

Nowa era farmakoterapii sercowo-naczyniowej, czyli jednotabletkowy lek hipotensyjno-hipolipemizujący – dlaczego warto go stosować w codziennej praktyce klinicznej?

The new era of cardiovascular pharmacotherapy that is antihypertensive and hypolipidemic one-pill drug – why is it worth to use in everyday clinical practice?

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia należą do głównych czynników ryzyka umieralności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjenci stosujący leki hipotensyjne często wymagają również jednoczesnego stosowania leków hipolipemizujących. Preparat łączony zawierający amlodypinę i atorwastatinę stanowi nową opcję terapeutyczną dla chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą dyslipidemią lub chorobą niedokrwienną serca. *Geriatrics 2015; 9: 250-256.*

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, amlodypina, atorwastatina, preparat złożony

Abstract

Arterial hypertension and dyslipidaemia are major risk factors for cardiovascular mortality and morbidity. Patients taking antihypertensive drugs often also require concomitant use of lipid-lowering drugs. Amlodipine/atorvastatin fixed-dose combination is new treatment option for patients with hypertension and coexistent dyslipidaemia or coronary artery disease. *Geriatrics 2015; 9: 250-256.*

Keywords: arterial hypertension, dyslipidaemia, amlodipine, atorvastatin, combination drug

Wprowadzenie

Skuteczność i bezpieczeństwo amlodypiny w terapii nadciśnienia tętniczego oraz atorwastatyny w leczeniu hipolipemizującym i redukcji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z dyslipidemią, chorobą wieńcową, po udarze mózgu lub TIA zostały udowodnione w toku wielu badań klinicznych. Współistnienie wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego stwarza sytuację, w której pacjenci często muszą stosować polifarmakoterapię. Lek złożony oparty na amlodypinie i atorwastatinie, pozwala nie tylko na symultaniczne korygowanie dwóch istotnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – ciśnienia tętniczego i profilu lipidowego, ale również umożliwia

uproszczenie schematu leczenia, przez co zwiększa szansę na przestrzeganie przez pacjentów zaleceń oraz osiągnięcie założeń terapeutycznych. Poniżej przedstawiono powody, dla których warto stosować amlodypinę z atorwastatiną w codziennej praktyce klinicznej, szczególnie w leku złożonym.

Współistnienie nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii

Nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia, które należą do głównych czynników ryzyka umieralności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych, często współistnieją ze sobą. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych (głównie wśród mężczyzn) nadciśnienie tętnicze wraz

z zaburzeniami lipidowymi występowały u około 30% pacjentów [1]. Według danych z badania NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) w latach 2001-2002 nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe współwystępowały u około 18% dorosłych w Stanach Zjednoczonych [2]. Co ważne, współistnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zwykle wielokrotnie zwiększa, a nie sumuje to ryzyko. Trzeba jednak podkreślić, że dotychczasowa praktyka leczenia pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi pozostawia wiele do życzenia. Na podstawie wspomnianych danych z badania NHANES oszacowano, że w Stanach Zjednoczonych leczonych było jedynie 29% takich pacjentów [2]. Również w Wielkiej Brytanii na podstawie bazy danych dotyczącej praktyki ogólnej (2006 rok) oszacowano, że częstość współwystępowania nadciśnienia i zaburzeń lipidowych wynosiła 17,4%, a tylko 40,5% z tych pacjentów otrzymywało leki hipotensyjne i hipolipemizujące [3]. Niewielka jest też skuteczność leczenia współistniejących czynników ryzyka, ponieważ docelowe wartości ciśnienia tętniczego i parametrów lipidowych osiąga się u niewielkiego odsetka (poniżej 10%) pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi zaburzeniami lipidowymi [4]. Jedną z przyczyn tego niekorzystnego stanu rzeczy może być złożoność tradycyjnych schematów leczenia preparatami zawierającymi tylko jeden lek w jednej tabletkie, co powoduje, że wielu pacjentom zaleca się terapię wymagającą przyjmowania dużej liczby tabletek dziennie.

Poprawa współpracy z pacjentem (*compliance*) i stopnia wytrwałości w przestrzeganiu zaleceń (*persistence*)

Dużym problemem w leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i hiperlipidemii jest to, że pacjenci zapominają o przyjmowaniu poszczególnych leków, przyjmują je z opóźnieniem lub w ogóle przestają przyjmować przepisany preparat. Problem ten jest tym większy, im więcej leków musi przyjmować chory, a więc dotyczy przede wszystkim pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, z ciężkim nadciśnieniem tętniczym stwarzającym konieczność terapii wielolekowej oraz współistniejącą hipercholesterolemią wymagającą leczenia statyną. Ważną rolę mogą odegrać tu preparaty złożone, ponieważ ich stosowanie pozwala zmniejszyć liczbę tabletek przyjmowanych w ciągu doby, uprościć schemat terapeutyczny

i zwiększyć przestrzeganie zaleceń terapeutycznych [5].

W metaanalizie 9 badań, w których porównano preparaty złożone z politerapią lekami zawierającymi jedną substancję, wykazano, że stosowanie preparatów złożonych zmniejszało częstość nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych o 26% w porównaniu ze stosowaniem kilku leków w oddzielnych preparatach [6].

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych dotyczących przyjmowania preparatu złożonego zawierającego atorwastatinę i amlodypinę, w porównaniu z leczeniem za pomocą dwóch tabletek, oceniono w dwóch retrospektywnych badaniach u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi. W jednym z nich odsetek pacjentów, którzy realizowali recepty w stopniu zapewniającym im dostępność leku w ciągu $\geq 80\%$ dni leczenia, wyniósł 67,7% w grupie leczonej preparatem złożonym oraz 49,9% w grupie leczonej dwoma tabletkami ($p < 0,0001$) [7]. W drugim badaniu odsetki te wyniosły odpowiednio 56,5% i 21,4% ($p < 0,001$) [8].

Delgado-Montero i Zamorano na podstawie analizy parametrów farmakokinetycznych i badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem obu cząsteczek oraz ich połączenia również podkreślają znaczenie możliwości poprawy *compliance*. Oba leki są dobrze tolerowane, skuteczne, ponadto wykazano w stosunku do nich efektywność kosztową. Autorzy sugerują, iż korzyści ze stosowania preparatu złożonego należy się spodziewać przede wszystkim u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [9].

Wymiernych danych dotyczących kwestii *persistence* w przypadku omawianych leków dostarczają Simons i wsp. W latach 2005-2010 analizowali oni, jaki odsetek pacjentów stosujących atorwastatinę i amlodypinę osobno lub w preparacie łączonym zaprzestaje leczenia w ciągu pierwszego roku od rozpoczęcia przyjmowania leków [10]. Spośród 4146 pacjentów przyjmujących lek złożony 11% przerwało terapię po miesiącu, a 33% po roku. W przypadku 6204 pacjentów przyjmujących atorwastatinę i amlodypinę jednocześnie, ale w osobnych tabletkach, po pierwszym miesiącu terapię przerwało 23%, a po roku ponad 50% osób [10].

Redukcja ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych

Chapman i wsp. poza przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych dotyczących stosowania amlodypiny

i atorwastatyny w leku złożonym lub osobno, oceniali również ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji i przeanalizowali je, porównując: 1) wszystkich pacjentów przestrzegających zaleceń terapeutycznych z pacjentami nieprzestrzegającymi zaleceń, 2) pacjentów leczonych preparatem złożonym z pacjentami leczonymi dwoma tabletkami (niezależnie od stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych) oraz 3) pacjentów leczonych preparatem złożonym i przestrzegających zaleceń terapeutycznych, pacjentów leczonych dwoma tabletkami i przestrzegających zaleceń terapeutycznych, pacjentów leczonych preparatem złożonym i nieprzestrzegających zaleceń terapeutycznych oraz pacjentów leczonych dwoma tabletkami i nieprzestrzegających zaleceń terapeutycznych [8].

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w odniesieniu do każdego ze stosowanych schematów leczenia wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego (HR: 0,77; $p = 0,003$). Podobny wpływ stwierdzono wśród pacjentów leczonych preparatem złożonym w porównaniu z pacjentami leczonymi dwoma tabletkami (HR: 0,68; $p = 0,02$). W połączonym modelu ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych było istotnie mniejsze wśród pacjentów leczonych dwoma tabletkami i przestrzegających zaleceń terapeutycznych (HR: 0,79; $p = 0,01$) oraz pacjentów leczonych preparatem złożonym i przestrzegających zaleceń terapeutycznych (HR: 0,61; $p = 0,03$) niż wśród pacjentów leczonych dwoma tabletkami i nieprzestrzegających zaleceń terapeutycznych [8].

Dodatkowe korzystne właściwości plejotropowe

Addytywny i zależny od dawki wzrost uwalniania tlenku azotu

W badaniach przeprowadzonych na komórkach śródbłonna ludzkich żył jednoczesne podawanie amlodypiny i atorwastatyny wiązało się z addytywnym i zależnym od dawki wzrostem uwalniania tlenku azotu (NO, *nitric oxide*), które jest miarą poprawy czynności śródbłonna. W jednym z tych badań połączenie amlodypiny i atorwastatyny stymulowało uwalnianie NO w stopniu, który był około dwa razy większy od obserwowanego w przypadku podawania każdego z tych leków oddzielnie ($p < 0,05$) [11]. Tę synergistyczną aktywność przypisywano zwiększeniu czynności śródbłonkowej syntazy NO oraz zmniej-

szczeniu stężenia cytotoksycznych nadtlenoazotynów. Leczenie amlodypiną i atorwastatyną częściowo odwracało wpływ cholesterolu frakcji LDL na czynność śródbłonna, zwiększając uwalnianie NO o 90% i zmniejszając stężenie nadtlenoazotynów o 50% [11].

Wzrost rozkurczu naczyń zależnego od śródbłonna

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, wielośrodowym badaniu z podwójnie ślełą próbą i 12-miesięcznym okresem obserwacji z udziałem 134 pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i chorobą układu krążenia, leczenie samą atorwastatyną wiązało się z poprawą rozkurczu naczyń zależnego od śródbłonna [12]. U pacjentów leczonych wyłącznie atorwastatyną rozkurcz tętnicy ramiennej zależny od przepływu (FMD, *flow-mediated vasodilation*) zwiększył się w porównaniu z wartościami początkowymi o 18% po 3 miesiącach i pozostał istotnie lepszy aż do końca badania. Dołączenie amlodypiny do atorwastatyny wywarło dodatkowy, aczkolwiek niewielki, wpływ na wzrost FMD [12].

Zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego w surowicy

Stosowanie połączenia amlodypiny z atorwastatyną wiąże się ze zmniejszeniem stężenia białka C-reaktywnego w surowicy, a wpływ ten przypisywany jest głównie atorwastatynie. W randomizowanym badaniu z udziałem 126 Chińczyków z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego oznaczonego metodą wysokoczułą (z 3,51 mg/l na początku obserwacji do 2,64 mg/l po 4 miesiącach) w grupie skojarzonego leczenia amlodypiną i atorwastatyną, ale nie w grupie otrzymującej tylko amlodypinę ($p < 0,01$) [13].

W randomizowanym krzyżowym badaniu z udziałem 50 otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym stężeniem cholesterolu, leczenie skojarzone również spowodowało zmniejszenie stężenia wskaźników zapalenia w osoczu, w tym czynnika martwicy nowotworów typu α (TNF- α) ($p = 0,038$) i interleukiny 6 ($p = 0,007$), w stopniu istotnie większym niż stosowanie wyłącznie amlodypiny. Oporność na insulinę także zmniejszyła się istotnie bardziej w grupie skojarzonego leczenia amlodypiną i atorwastatyną niż w grupie otrzymującej tylko amlodypinę ($p = 0,007$) [14].

Poprawa wrażliwości tkanek na insulinę

Zmiany wskaźnika oporności na insulinę (oceniano go za pomocą modelu HOMA [*homeostasis model assessment*]) wykazywały istotną korelację ze zmianami stężenia TNF- α ($p < 0,05$) w trakcie leczenia skojarzonego, ale nie podczas monoterapii amlodypiną [14]. Połączenie atorwastatyny z amlodypiną poprawiało również wrażliwość na insulinę w randomizowanej, pojedynczo zaślepionej, kontrolowanej placebo krzyżowej próbie klinicznej przeprowadzonej w grupie 42 pacjentów z nadciśnieniem [15]. Wrażliwość tkanek na insulinę (oceniana za pomocą wskaźnika *Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index* [QUICKI]) zwiększyła się w porównaniu z wartościami początkowymi o 3% ($p = 0,034$) w trakcie leczenia skojarzonego oraz o 4% ($p = 0,003$) podczas podawania amlodypiny, natomiast zmniejszyła się o 2% podczas podawania tylko atorwastatyny ($p = 0,026$), a wzrost insulinowrażliwości w pierwszych dwóch grupach był istotny statystycznie w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie atorwastatyny ($p < 0,001$). Wzrost stężenia adiponektyny w osoczu w trakcie leczenia skojarzonego oraz podczas podawania amlodypiny był ponadto istotnie większy niż podczas podawania tylko atorwastatyny ($p < 0,001$) [15].

Korzystny wpływ na układ fibrynolityczny

W randomizowanym, krzyżowym badaniu z udziałem 45 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią i opornością na insulinę, połączenie amlodypiny i atorwastatyny wywarło korzystny wpływ na układ fibrynolityczny, którego czynność jest często upośledzona u pacjentów z nadciśnieniem. W badaniu stwierdzono zmniejszenie stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) oraz zwiększenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*). Wzrost aktywności t-PA w trakcie leczenia skojarzonego był większy niż podczas podawania wyłącznie amlodypiny ($p < 0,05$) [16].

Korzystny wpływ na wielkość i budowę blaszki miażdżycowej

Na podstawie danych uzyskanych w badaniach na zwierzętach i *ex vivo* wydaje się, że połączenie amlodypiny i atorwastatyny wywiera również korzystny wpływ na wielkość i budowę blaszki miażdżycowej. Stosowanie wyłącznie atorwastatyny wiązało się ze zmniejszeniem wielkości blaszek [17,18]. Mimo że

stosowanie tylko amlodypiny nie zawsze wiązało się ze zmniejszeniem wielkości blaszek, w jednym z badań [17], przeprowadzonym u transgenicznych myszy z genami apolipoproteiny E*3-Leiden i ludzkiego białka C-reaktywnego, wykazano, że skojarzone stosowanie obu leków wywierało addytywne działanie przeciwmiażdżycowe we wczesnej fazie rozwoju zmian miażdżycowych. Analiza profilu białek wydzielanych przez blaszki miażdżycowe w hodowli *ex vivo* wykazała, że połączenie amlodypiny i atorwastatyny, a także stosowanie samej atorwastatyny prowadziło do normalizacji stężenia tych białek (w tym α_2 -glikoproteiny o dużej zawartości leucyny i fibrynogenu) i powodowało przywrócenie stanu ich uwalniania charakteryzującego zdrowe tętnice. Uzyskane dane wskazały na to, że leczenie skojarzone może być korzystniejsze niż podawanie wyłącznie atorwastatyny [19].

Wzrost podatności naczyń

Skojarzone leczenie amlodypiną i atorwastatyną zwiększa podatność naczyń, która ulega zmniejszeniu w naczyniach zmienionych miażdżycowo lub uszkodzonych w inny sposób [20,21]. W otwartym badaniu u 21 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią 3-miesięczne leczenie amlodypiną spowodowało poprawę podatności dużych i małych tętnic o odpowiednio 26% i 38% oraz zmniejszyło systemowy opór naczyniowy o 10% (we wszystkich porównaniach $p < 0,0001$ w porównaniu z początkiem obserwacji). Dołączenie atorwastatyny na kolejne 3 miesiące spowodowało dodatkową poprawę podatności małych tętnic o 42% ($p < 0,001$ w porównaniu z wynikiem po 3 miesiącach leczenia) oraz zmniejszyło systemowy opór naczyniowy o dalsze 5% ($p < 0,05$ w porównaniu z wynikiem po 3 miesiącach leczenia) [21].

Również subanaliza AWC (*Arterial Wall Compliance*), przeprowadzona w ramach badania AVALON u 668 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi wykazała, że skojarzone leczenie atorwastatyną i amlodypiną spowodowało wczesną poprawę podatności małych tętnic. Po 8 tygodniach leczenia skojarzone zwiększyło podatność tętnic o 19,3% w porównaniu z początkiem obserwacji, a poprawa ta była istotnie większa niż w grupach otrzymujących wyłącznie amlodypinę (o 11,7%, $p = 0,03$), tylko atorwastatynę (o 3,1%, $p < 0,001$) lub placebo (-1,3%, $p < 0,0001$). Te korzystne działania utrzymały się po 28 tygodniach leczenia, a u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone stwierdzono istotnie większą

poprawę niż u pacjentów z grup monoterapii każdym z leków i w grupie placebo ($p < 0,05$) [20].

Korzystny wpływ na masę lewej komory

Jak wynika z 4-miesięcznego randomizowanego badania przeprowadzonego u Chińczyków z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią, skojarzone leczenie amlodypiną i atorwastatyną wywierało korzystny wpływ na masę lewej komory. Wskaźnik masy lewej komory zmniejszył się istotnie bardziej ($p < 0,05$) po zastosowaniu leczenia skojarzonego (ze 121,65 do 103,24 g/m²) niż po leczeniu wyłącznie amlodypiną (ze 115,83 do 110,63 g/m²) [13].

Praktyczne zastosowanie preparatu złożonego z amlodypiny i atorwastatyny

Wziąwszy pod uwagę wyniki badań klinicznych dotyczących zastosowania amlodypiny i atorwastatyny oraz aktualne wytyczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym i stabilnej chorobie niedokrwiennej serca, zastosowanie preparatu łączonego zawierającego obie omawiane cząsteczki należy rozważyć:

- w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą dyslipidemią;
- w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą niedokrwinną serca (w tej sytuacji stosowanie silnej statyny ma najwyższą klasę zaleceń: I A, a antagonistą wapnia jest jednym z preferowanych leków hipotensyjnych [22, 23]);
- w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i konstelacją dodatkowych czynników ryzyka, upoważniających nas do stosowania statyny.

Warto w tym miejscu zauważyć, że spośród dwóch preparatów złożonych amlodypiny i atorwastatyny dostępnych obecnie w Polsce, jedynie preparat Aston® (Polpharma) ma zarejestrowane wskazanie w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z trzema równocześnie występującymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, z prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym stężeniem cholesterolu, bez jawnej klinicznie choroby niedokrwiennej serca, u których skojarzone stosowanie amlodypiny (w dawce 5 mg lub 10 mg) i atorwastatyny w małej dawce (10 mg) zostanie uznane za właściwe, zgodnie z aktualnymi wytycznymi terapeutycznymi [24].

Podsumowanie

Połączenie amlodypiny i atorwastatyny skutecznie zmniejsza zarówno ciśnienie tętnicze, jak i stężenie cholesterolu frakcji LDL u pacjentów z nadciśnieniem i zaburzeniami lipidowymi, co prowadzi do osiągnięcia celów leczenia obu tych czynników ryzyka u znacznego odsetka leczonych pacjentów. Nie stwierdzono, aby atorwastatyna niekorzystnie modyfikowała wpływ amlodypiny na ciśnienie tętnicze, a z kolei amlodypina nie wpływa niekorzystnie na redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL pod wpływem atorwastatyny. Jak wykazano powyżej, oprócz działania hipolipemizującego i hipotensyjnego atorwastatyna i amlodypina wykazują kilka dodatkowych właściwości farmakologicznych, które mogą korzystnie wpływać na dysfunkcję śródbłonna i progresję miażdżycy. Niektóre z tych efektów, takie jak wzrost uwalniania NO, zwiększenie podatności ścian małych tętnic, zwiększenie stężenia t-PA oraz zmniejszenie oporności na insulinę, są silniej wyrażone w trakcie leczenia skojarzonego niż podczas stosowania każdego z tych leków oddzielnie. Oznacza to, że leczenie skojarzone prawdopodobnie przyczynia się do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego w stopniu wykraczającym poza wyłączone działanie hipotensyjne i hipolipemizujące.

Stosowanie preparatu złożonego amlodypiny i atorwastatyny wiąże się z poprawą przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów i częstszym przyjmowaniem przepisane leku w porównaniu ze stosowaniem amlodypiny i atorwastatyny jako oddzielnych preparatów. Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów i nieprzyjmowanie przepisanych leków są problemami o dużym znaczeniu dla wyników leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej, ponieważ mimo opracowania wytycznych i dostępności odpowiednich leków, nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów sprawia, że nie uzyskuje się oczekiwanych korzyści z leczenia.

Preparat złożony amlodypiny i atorwastatyny jest wygodnym i skutecznym rozwiązaniem umożliwiającym poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych i redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi lub dużym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Marcin Barylski
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
 Kardiologicznej
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej
 Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów
 Plac Hallera 1, 90-647 Łódź
 ☎ (+48 42) 639 30 80
 📧 mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo

1. McKeage K, Siddiqui MAA. Amlodipine/atorvastatin fixed-dose combination: a review of its use in the prevention of cardiovascular disease and in the treatment of hypertension and dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:51-67.
2. Wong ND, Lopez V, Tang S i wsp. Prevalence, treatment, and control of combined hypertension and hypercholesterolemia in the United States. *Am J Cardiol* 2006;98:204-8.
3. MacDonald TM, Morant SV. Prevalence and treatment of isolated and concurrent hypertension and hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:775-86.
4. Masson RP. Scientific rationale for combination of a calcium channel antagonist and an HMG-CoA reductase inhibitor. *Drugs* 2008;68:885-900.
5. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA i wsp. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;180:137-43.
6. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S i wsp. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-19.
7. Patel BV, Leslie RS, Thiebaud P i wsp. Adherence with single pill amlodipine/atorvastatin vs two pill regimen. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:673-8.
8. 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.
9. Delgado-Montero A, Zamorano JL. Atorvastatin calcium plus amlodipine for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(18):2673-85.
10. 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.
11. Mason RP, Kubant R, Heeba G i wsp. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin in reversing LDL-induced endothelial dysfunction. *Pharm Res* 2008;25:1798-806.
12. Charbonneau F, Anderson TJ, Title L i wsp. Modulation of arterial reactivity using amlodipine and atorvastatin measured by ultrasound examination (MARGAUX). *Atherosclerosis* 2008;197:420-7.
13. Ge CJ, Lu SZ, Chen YD 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;23:91-5.
14. 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;62:817-22.
15. Koh KK, Quon MJ, Han SH i wsp. Additive beneficial effects of atorvastatin combined with amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension. *Int J Cardiol* 2011;146:319-25.
16. Fogari R, Derosa G, Lazzari P i wsp. Effect of amlodipine-atorvastatin combination on fibrinolysis in hypertensive hypercholesterolemic patients with insulin resistance. *Am J Hypertens* 2004;17:823-7.
17. Trion A, de Maat M, Jukema W i wsp. Anti-atherosclerotic effect of amlodipine, alone and in combination with atorvastatin, in APOE*3-Leiden/hCRP transgenic mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:89-95.
18. van de Poll SW, Delsing DJ, Jukema JW i wsp. Raman spectroscopic investigation of atorvastatin, amlodipine, and both on atherosclerotic plaque development in APOE*3 Leiden transgenic mice. *Atherosclerosis* 2002;164:65-71.
19. Martin-Ventura JL, Munoz-Garcia B, Blanco-Colio LM 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.

20. Cohn JN, Wilson DJ, Neutel J i wsp. Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia. *Am J Hypertens* 2009;22:137-44.
21. 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;16:715-8.
22. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-2219.
23. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aston 5 mg + 10 mg, 10 mg + 10 mg, tabletki; 17.07.2015.