT, dały mocne podstawy do połączenia w jednym preparacie amlodipiny i atorwastatyny. Wzięło w nim udział 10 305 pacjentów, u których stężenie cholesterolu całkowitego w przygodnym oznaczeniu (nie na czczo) wynosiło poniżej 6,5 mmol/l (< 250 mg/dl). Celem badania



**Rycina 2.** Skumulowana częstość występowania głównego punktu końcowego (niezakończone zgonem zawały serca oraz zakończone zgonem incydenty wieńcowe) w badaniu ASCOT-LLA (opracowano na podstawie [22]); HR — współczynnik ryzyka

**Figure 2.** Cumulative incidence of primary endpoint (non-fatal myocardial infarction and fatal coronary events) in the study of ASCOT-LLA (according to [22]); HR — hazard ratio

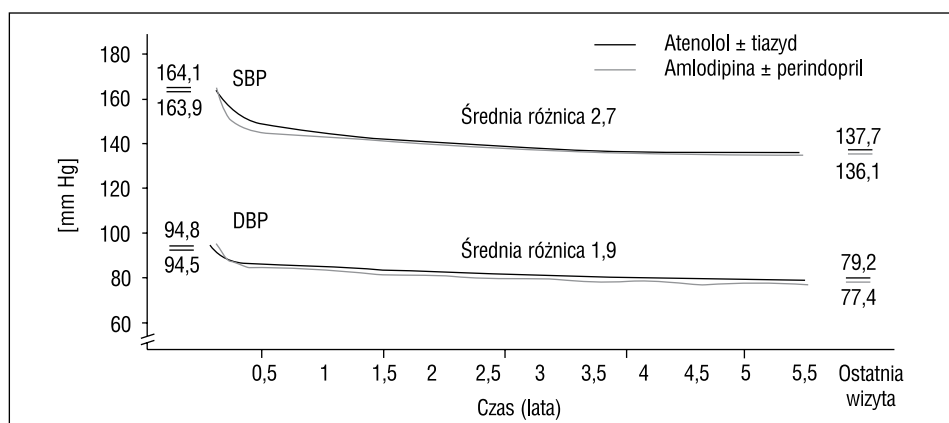
była ocena korzyści z obniżenia stężenia cholesterolu w pierwotnej prewencji choroby wieńcowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których zgodnie z konwencjonalnymi kryteriami nie stwierdzano zaburzeń lipidowych, a także miało pomóc w odpowiedzi na pytanie, czy leki hipotensyjne i hipolipemizujące stosowane w tym badaniu działają addytywnie lub synergistycznie.

W sposób losowy do zaplanowanego leczenia hipotensyjnego dołączono atorwastatynę w dawce 10 mg lub placebo. Pierwotnie zaplanowano, że przeciętny okres obserwacji będzie wynosił 5 lat. Głównym punktem końcowym była łączna częstość występowania zawałów serca niezakończonych zgonem oraz zakończonych zgonem incydentów (ryc. 2) [22]. Próbę kliniczną przerwano po upływie 3,3 roku ze względu na istotnie mniejszą częstość występowania głównego punktu końcowego u chorych leczonych atorwastatyną (100 incydentów) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (154 incydenty; wskaźnik ryzyka [HR, hazard ratio] 0,64; 95-proc. przedział ufności (CI, confidence interval): 0,50–0,83;  $p = 0,0005$ ). W badaniu ASCOT-LLA nie stwierdzono istotnych różnic wyników leczenia między prospektywnie zdefiniowanymi podgrupami. Częstość występowania udarów mózgu zakończonych lub niezakończonych zgonem (89 w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu ze 121 w grupie przyjmującej placebo;  $p = 0,024$ ), wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych (389 w porównaniu z 486;  $p = 0,0005$ ) oraz wszystkich incydentów wieńcowych (178 w porównaniu z 247;  $p = 0,0005$ ) uległa istotnemu zmniejszeniu. Odnotowano 185 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną oraz 212 zgonów w grupie przyjmującej placebo ( $p = 0,16$ ).

Po 12 miesiącach atorwastatyna zmniejszyła stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy, w porównaniu z placebo, o około 1,3 mmol/l oraz o 1,1 mmol/l po 3 latach obserwacji. Szczegółowa analiza danych dotyczących głównego punktu końcowego ujawniła podobne wartości HR wśród pacjentów z wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego mniejszym lub równym 5,6 mmol/l (HR 0,65;  $p = 0,015$ ). Także analiza przeprowadzona *post hoc* nie wykazała różnic w zakresie częstości występowania incydentów między osobami ze stężeniem cholesterolu całkowitego wynoszącym mniej niż 5,0 mmol/l, mieszczącym się w zakresie 5,00–5,99 mmol/l oraz ponad 6,00 mmol/l (HR odpowiednio: 0,63, 0,62 i 0,69). Tak duże korzyści, uzyskane wcześniej niż można było się tego spodziewać w związku ze zmniejszeniem stężenia lipidów oraz niezależne od wyjściowego stężenia cholesterolu wskazują na dodatkowe efekty działania atorwastatyny niezależne od jej działania hipolipemizującego. Tłumaczy się to korzystnym wpływem atorwastatyny na dysfunkcję śródbłonna oraz inne czynniki ryzyka miażdżycy. Obserwacja, zgodnie z którą dołączenie do leczenia hipotensyjnego atorwastatyny może spowodować dodatkowe obniżenie ryzyka incydentów wieńcowych o 36% oraz częstości występowania udarów mózgu o 27% w stosunku do efektów samej terapii hipotensyjnej, daje dodatkową motywację do stosowania takiej strategii leczenia [22].

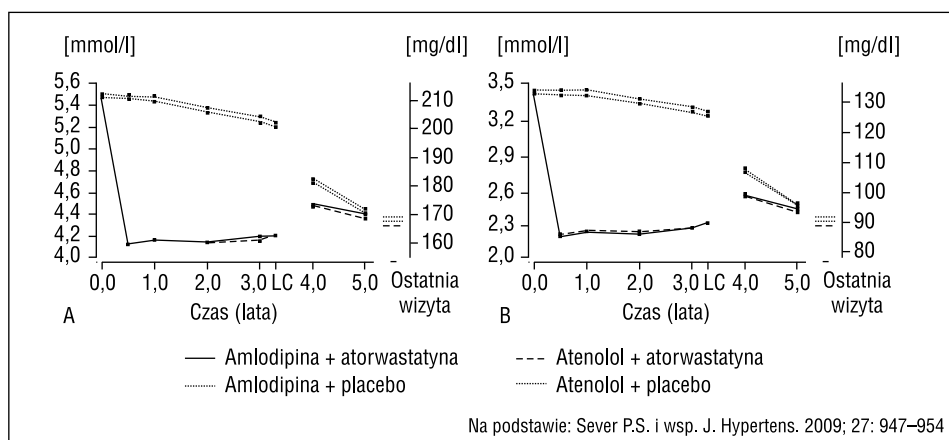
W 2007 roku ukazała się kolejna subanaliza badania ASCOT-LLA. Wykazano w niej, że atorwastatyna spowodowała względne zmniejszenie ryzyka incydentów wieńcowych o 53% ( $p < 0,0001$ ) u pacjentów, u których leczenie hipotensyjne było oparte na amlodipinie oraz zmniejszenie tylko o 16% ryzyka incydentów wieńcowych ( $p = ns$ ) u chorych leczonych hipotensyjnie atenololem. Ta różnica w zakresie obniżenia ryzyka między leczonymi grupami była istotna statystycznie ( $p = 0,025$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic między wpływem atorwastatyny na łączną częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych lub udarów mózgu wśród pacjentów przypisanych do leczenia amlodipiną lub atenololem. Różnice dotyczące ciśnienia tętniczego i parametrów lipidowych (skorygowane względem grupy przyjmującej placebo) między dwoma grupami poddanymi leczeniu hipotensyjnemu nie mogły tłumaczyć obserwowanej różnicy w zakresie ryzyka incydentów wieńcowych. Wyniki te wskazują jednoznacznie na korzystną interakcję między amlodipiną a atorwastatyną jako lekami zapobiegającymi incydentom wieńcowym [23].

W innej subanalizie badania ASCOT dowiedziano, że mimo podobnej redukcji ciśnienia tętnicze-



**Rycina 3.** Wysokość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w badaniu ASCOT (przedrukowano za zgodą z [3]); SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

**Figure 3.** Systolic and diastolic blood pressure in the ASCOT study (reprinted with permission from [3]; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure



**Rycina 4.** Redukcja stężenia cholesterolu całkowitego (A) i frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) (B) w badaniu ASCOT (opracowano na podstawie [24])

**Figure 4.** The reduction in total cholesterol level (A) and low density protein level (B) in the ASCOT study (according to [24])

go (ryc. 3), cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL (ryc. 4) w grupie leczonej amlodipiną i atenoleolem leczenie atorwastatyną dawało większe korzyści u pacjentów, u których terapię oparto na amlodipinie niż u chorych leczonych atenoleolem (tab. II, ryc. 5) [24].

Kolejna subanaliza badania ASCOT dotyczyła wpływu leczenia atorwastatyną na ciśnienie centralne (*carotid* SBP), ciśnienie wzmocnienia ( $P_{Aug}$ ), wskaźnik wzmocnienia (*carotid* AI<sub>x</sub>) i prędkość fali tętna. Wartości *carotid* AI<sub>x</sub> i  $P_{Aug}$  były odpowiednio istotnie mniejsze niż w grupie przyjmującej placebo (średnia [odchylenie standardowe]: 21,7% [12,1%] *v.* 25,9% [10,3%];  $p = 0,027$ ) i (średnia 10,2 mm Hg [6,5 mm Hg] *v.* 13,1 mm Hg [6,6 mm Hg];  $p = 0,016$ ). W grupie leczonej atorwastatyną fala odbita była także istotnie mniejsza niż w grupie otrzymującej placebo. Ciśnie-

nie centralne było istotnie niższe w grupie leczonej atorwastatyną. W badaniu tym wykazano istotną, korzystną interakcję między leczeniem hipotensyjnym opartym na amlodipinie i leczeniem hipolipemizującym opartym na atorwastatynie [25].

Kolejną dużą próbą kliniczną potwierdzającą korzyści ze stosowania amlodipiny i atorwastatyny było badanie AVALON, którego wyniki opublikowano w 2006 roku [26]. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa jednoczesnego podawania amlodipiny i atorwastatyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi. Do tego wielośrodkowego, randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (przez pierwsze 8 tygodni; przez kolejne 8 tygodni pojedyncza ślepa próba i przez kolejne 12 tygodni badanie otwarte) badania zakwalifikowano 847 pacjentów w wieku

**Tabela II.** Wpływ leczenia atorwastatyną na główne punkty końcowe zależnie od zastosowanego leczenia hipotensyjnego w badaniu ASCOT (na podstawie [24])**Table II.** Effect of atorvastatin treatment for major endpoints in the two blood pressure treatment groups (according to [24])

Redukcja ryzyka	Amlodipina (statyna v. placebo)	p	Atenolol (statyna v. placebo)	p
Choroba wieńcowa + zawał serca niezakończony zgonem	46%	0,0001	25%	0,03
Udar	37%	0,004	10%	NS
Całkowita liczba zdarzeń i interwencji sercowo-naczyniowych	27%	0,0001	13%	0,05

Na podstawie: Sever P.S. i wsp. J. Hypertens. 2009; 27: 947–954

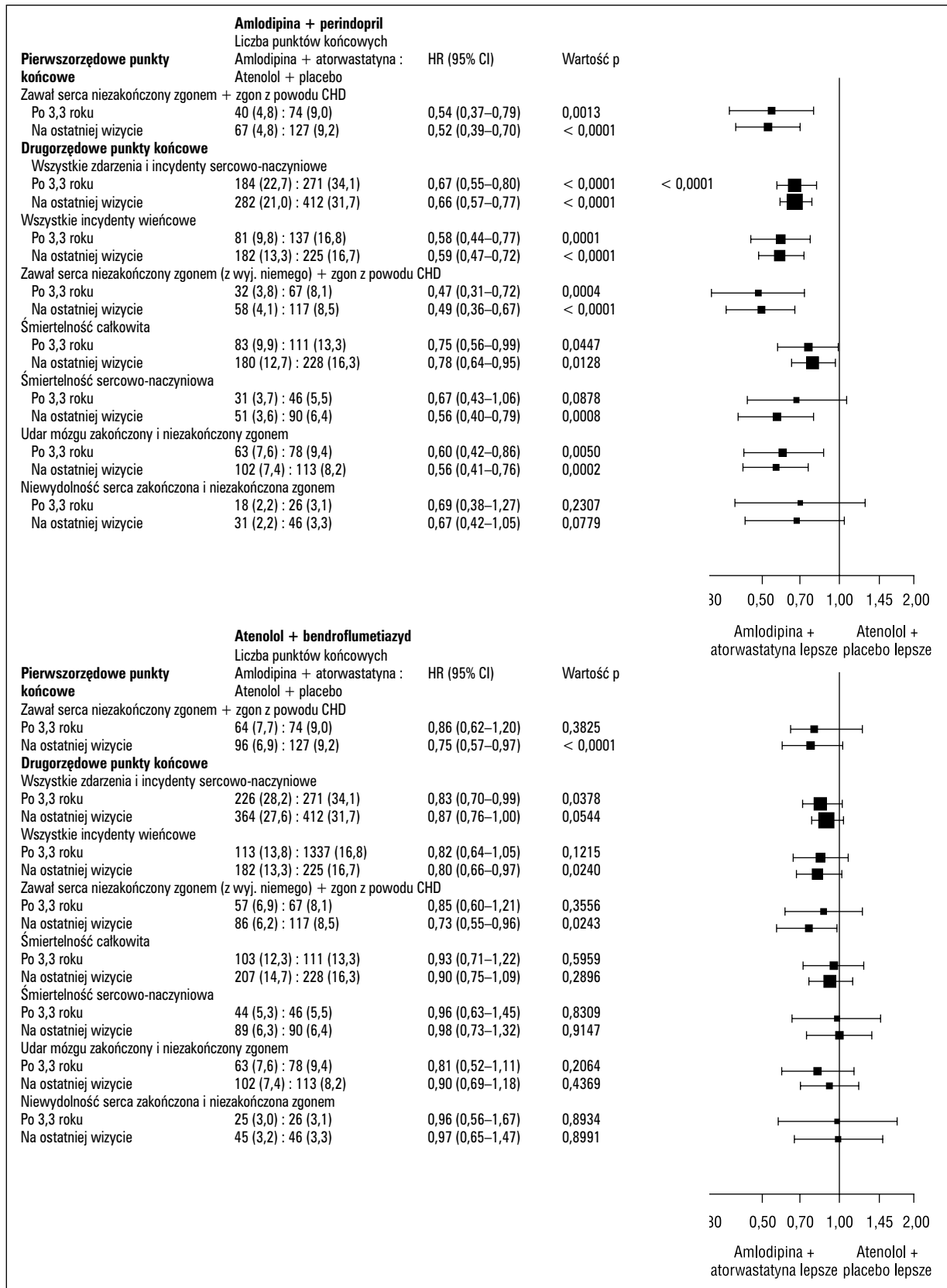
18–75 lat z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi. Chorych podzielono, posługując się kryteriami z 6. raportu *Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 6) oraz zaleceń *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), na grupę I (nadciśnienie + zaburzenia lipidowe bez dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego), grupę II (nadciśnienie + zaburzenia lipidowe oraz  $\geq 1$  dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, ale bez choroby wieńcowej i cukrzycy) oraz grupę III (nadciśnienie + zaburzenia lipidowe oraz choroba wieńcowa, cukrzyca lub inna choroba o etiologii miażdżycowej). Po okresie 2 do 6 tygodni *washout* pacjenci otrzymywali 5 mg amlodipiny, 10 mg atorwastatyny, 5 mg amlodipiny oraz 10 mg atorwastatyny lub placebo. Następnie wszyscy pacjenci otrzymywali pojedynczo zaślepione leczenie amlodipiną w dawce 5 mg oraz atorwastatyną w dawce 10 mg przez 8 tygodni, a potem — przez 12 tygodni — otwarte leczenie, podczas którego dawki leków mogły być zwiększane w celu poprawy stężenia cholesterolu frakcji LDL i kontroli ciśnienia tętniczego. Po pierwszych 8 tygodniach zarówno docelowe ciśnienie tętnicze, jak i docelowe stężenie cholesterolu LDL uzyskano u 45% pacjentów otrzymujących 5 mg amlodipiny i 10 mg atorwastatyny, w porównaniu z 8,3% pacjentów w grupie leczonych samą amlodipiną ( $p < 0,001$ ) i u 28,6% pacjentów w grupie leczonych samą atorwastatyną ( $p < 0,001$ ) oraz 3,5% pacjentów w grupie przyjmującej placebo. Po 28 tygodniach średnie obniżenie ciśnienia tętniczego wynosiło 16,3/10,6 mm Hg, a docelowe ciśnienie tętnicze i docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL uzyskano u 67,1% chorych leczonych amlodipiną i atorwastatyną. Średnie 10-letnie ryzyko choroby wieńcowej, oszacowane za pomocą skali *Framingham*, zmniejszyło się z 15,1% na początku badania do 6,9% po 28 tygodniach. Zdarzenia niepożądane zarejestrowane w trakcie leczenia skojarzonego były podobne

do zgłoszonych w trakcie terapii każdym z leków osobno. W badaniu AVALON pacjenci w bardzo wysokim stopniu przestrzegali zaleceń terapeutycznych. Pacjenci *non-compliance* stanowili zaledwie 3,5%.

Subanaliza badania AVALON u 668 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią wykazała, że skojarzone leczenie atorwastatyną i amlodipiną spowodowało wczesną poprawę podatności małych tętnic. Po 8 tygodniach obserwacji leczenie skojarzone istotnie zwiększyło podatność tętnic o 19,3% w porównaniu ze wzrostem o 11,7% w grupie leczonej samą tylko amlodipiną ( $p = 0,03$ ) i ze wzrostem o 3,1% w grupie leczonej samą atorwastatyną ( $p < 0,001$ ). W grupie otrzymującej placebo zaobserwowano zmniejszenie podatności o 1,3% ( $p < 0,0001$ ). Korzyści te utrzymały się po 28 tygodniach leczenia. U chorych poddanych leczeniu skojarzonemu stwierdzono istotnie większą poprawę niż u pacjentów w grupach poddanych monoterapii każdym z leków lub otrzymujących placebo ( $p < 0,05$ ). Podatność dużych tętnic uległa poprawie po leczeniu amlodipiną, ale nie po leczeniu atorwastatyną. Tłumaczy się to różnym efektem wazoprotekcyjnym każdego z tych leków [27].

Kolejnym badaniem, którego wyniki opublikowano w 2007 roku, a w którym oceniano, czy połączenie amlodipiny stosowanej w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz atorwastatyny stosowanej w leczeniu zaburzeń lipidowych wpływa na działanie każdego ze składników takiej kombinacji stosowanego w monoterapii, było badanie RESPOND [27]. Zakwalifikowano do niego 1660 chorych w wieku 18–75 lat z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi według kryteriów JNC 6 i NCEP ATP III. Po okresie *washout* trwającym od 3 do 6 tygodni pacjenci zostali przydzieleni do jednej z trzech grup ryzyka sercowo-naczyniowego zależnie od występowania czynników ryzyka, choroby wieńcowej lub jej ekwiwalentów (zgodnie z zaleceniami NCEP ATP III i JNC 6) oraz przypisano ich losowo do przyjmowania przez 8 tygodni, raz na dobę, jednej z 15





**Rycina 5.** Wpływ leczenia atorwastatyną na pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe zależnie od zastosowanego leczenia hipotensyjnego w badaniu ASCOT (opracowano na podstawie [24]); HR — współczynnik ryzyka; CI — przedział ufności; CHD — choroba wieńcowa

**Figure 5.** Effect of atorvastatin for the primary and secondary endpoints, depending on the used anti-hypertensive therapy in the ASCOT study (according to [24]), HR — hazard ratio, CI — confidence interval, CHD — coronary heart

kombinacji amlodipiny i atorwastatyny. Uzyskano następujące wyniki: amlodipina w każdej dawce obniżała ciśnienie skurczowe w porównaniu z podawaniem samej atorwastatyny. Wszystkie 8 kombinacji aktywnego leczenia amlodipiną i atorwastatyną miało przewagę nad samą atorwastatyną pod względem redukcji ciśnienia skurczowego (we wszystkich przypadkach  $p < 0,001$ ). Wszystkie 8 aktywnych kombinacji leczenia złożonego były istotnie bardziej skuteczne niż sama amlodipina pod względem zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL. Amlodipina w połączeniu z atorwastatyną nie zmieniała wpływu atorwastatyny na stężenie cholesterolu frakcji LDL. Gdy jednak połączono wyniki dotyczące czterech dawek aktywnego leczenia atorwastatyną, stwierdzono, że dołączenie 5 mg amlodipiny istotnie bardziej zmniejszyło stężenia cholesterolu frakcji LDL w porównaniu z połączonym efektem stosowania różnych dawek atorwastatyny w monoterapii (średnia zmiana w porównaniu z początkiem obserwacji oceniana metodą najmniejszych kwadratów  $-43,6\%$  w porównaniu z  $-40,8\%$ ;  $p = 0,006$ ). Kombinacja 5 mg amlodipiny i 10 mg atorwastatyny bardziej zmniejszała stężenia cholesterolu frakcji LDL niż sama atorwastatyna w dawce 10 mg (średnia zmiana w porównaniu z początkiem obserwacji  $-39,0\%$  w porównaniu z  $-33,5\%$ ;  $p = 0,007$ ). Badano także wpływ na oszacowane 10-letnie ryzyko choroby wieńcowej w skali *Framingham*. Jednoczesne podawanie amlodipiny i atorwastatyny u pacjentów bez choroby wieńcowej ani jej ekwiwalentu spowodowało obniżenie ryzyka w skali *Framingham* między początkiem a końcem obserwacji. We wszystkich zaplanowanych porównaniach wykazano istotne różnice, z wyjątkiem porównania kombinacji 10 mg amlodipiny i 10 mg atorwastatyny z podawaniem samej atorwastatyny w dawce 10 mg ( $p = 0,108$ ). W wyniku tego obniżenia ryzyka w skali *Framingham* oszacowane 10-letnie ryzyko choroby wieńcowej u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone zmniejszyło się z 15,8–18% na początku obserwacji do 7,3–10,7% na końcu obserwacji. Oznaczało to średnie obniżenie oszacowanego ryzyka choroby wieńcowej o 7,7–11,2 punktu albo względne obniżenie ryzyka o 44,2–62,3%. Maksymalną redukcję ryzyka zaobserwowano wśród pacjentów otrzymujących 5 mg amlodipiny w połączeniu z 80 mg atorwastatyny lub 10 mg amlodipiny w połączeniu z 80 mg atorwastatyny. U pacjentów, którzy otrzymywali tylko placebo, nie stwierdzono zmiany oszacowanego 10-letniego ryzyka choroby wieńcowej. Jednoczesne podawanie atorwastatyny i amlodipiny w badaniu RESPOND było dobrze tolerowane i nie charakteryzowało się niekorzystnymi interakcjami farmakodynamicznymi. Leczenie skojarzone nie zmniej-

szyło bezpieczeństwa i skuteczności hipolipemizującego działania atorwastatyny ani też bezpieczeństwa i skuteczności hipotensyjnego działania amlodipiny.

Kolejną próbą kliniczną oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo połączenia antagonisty wapnia (amlodipiny) i statyny (atorwastatyny) w postaci preparatu złożonego (5/20 mg) w połączeniu ze zmianą stylu życia w porównaniu z placebo w połączeniu ze zmianą stylu życia u pacjentów ze współistniejącymi nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi bez rozpoznanej choroby wieńcowej było badanie CUSP [28]. W tym randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanej placebo badaniu wzięło udział 130 chorych w wieku powyżej 21 lat ze współistniejącymi nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, bez choroby wieńcowej. Aktywne leczenie oparto na podawaniu amlodipiny i atorwastatyny (5/20 mg) w połączeniu ze zmianami stylu życia. Głównym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których po 4 tygodniach osiągnięto podwójny cel leczenia: ciśnienie tętnicze poniżej 140/90 mm Hg oraz stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl. Tak zdefiniowany cel leczenia osiągnięto po 4 tygodniach istotnie częściej ( $p < 0,001$ ) w grupie leczonej amlodipiną i atorwastatyną niż w grupie przyjmującej placebo (47,6% *v.* 1,7%;). Po kolejnych 4 tygodniach obserwowano dalszą poprawę (55,5% *v.* 5%). Średnie 10-letnie ryzyko choroby wieńcowej oszacowane za pomocą skali *Framingham* zmniejszyło się o 33% w porównaniu z wartościami wyjściowymi i o 38% po 8 tygodniach leczenia, podczas gdy w grupie przyjmującej placebo wzrosło o 4,1% po 4 i 8 tygodniach obserwacji. Większość zgłoszonych zdarzeń niepożądanych miała niewielkie lub umiarkowane nasilenie.

Celem badania DUAAL [29], którego wyniki opublikowano w 2010 roku, było określenie, czy atorwastatyna zmniejsza niedokrwienie mięśnia sercowego przez korzystny wpływ na naczynia, niezależny od redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL, u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z tradycyjnym lekiem przeciwdławicowym — amlodipiną. Do tego randomizowanego badania trwającego 26 tygodni włączono 311 pacjentów (78% mężczyzn w średnim wieku ok. 62 lata) ze stabilną dławicą piersiową ( $\geq 2$  epizody tygodniowo), wcześniej rozpoznaną chorobą wieńcową oraz co najmniej 3 incydentami przemijającego niedokrwienia mięśnia sercowego i/lub niedokrwieniem trwającym 15 minut lub dłużej w 48-godzinym ambulatoryjnym monitorowaniu elektrokardiograficznym (EKG). Pacjentów losowo przydzielano do 3 grup: leczonej amlodipiną podawaną w dawce 10 mg/dobę, leczonej atorwastatyną podawaną w dawce

80 mg/dobę oraz leczonej amlodipiną w dawce 10 mg i atorwastatyną w dawce 80 mg podawanych raz na dobę. W fazie wstępnej, trwającej 2 tygodnie, stosowano 5 mg amlodipiny, 10 mg atorwastatyny oraz 5 mg amlodipiny z 10 mg atorwastatyny i oznaczano parametry biochemiczne. Skuteczność leczenia oceniano jako zmiany występowania przemijającego niedokrwienia mięśnia sercowego stwierdzone w ambulatoryjnym monitorowaniu EKG (badanie holterowskie) oraz występowanie niedokrwienia w czasie testu wysiłkowego. Analizowano także dane z dzienniczek dławicy oraz biomarkery zapalenia po 26 tygodniach leczenia. We wszystkich badanych grupach stwierdzono podobne, istotne statystycznie, zmniejszenie występowania przemijającego niedokrwienia mięśnia sercowego pod wpływem leczenia amlodipiną i atorwastatyną. We wszystkich badanych grupach u ponad 50% pacjentów zaobserwowano całkowite ustąpienie przemijającego niedokrwienia mięśnia sercowego. Towarzyszyło temu podobne, znaczne ograniczenie nasilenia objawów dławicy oraz zmniejszenie zużycia nitrogliceryny. We wszystkich 3 grupach średnia tygodniowa liczba epizodów dławicy odnotowana w dzienniczkach zmniejszyła się istotnie po 18 tygodniach w porównaniu z początkiem obserwacji ( $p < 0,001$  dla każdej z grup), a efekt ten utrzymywał się po 26 tygodniach ( $p < 0,001$  dla każdej z grup). Podobnie, istotnie zmniejszyło się zużycie tabletek nitrogliceryny w badanych przedziałach czasowych ( $p < 0,001$  dla każdej z grup w porównaniu z początkiem obserwacji oraz 18. i 26. tygodniem leczenia). Różnica zmiany liczby przyjętych dawek nitrogliceryny między grupami przyjmującymi amlodipinę i atorwastatynę była istotna statystycznie ( $p = 0,05$ ). Oceniano także markery zapalenia — stężenie białka C-reaktywnego, oznaczane metodą o wysokiej czułości. Uległo ono zmniejszeniu o około 40% wśród chorych leczonych atorwastatyną, natomiast nie uległo zmianie pod wpływem podawania amlodipiny. Częstość zgłaszanych działań niepożądanych była podobna we wszystkich grupach chorych.

Autorzy tego doniesienia wyciągnęli wnioski, że atorwastatyna wykazywała podobnie silne działanie przeciwdławicowe jak amlodipina.

W badaniu przeprowadzonym przez Blanka i wsp. [30] oceniano stosowanie preparatu złożonego w leczeniu współistniejącego nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych. W tej otwartej, wielośrodkowej próbie klinicznej o akronimie GEMINI wzięło udział 1220 pacjentów w wieku 18–80 lat z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi, zgodnie z kryteriami JNC 6 i NCEP ATP III. Uczestnicy badania zostali podzieleni na 3 gru-

py pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego. W 1. grupie znalazły się osoby z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, bez żadnych dodatkowych czynników ryzyka. W grupie 2. dodatkowo współistniały inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, lecz bez rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca i/lub cukrzycy. W grupie 3. znalazły się osoby z rozpoznaną już chorobą niedokrwinną serca lub jej ekwiwalentem — cukrzycą lub miażdżycą. Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania, przez 6 tygodni przed badaniem otrzymywali stałe dawki leków. Kryteriami wyłączenia z badania były: prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, aktualne jednoczesne leczenie amlodipiną i atorwastatyną, monoterapia amlodipiną w dawce 10 mg/dobę lub atorwastatyną w dawce 80 mg/dobę ze współistniejącym stężeniem cholesterolu frakcji LDL powyżej 100 mg/dl [30].

Pacjentom zalecono leczenie niefarmakologiczne — modyfikację stylu życia, w tym zintensyfikowanie wysiłku fizycznego, modyfikację diety oraz leczenie preparatem złożonym z amlodipiny i atorwastatyny w 8 kombinacjach dawek (5/10, 5/20, 5/40, 5/80, 10/10, 10/20, 10/40 oraz 10/80 mg), które stopniowo zwiększano w celu poprawy kontroli ciśnienia tętniczego i parametrów lipidowych. Średnie dawki badanych leków w momencie zakończenia badania wynosiły 7,1 mg amlodipiny oraz 26,2 mg atorwastatyny. Po 14 tygodniach obserwacji 57,7% pacjentów uzyskało zarówno docelowe ciśnienie tętnicze, jak i docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL, ponad 65% chorych osiągnęło docelowe wartości ciśnienia tętniczego, a 74,7% pacjentów osiągnęło docelowe wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL. U 4,8% chorych przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Badanie GEMINI było pierwszą dużą próbą kliniczną, w której oceniano stosowanie preparatu złożonego w celu jednoczesnego leczenia więcej niż jednego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego. Potwierdzono w nim także, że terapia preparatem złożonym z amlodipiny i atorwastatyny skutecznie zmniejsza ciśnienie tętnicze i stężenia lipidów, ułatwiając w ten sposób pacjentom osiągnięcie celów leczenia zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i zaburzeń lipidowych [31].

Badaniem przeprowadzonym według tego samego schematu była próba *GEMINI–Australia, Asia, Latin America, Africa/Middle East* (GEMINI-AALA). Była to pierwsza duża próba kliniczna obejmująca pacjentów o różnym pochodzeniu etnicznym w krajach Azji, regionu Pacyfiku, Bliskiego Wschodu, Afryki oraz Ameryki Łacińskiej, w której oceniano stosowanie preparatu złożonego w celu jednoczesnego leczenia więcej niż jednego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego [31].

W tym otwartym, trwającym 14 tygodni badaniu wzięło udział 1649 pacjentów, przy czym 51,2% stanowiły kobiety; uczestnicy byli w wieku 18–80 lat (średni wiek pacjentów wynosił 59 lat).

Bardzo duża grupa pacjentów była obciążona jednym lub większą liczbą czynników ryzyka sercowo-naczyniowych współistniejących z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią (91,4%; 1508 osób). Choroba wieńcowa lub jej równoważnik występowały u 61,7% (1017 pacjentów). Średnie ciśnienie tętnicze na początku obserwacji wynosiło 146,6/88,9 mm Hg, zaś stężenie cholesterolu frakcji LDL — 3,4 mmol/l (130,2 mg/dl).

Pacjenci zostali podzieleni na podgrupy ze względu na ryzyko sercowo-naczyniowe. W 1. grupie znaleźli się chorzy jedynie z dyslipidemią i nadciśnieniem tętniczym, w 2. — obarczeni dodatkowym czynnikiem ryzyka, a w 3. grupie — pacjenci z już rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca lub jej ekwiwalentem. Cele terapeutyczne dla poszczególnych pacjentów skonstruowano na podstawie kryteriów JNC 7 i NCEP ATP III. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek osób, które uzyskały docelową redukcję ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów. Drugorzędowymi punktami końcowymi były całkowity spadek ciśnienia tętniczego wyrażony w mm Hg oraz zmiana stężenia cholesterolu frakcji LDL. Wykorzystano połączenie amlodipiny/atorwastatyny w jednej z dostępnych kombinacji dawek (amlodipina/atorwastatyna: 5/10, 10/10, 5/20, 10/20, 5/40, 10/40, 5/80, 10/80 mg). Na początku badania 50% pacjentów było leczonych preparatem 5 mg amlodipiny/10 mg atorwastatyny. Na ostatniej wizycie kontrolnej, po 14 tygodniach, 31% pacjentów otrzymywało 5 mg amlodipiny/10 mg atorwastatyny, 20,3% stosowało lek w dawce 10/10 mg, a zaledwie 1,8% pacjentów wymagało największej dawki amlodipiny i atorwastatyny — 10/80 mg. Średnie dawki stosowane na koniec badania wyniosły  $7,1 \pm 2,5$  mg amlodipiny, oraz  $19,7 \pm 15,4$  mg atorwastatyny. Leczenie cechowało się bardzo dobrą współpracą z pacjentem — określoną jako liczba wykorzystanych opakowań leku, która wyniosła 96,2%. Ponad połowa pacjentów osiągnęła założone cele terapeutyczne (55,2%). Po 14 tygodniach badania sam cel hipotensyjny uzyskano u 61,3% chorych. Docelowe wartości lipidów uzyskano u 87,1% pacjentów. Efekt stosowanych leków można było zaobserwować bardzo szybko — już po 4 tygodniach leczenia stwierdzono średni spadek ciśnienia tętniczego o 14,1 mm Hg oraz stężenia cholesterolu frakcji LDL o 1,1 mmol/l (43,7 mg/dl). Na koniec obserwacji średnia redukcja ciśnienia wyniosła 20,0/11,4 mm Hg u pacjentów już wcześniej przyjmujących leki hipotensyjne

(jakikolwiek); jeszcze większa redukcja ciśnienia dotyczyła chorych nieleczonych wcześniej — 22,1/12,1 mm Hg. Stężenie cholesterolu frakcji LDL po 14 tygodniach obserwacji zmniejszyło się o 28,6% (–1,1 mmol/l; 44,2 mg/dl). Znamienne lepszy rezultat uzyskano u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej leków obniżających stężenie cholesterolu — w grupie tej zaobserwowano spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL o 41,0% (redukcja o 1,7 mmol/l, tj. 64,5 mg/dl). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem spowodowały jego przerwanie u 3,6% pacjentów. Uzyskane zmiany z korzyścią przełożyły się na redukcję całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ryzyko, obliczone na podstawie *Framingham Risk Scale*, zmniejszyło się blisko o połowę — z 13,4% początkowo do 6,2% na końcu obserwacji.

Uzyskane wyniki dowiodły, że leczenie preparatem złożonym z amlodipiny i atorwastatyny, stosowane albo oddzielnie, albo w połączeniu z uprzednio przyjmowanymi lekami hipotensyjnymi, jest bezpiecznym i skutecznym leczeniem, które ułatwia pacjentom o różnym pochodzeniu etnicznym zmniejszenie łącznego ryzyka choroby wieńcowej poprzez obniżanie ciśnienia tętniczego i parametrów lipidowych do wartości zalecanych jako cele terapeutyczne [32].

Celem badania *The Cluster Randomised Usual Care versus Investigation Assessing Long-term-risk (CRUCIAL)* była ocena wpływu terapii amlodipiną/atorwastatyną stosowanych w leku złożonym na ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi 3 i więcej czynnikami ryzyka. Przez 12 miesięcy 670 pacjentów przyjmowało lek złożony amlodipina/atorwastatyna w dawce 5/10 mg, 5/20 mg, 10/10 mg lub 10/20 mg, natomiast 657 leczono standardową farmakoterapią, stosowaną w codziennej praktyce. Pierwotnym punktem końcowym było 10-letnie ryzyko choroby niedokrwiennej serca, wyliczone na podstawie skali *Framingham*. Po roku obserwacji w grupie leczonej lekiem złożonym ryzyko według skali *Framingham* wynosiło 12%, natomiast w grupie poddanej standardowej terapii — 16,3%. Uzyskane efekty były wynikiem większej redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL u pacjentów przyjmujących lek złożony [32].

Do otwartego badania JEWEL I prowadzonego w 122 ośrodkach w Wielkiej Brytanii i Kanadzie zrekrutowano 1138 chorych, a do badania JEWEL II prowadzonego w 113 ośrodkach w Europie — 1107 pacjentów (w sumie 2245 chorych) ze źle kontrolowanym ciśnieniem tętniczym oraz dobrze lub źle kontrolowanym stężeniem cholesterolu frakcji LDL. Obserwacja trwała 16 tygodni. Chorym podawano

preparat złożony z amlodipiny i atorwastatyny stosowany zgodnie z lokalnymi wytycznymi terapeutycznymi łącznie z odpowiednimi modyfikacjami stylu życia. Leczenie stopniowo intensyfikowano w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu frakcji LDL przyjętych w poszczególnych krajach, posługując się 8 kombinacjami dawek amlodipiny i atorwastatyny (5/10–10/80 mg). Głównym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których po 16 tygodniach uzyskano docelowe wartości ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu frakcji LDL przyjęte w poszczególnych krajach. Na zakończenie badania 62,9% pacjentów uczestniczących w badaniu JEWEL I oraz 50,6% pacjentów uczestniczących w badaniu JEWEL II osiągnęło docelowe wartości zarówno ciśnienia tętniczego, jak i stężenia cholesterolu frakcji LDL w odniesieniu do norm przyjętych w poszczególnych krajach. Ciśnienie tętnicze obniżyło się o 20,4/10,7 mm Hg w badaniu JEWEL I oraz o 21,8/12,6 mm Hg w badaniu JEWEL II, natomiast stężenie cholesterolu frakcji LDL zmniejszyło się, odpowiednio, o 0,90 mmol/l (34,8 mg/dl) i 1,09 mmol/l (42,2 mg/dl). W obu badaniach JEWEL wykazano, że preparat złożony amlodipiny i atorwastatyny jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem, który w codziennej praktyce ułatwił uzyskanie lokalnie zalecanych docelowych wartości zarówno ciśnienia tętniczego, jak i stężenia cholesterolu frakcji LDL u ponad połowy pacjentów. Chociaż w badaniu JEWEL II cele leczenia osiągnęło mniej pacjentów niż w badaniu JEWEL I, to obniżenie ciśnienia tętniczego i zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL były nieco większe niż w badaniu JEWEL II. Zaobserwowane różnice wynikały z bardziej rygorystycznych celów leczenia w Europie niż w Wielkiej Brytanii i Kanadzie [33].

Celem otwartego, wielośrodkowego badania *Caduet in Simultaneously Achieving Blood Pressure and Lipid Endpoints in African Americans* (CAPABLE) [34] była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i klinicznej przydatności preparatu złożonego z amlodipiny i atorwastatyny w jednoczesnym leczeniu nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego, stosowanego jako leczenie początkowe lub w połączeniu z innymi lekami hipotensyjnymi. Przez 20 tygodni obserwowano 499 Amerykanów pochodzenia afrykańskiego (w wieku 18–80 lat) z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (leczonym lub nieleczonym) oraz zaburzeniami lipidowymi (leczonymi lub nieleczonymi). Intensyfikowano u nich leczenie, posługując się preparatem złożonym amlodipiny i atorwastatyny w 8 kombinacjach dawek — od 5/10 mg do 10/80 mg. Średnia dawka na początku badania

wynosiła 5,7/18,9 mg, zaś średnia dawka stosowana po 20 tygodniach obserwacji wyniosła 8,2/26,4 mg. Blisko połowa pacjentów (48,3%) osiągnęła docelowe wartości zarówno stężenia cholesterolu frakcji LDL, jak i ciśnienia tętniczego. Średni spadek ciśnienia skurczowego wynosił  $-17,5 \pm 14,8$  mm Hg, a ciśnienia rozkurczowego  $-10,1 \pm 8,7$  mm Hg dla. U pacjentów z wyjściowo nieprawidłową wartością cholesterolu frakcji LDL uzyskano jego  $30,9 \pm 20,0$ -procentową redukcję. Głównym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których osiągnięto zarówno cele leczenia nadciśnienia tętniczego, jak i docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL według zaleceń JNC 7 i NCEP ATP III. Na zakończenie badania docelowe ciśnienie tętnicze oraz docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL uzyskano u 48,3% pacjentów, docelowe ciśnienie tętnicze — u 56,8% pacjentów, a docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL — u 73,7% chorych.

W badaniu CAPABLE udowodniono, że u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego z grupy ryzyka choroby wieńcowej stosowanie preparatu złożonego amlodipiny i atorwastatyny było dobrze tolerowane i umożliwiało skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych [34].

W randomizowanym badaniu Ge i wsp. [35] przeprowadzonym w populacji chińskiej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią wykazano, że skojarzone leczenie amlodipiną i atorwastatyną wywierało korzystny wpływ na masę lewej komory serca. Wskaźnik masy lewej komory serca w grupie leczonej samą amlodipiną zmniejszył się istotnie z 115,83 do 110,63 g/m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), a w grupie poddanej terapii skojarzonej — z 121,65 do 103,24 g/m<sup>2</sup>. Istotnie większą redukcję wskaźnika masy lewej komory serca ( $p < 0,05$ ) uzyskano w grupie, w której podawano amlodipinę i atorwastatynę niż w przypadku samej tylko monoterapii amlodipiną [36].

Dowodzono także, że skojarzone leczenie amlodipiną i atorwastatyną zwiększało podatność naczyń, która zmniejsza się w naczyniach zmienionych chorobowo. W otwartym badaniu, trwającym 3 miesiące, u 21 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą hipercholesterolemią podawanie amlodipiny spowodowało istotną poprawę podatności dużych — o 26% ( $p < 0,0001$  v. wartości początkowe) — i małych tętnic — o 38% ( $p < 0,0001$  v. wartości początkowe) — oraz doprowadziło do spadku systemowego oporu naczyniowego o około 10% ( $p < 0,0001$  v. wartości początkowe). Dołączenie atorwastatyny w czasie kolejnych 3 miesięcy spowodowało dodatkową poprawę podatności małych tętnic o 42% ( $p < 0,001$  w porównaniu z wynikiem po 3 mie-

**Tabela III.** Wpływ amlodipiny i atorwastatyny na parametry funkcji śródbłonna, podatność naczyń i masę lewej komory serca [36–39]**Table III.** Effect of amlodipine and atorvastatin on endothelial function parameters, vascular susceptibility and left ventricular mass [36–39]

Parametr	Substancja czynna		
	Amlodipina	Atorwastatyna	Połączenie amlodipiny z atorwastatyną
Uwalnianie tlenu azotu [38]	↑	↑	↑↑
Oporność na insulinę [39]	↓	↓	↓↓
Parametry zapalne [36]	↔	↓	↓
t-PA [39]	↑	↑	↑↑
PAI-1 [39]	↓	↓	↓
Podatność małych naczyń tętniczych [37]	↑	↑	↑↑
Podatność dużych naczyń tętniczych [37]	↑	↑	↑
Masa lewej komory serca [36]	↓	↔	↓↓

↑ — wzrost; ↓ — spadek; ↑↑ lub ↓↓ — działanie addytywne; ↔ — brak zmiany; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1; t-PA (*tissue plasminogen activator*) — tkankowy aktywator plazminogenu

siącach leczenia) oraz zmniejszyło systemowy opór naczyniowy o kolejne 5% ( $p < 0,05$  w porównaniu z wynikiem po 3 miesiącach leczenia). Co interesujące, podatność dużych naczyń nie uległa dalszej poprawie po zastosowaniu leczenia skojarzonego [36].

Korzystny wpływ leczenia amlodipiną, atorwastatyną i połączeniem obu leków na funkcję śródbłonna, podatność naczyń oraz przerost mięśnia lewej komory serca przedstawiono w tabeli III [36–39].

## Podsumowanie

U pacjenta z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą dyslipidemią zaleca się leki hipotensyjne neutralne metabolicznie, tj. inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia w połączeniu ze statynami. Szczególnie korzystnym połączeniem jest równoczesne stosowanie amlodipiny i atorwastatyny. Oprócz działania hipolipemizującego i hipotensyjnego amlodipina i atorwastatyna wykazują dodatkowe właściwości farmakologiczne, które poprawiają funkcję śródbłonna, zapobiegając progresji miażdżycy. Niektóre z tych efektów, takie jak na przykład zwiększenie uwalniania tlenu azotu, zwiększenie stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu, zwiększenie podatności ścian małych tętnic oraz zmniejszenie insulinooporności, są silniej wyrażone w trakcie leczenia skojarzonego amlodipiną z atorwastatyną niż w trakcie stosowania każdego z tych leków osobno. Potwierdza to, że leczenie skojarzone obniża ryzyko sercowo-naczyniowe w stopniu wykraczającym poza samo działanie hipotensyjne i hipolipemizujące. Wśród różnych

leków hipotensyjnych i statyn tylko w przypadku połączenia amlodipiny i atorwastatyny udowodniono, że takie złożone leczenie obniża ryzyko sercowo-naczyniowe skuteczniej niż sama amlodipina. Wykazano to nie tylko u pacjentów z hipercholesterolemią oraz obarczonych więcej niż 3 dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, ale również u osób z prawidłowym lub tylko nieco podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL. Dodatkowo stosowanie preparatu złożonego z amlodipiny i atorwastatyny poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Nieprzestrzeganie tych zaleceń i nieprzyjmowanie przepisanych leków przez chorych jest problemem o dużym znaczeniu rzutującym na powodzenie terapii w codziennej praktyce klinicznej.

## Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze to główna przyczyna zgonów na świecie. Nadciśnienie tętnicze ze współistniejącą dyslipidemią oznaczają bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe. Nadciśnienie tętnicze stanowi problem około 1/3 Polaków, a hipercholesterolemia — ponad 2/3. Niska skuteczność leczenia może wynikać z długiego czasu trwania terapii (najczęściej do końca życia) czy dużej liczby stosowanych preparatów. Stosowanie leków złożonych, przeznaczonych do przyjmowania raz na dobę sprzyja lepszemu przestrzeganiu zaleceń. W artykule dokonano przeglądu badań z użyciem leku złożonego — amlodipiny/

/atorwastatyny. Omówiono miejsce statyn, szczególnie atorwastatyny, w terapii hipolipemizującej oraz amlodipiny — leku z grupy antagonistów wapnia w terapii hipotensyjnej. W artykule podsumowano skuteczność i bezpieczeństwo połączenia amlodipiny i atorwastatyny między innymi w badaniach: ASCOT, AVALON, RESPOND, CUSP, DUAL, GEMINI, JEWEL. Wyniki badań jednoznacznie wskazują na skuteczność tego połączenia — korzystny wpływ na redukcję ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu frakcji LDL. Efekty terapii przełożyły się na obniżenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz śmiertelności.

**słowa kluczowe:** amlodipina, atorwastatyna, lek złożony, terapia hipotensyjna

*Nadciśnienie Tętnicze 2013, tom 17, nr 3, strony: 245–260*

## Piśmiennictwo

1. Czarnecka D. Nadciśnienie tętnicze — zdefiniować cichego zabójcę. II Wiosenna Akademia Kardiologiczna, 25 kwietnia 2013 roku, Warszawa.
2. Jackson R., Lawes C.M.M., Bennert D.A. i wsp. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434–441.
3. Niklas A., Tykarski A. Atorwastatyna + amlodipina. Biblioteka czasopisma Nadciśnienie Tętnicze. Wydawnictwo Medyczne Via Medica, Gdańsk 2012.
4. Masson R.P. Scientific rationale for combination of a calcium channel antagonist and an HMG-CoA reductase inhibitor. *Drugs* 2008; 68: 885–900.
5. Januszewicz W., Prejbisz A., Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze — postępy 2011. *Med. Prakt.* 2012; 2: 41–53.
6. Tykarski A., Posadzy-Mańczyńska A., Wyrzykowski B. i wsp. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4): S1–S6.
7. Patel B.V., Leslie R.S., Thiebaud P. i wsp. Adherence with single pill amlodipine/atorvastatin vs a two pill regimen. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008; 4: 673–681.
8. Rudd P. i wsp. *Hypertension*. Lippincott-Raven, New York 1997.
9. Melikan C., White T.J., Vanderplas A., Dezii C.M., Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed dose combination therapy. *Clin. Ther.* 2002; 7–8: 196–197.
10. Januszewicz A., Prejbisz A. Leczenie skojarzone oparte na antagoniście receptora angiotensyny II — miejsce preparatów złożonych. *Terapia* 2007; 7–8: 196–197.
11. Ambrosiono E. Pharmacoeconomics of hypertension management: the place of combination therapy. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 337–334.
12. Patel B.V., Leslie R.S., Thiebaud P. i wsp. Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two pill regimen. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008; 4: 673–681.
13. Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A. i wsp. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1147–1152.
14. Chapman R.H., Petrilla A.A., Benner J.S., Schwartz J.S., Tang S.S. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. *Drugs Aging* 2008; 25: 885–892.
15. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Kramer H. i wsp. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–17.
16. Tykarski A., Widecka K. Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności. *Nadciś. Tętn.* 2011; 15: 211–235.
17. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura J. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. *Nadciś. Tętn.* 2011; 15: 55–82.
18. Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskie Towarzystwo Miazdżycowe. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. *Kardiol. Pol.* 2011; 69 (supl. IV): 143–200.
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
20. MP system, dostęp 7 czerwca 2013 r.
21. Januszewicz A., Prejbisz A. Leczenie skojarzone oparte na amlodipinie w praktyce klinicznej. *Terapia* 2012; 7–8: 50–52.
22. Sever P.S., Lipid-lowering therapy and the patient with multiple risk factors: what have we learned from Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)? *Am. J. Med.* 2005; 118 (supl. 12A): 3–9.
23. Sever P., Dahlöf B., Poulter N. i wsp.; ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2982–2988.
24. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlöf B., Wedel H.; ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J. Hypertens.* 2009; 27: 947–954.
25. Manisty C., Mayet J., Tapp R.J. i wsp.; ASCOT Investigators. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT). *Hypertension* 2009; 54: 1009–1013.
26. Messerli F.H., Bakris G.L., Ferrera D. i wsp.; 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: 571–581.
27. Preston R.A., Harvey P., Herfert O. i wsp. 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: 1555–1569.
28. Neutel J.M., Bestermann W.H., Dyess E.M. i wsp. 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; 11: 22–30.
29. Deanfield J.E., Sellier P., Thaulow E. i wsp. Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2650–2659.
30. Blank R., LaSalle J., Reeves R. i wsp. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia

(the Amlodipine/Atorvastatin Gemini study). *J. Clin. Hypertens.* 2005; 7: 264–273.

31. Erdine S., Ro Y.M., Tse H.F. i wsp. 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: 196–210.

32. Pavia A., Erdine S., Gomez J.Z. i wsp. Cardiovascular risk factor management: single-pill amlodipine/atorvastatin versus usual care in patients with hypertension and additional risk factors — the CRUCIAL trial. Plakat zaprezentowany na 20th European Meeting on Hypertension, 18–21 czerwca 2010 roku, Oslo (Norwegia).

33. Hobbs R., Gensini G., Mancini J. i wsp.; 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; 16: 472–480.

34. Ge C.J., Lu S.Z., Chen Y.D. i wsp. 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: 91–95.

35. Flack J.M., Victor R., Watson K. i wsp. Improved attainment of blood pressure and cholesterol goals using single-pill amlodipine/atorvastatin in African Americans: the CAPABLE trial. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 35–45.

36. Leibovitz E., Beniashvili M., Zimlichman R. i wsp. Treatment with amlodipine and atorvastatin have additive effect in improvement of arterial compliance in hypertensive hyperlipidemic patients. *Am J. Hypertens.* 2003; 16: 715–718.

37. Mason R.P., Kubant R., Heeba G. i wsp. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin in reversing LDL-induced endothelial dysfunction. *Pharm. Res.* 2008; 25: 1798–1806.

38. Fogari R., Preti P., Zoppi A. i wsp. Effects of amlodipine-atorvastatin combination on inflammation markers and insulin sensitivity in normocholesterolemic obese hypertensive patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62: 817–822.

39. Martín-Ventura J.L., Muñoz-García B., Blanco-Colio L.M. i wsp. Treatment with amlodipine and atorvastatin has additive effect on blood and plaque inflammation in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Kidney Int. Suppl.* 2008; 111: S71–S74.