

Фармакологическая обоснованность сочетания амлодипина, лизиноприла и розувастатина в трехкомпонентном комбинированном препарате

С.Р.Гиляревский^{✉1}, М.В.Голшмид¹, И.М.Кузьмина², Г.Ю.Захарова¹, И.И.Синицина¹

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ²ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы. 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

Создание комбинированных препаратов, включающих антигипертензивные и гиполипидемические средства, представляет собой важный этап в клинической фармакологии средств для лечения и профилактики развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Такой подход позволяет существенно повысить степень соблюдения предписанной терапии. Для обеспечения эффективности и безопасности применения комбинированного препарата необходимо, чтобы лекарственные взаимодействия между его компонентами были минимальными или отсутствовали. В статье приводятся данные, подтверждающие фармакологическую обоснованность сочетанного применения дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и розувастатина, наиболее широко применяемого в настоящее время статина.

Ключевые слова: амлодипин, лизиноприл, розувастатин, артериальная гипертония.

[✉]sgilarevsky@rambler.ru

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. и др. Фармакологическая обоснованность сочетания амлодипина, лизиноприла и розувастатина в трехкомпонентном комбинированном препарате. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 66–70.

Pharmacological validity of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in three-component combination drug products

S.R.Gilarevskiy^{✉1}, M.V.Golshmid¹, I.M.Kuzmina², G.Yu.Zakharova¹, I.I.Sinitsina¹

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow. 129090, Russian Federation, Moscow, Bol'shaia Sukharevskaja pl., d. 3

The development of combined drugs, including antihypertensive and hypolipidemic components, represents the important stage in the clinical pharmacology funds for the treatment and prevention of cardiovascular disease complications. This approach allows significantly increase the degree of adherence of patients to treatment. The interactions between the drug components should be minimal or absent to improve the efficacy and safety of combined drug application. The article shows the significant data concerning the pharmacological validity of the combined application of dihydropyridine calcium channel blockers, amlodipine, angiotensin-converting enzyme inhibitors lisinopril and rosuvastatin; the most widely used drugs – statins.

Key words: amlodipine, lisinopril, rosuvastatin, arterial hypertension.

[✉]sgilarevsky@rambler.ru

For citation: Gilarevskiy S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. et al. Pharmacological validity of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in three-component combination drug products. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 66–70.

Потребность в создании комбинированного препарата, содержащего антигипертензивные и гиполипидемические средства, и обоснованность выбора его компонентов

Осложнения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относятся к основным причинам смерти и инвалидности в большинстве стран мира [1]. Между уровнем систолического артериального давления, а также концентрацией холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови и риском развития осложнений ССЗ имеется непрерывная связь, которая определяет около 70% атрибутивного риска развития осложнений ССЗ [2, 3]. Следовательно, одновременное снижение концентрации ХС ЛПНП и артериального давления, по-видимому, может оказывать существенное влияние на снижение риска развития осложнений ССЗ по сравнению с изолированным применением каждого из таких вмешательств. Поскольку большая часть осложнений ССЗ развивается у лиц, имеющих средний риск развития осложнений таких заболеваний и в отсутствие ранее диагностированного ССЗ, тактика снижения концентрации ХС ЛПНП в крови и артериального давления у широкого круга лиц в популяции может быть более эффективной по сравнению с профилактикой только у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ [4]. Такое мнение стало основанием для создания концепции «полипилюли», в соответствии с которой систематическое применение сочетанной терапии у лиц среднего и пожилого воз-

раста в общей популяции может привести к существенному снижению риска развития осложнений ССЗ [5].

При создании комбинированного препарата всегда учитывают два фактора, которые определяют успешность его использования в клинической практике:

- 1) клиническая обоснованность сочетанного приема лекарственных средств, входящих в такой препарат;
- 2) фармакологическая обоснованность такого использования, т.е. возможные лекарственные взаимодействия (ЛВ) компонентов комбинированного препарата.

Создание комбинированного препарата, сочетающего два антигипертензивных средства (дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ лизиноприл) и статин (ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А – ГМГ-КоА-редуктазы розувастатин) в дозах, которые соответствуют потребностям конкретного больного, представляет собой новый этап клинической фармакологии средств, применение которых направлено на максимальное снижение риска развития осложнений ССЗ у больных артериальной гипертонией.

С клинической точки зрения главное преимущество таких трехкомпонентных комбинированных препаратов состоит в обеспечении более высокой степени соблюдения предписанного режима терапии. В ходе выполнения ретроспективного исследования, включавшего данные о 8406 больных, которые начинали принимать антигипер-

тензивную и гиполипидемическую терапию, оценивали факторы, влияющие на степень соблюдения предписанного режима терапии [6]. Степень соблюдения предписанного режима терапии считалась высокой, если больные были обеспечены назначенными лекарственными препаратами, относящимися к обоим классам, хотя бы 80% периода наблюдения. Возможные прогностические факторы соблюдения предписанного режима терапии оценивали с помощью многофакторной регрессионной модели.

Результаты исследования свидетельствовали о том, что степень соблюдения предписанного режима сочетанной терапии антигипертензивными и гиполипидемическим препаратами быстро уменьшалась после начала лечения. Так, через 3, 6 и 12 мес предписанный режим сочетанной терапии соблюдали 44,7; 35,9 и 35,8% больных соответственно. После учета таких факторов, как возраст, пол и другие возможные прогностические факторы, степень соблюдения предписанной терапии была высокой, если антигипертензивная и гиполипидемическая терапия началась одновременно, а также при наличии в анамнезе коронарной болезни сердца или застойной сердечной недостаточности или применения небольшого числа других лекарственных средств.

Таким образом, в случае первичной профилактики наиболее важными факторами, определяющими высокую степень соблюдения предписанного режима терапии, могут быть именно возможность одновременного начала приема антигипертензивного и гиполипидемического препарата и сокращение числа применяемых таблеток. Таким образом, возможности трехкомпонентного препарата, содержащего определенные дозы ИАПФ, антагониста кальция и статина, определяются возможностью одновременного начала терапии антигипертензивными препаратами и статином. Не менее важно и сокращение числа назначае-

мых таблеток. Это особенно важно еще и потому, что во многих случаях даже использования комбинированных препаратов очень трудно избежать полифармакотерапии, при которой существенно увеличивается число не только применяемых лекарственных средств, но и принимаемых таблеток. Несмотря на негативное отношение в целом к полифармакотерапии, считается, что она все чаще и чаще должна применяться у многих больных с учетом увеличения как больных с сопутствующими заболеваниями, так и числа лекарственных средств с доказанной эффективностью. Однако сама по себе полифармакотерапия не может считаться проблемой. Проблемой становится увеличение риска развития ЛВ при одновременном применении нескольких лекарственных средств, особенно в тех случаях, когда при назначении не учитываются возможность их развития и последствия [7].

Данные о лекарственных взаимодействиях амлодипина, лизиноприла и розувастатина

В данной статье будут приведены данные о ЛВ между компонентами, входящими в комбинированный препарат Эквамер, т.е. взаимодействию между амлодипином, лизиноприлом и розувастатином.

Прежде чем приступить к данным о таких взаимодействиях, целесообразно остановиться коротко на тех фармакологических характеристиках амлодипина, лизиноприла и розувастатина, которые могут обуславливать ЛВ в целом.

Примерно 10% абсорбированного розувастатина выводится через почки, еще 10% метаболизируется цитохромом P450 (CYP) 2C9 с образованием его активного метаболита N-десметил-розувастатина, а остальная часть транспортируется в печень анионтранспортирующими пептидами 1B1/1B3 и 2B1, а затем экскретируется желчью

за счет белка устойчивости рака молочной железы, белков множественной лекарственной устойчивости 1 и 2-го типа [8–13]. Имеются данные о том, что фармакологический эффект N-десметил-розувастатина составляет лишь от 15 до 50% от такового розувастатина [14].

Амлодипин интенсивно метаболизируется за счет CYP3A4 и только 5–10% препарата экскретируется почками [15, 16]. Имеются данные о том, что при сочетанном применении амлодипина и симвастатина, которые также метаболизируются с помощью CYP3A4, экспозиция симвастатина увеличивается за счет подавляющего действия амлодипина на CYP3A4 [15, 17–20].

Следует напомнить, что CYP3A4 представляет собой фермент семейства цитохрома P450, наиболее широко представленный в печени и кишечнике, который катализирует реакции биотрансформации многих лекарств, метаболизирующихся за счет окисления [21]. Причем было установлено, что многие клинически значимые лекарственные средства представляют собой «субстрат» или «ингибитор» CYP3A4 [21]. По данным обсервационного исследования, относительно недавно выполненного в Австралии [22], потенциально неприемлемые ЛВ между препаратами, относящимися к субстратам и ингибиторам цитохрома, отмечаются у 6,2% больных [22]. Причем наиболее часто назначаемыми одновременно препаратами, взаимодействующими с CYP3A4, были статины и антагонисты кальция.

В то же время лизиноприл, относящийся к классу ИАПФ, представляет собой активное длительно действующее лекарственное средство, которое не метаболизируется и не связывается с белками крови, а также практически полностью в неизменном виде выделяется почками [23, 24]. Такие фармакологические характеристики лизиноприла теоретически могут обуславливать меньшую вероятность ЛВ при его использовании по сравнению с применением ИАПФ, для активации которых необходима метаболическая трансформация в печени.

Недавно были опубликованы результаты крупного когортного исследования, основанного на анализе национальной базы данных страхования Тайваня, которое позволяет оценить важность выбора определенного статина для обеспечения безопасности его сочетанного применения с антагонистами кальция [25]. В ходе выполнения этого исследования оценивали влияние сочетанного приема статинов, метаболизирующихся CYP3A4, и статинов, в метаболизме которых не участвует такой изофермент P450. В анализ были включены данные о больных (n=32 801), которым одновременно назначали статин и антагонист кальция (амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин или верапамил). Больные были разделены на 2 группы: группу приема статинов, метаболизирующихся CYP3A4 (ловастатин, симвастатин или аторвастатин), и группу приема статинов, не метаболизирующихся CYP3A4 (флувастатин, розувастатин и питавастатин). Группы больных были подобраны в соотношении 1:1 по возрасту, полу и индексу сопутствующих заболеваний Карлсона.

Все клинические исходы оценивали в течение 90 дней после одновременного назначения препаратов. Статины, метаболизирующиеся CYP3A4, назначали одновременно с антагонистами кальция, подавляющими CYP3A4, 5857 больным. Группа приема статинов, метаболизирующихся CYP3A4 (ловастатин, симвастатин или аторвастатин), и группа приема статинов, не метаболизирующихся CYP3A4, статистически значимо не различались по числу и тяжести сопутствующих заболеваний, а также по частоте применения определенных антигипертензивных препаратов. Результаты исследования свидетельствовали о том, что в группе применения статинов, метаболизирующихся CYP3A4, отмечался статистически значимо более высокий риск развития острого повреждения почек (стандартизо-

ванное отношение шансов – ОШ 2,12 при 95% доверительном интервале – ДИ 1,35–3,35), гиперкалиемии (стандартизованное ОШ 2,94, 95% ДИ 1,36–6,35), острого инфаркта миокарда (стандартизованное ОШ 1,55, 95% ДИ 1,16–2,07) и острого ишемического инсульта (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,08–1,68) по сравнению с группой приема статинов, не метаболизирующихся CYP3A4. Таким образом, в ходе выполнения крупного национального когортного исследования было установлено увеличение риска развития неблагоприятных исходов после сочетанного применения статинов, метаболизирующихся CYP3A4, и антагонистов кальция, подавляющих CYP3A4, включая амлодипин.

В ходе выполнения исследования, включавшего 48 здоровых добровольцев, были получены данные о том, что сочетанный прием симвастатина и амлодипина по 10 мг в сутки сопровождается увеличением биодоступности симвастатина на 46%, а также уменьшением клиренса симвастатина на 13% [26]. Такие данные, по крайней мере отчасти, объясняют механизм развития нежелательных явлений при сочетанном применении амлодипина и статинов, метаболизирующихся CYP3A4, в первую очередь симвастатина.

Несмотря на отсутствие данных о клинически значимых ЛВ между сочетанным приемом амлодипина и аторвастатина, результаты исследования у здоровых добровольцев [27] свидетельствовали о том, что одновременное применение аторвастатина и амлодипина приводило к увеличению площади под кривой «концентрация–время» для аторвастатина на 18%. Сочетанное применение амлодипина и очень небольшой дозы аторвастатина (10 мг, т.е. доза, которая в настоящее время практически не используется) в ходе выполнения исследования ASCOT-LLA в целом не сопровождалось статистически значимым увеличением частоты развития побочных эффектов, несмотря на то что у 1 больного, принимавшего аторвастатин, развился рабдомиолиз [28]. Нельзя исключить, что у больных пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания и нередко принимающих большое количество лекарственных препаратов, такие изменения площади под кривой «концентрация–время» могут быть более существенными и клинически значимыми. Следует также отметить, что при использовании интенсивных режимов приема аторвастатина отмечалось статистически значимое увеличение частоты развития побочных эффектов [29].

В целом клинически значимых ЛВ между применением ИАПФ и амлодипина не отмечалось [30–32], включая и ИАПФ, которые больной принимает в виде пролекарства и, соответственно, для активации которых требуется их метаболическая трансформация в печени. В то же время следует отметить, что результаты недавно выполненного клинического исследования ЛВ розувастатина и компонентов комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы амлодипина и телмисартана, свидетельствовали о статистически значимом взаимодействии между розувастатином и телмисартаном в отсутствие таких взаимодействий между амлодипином и розувастатином [33]. Так при сочетанном приеме розувастатина с телмисартаном площадь под кривой «концентрация–время» для розувастатина возрастала с 1,1436 до 1,3050 нг/мл, а максимальная концентрация в крови после достижения равновесной концентрации – с 1,8970 до 2,3514 нг ч/мл. Соответствующие показатели для N-десметил-розувастатина также увеличивались при сочетанном приеме розувастатина с телмисартаном.

Выявление нежелательных лекарственных взаимодействий в реальной клинической практике

Для ответа на вопрос о наиболее частых потенциально опасных ЛВ в реальной клинической практике можно обратиться к результатам крупных обсервационных ис-

следований, основанных на анализе национальных баз данных.

Результаты обсервационного исследования, выполненного на Ямайке, в которое были включены данные о 2814 назначениях лекарственных средств, свидетельствовали о высокой частоте возможных ЛВ, которые в целом отмечались у 49,8% больных [34]. Потенциально опасные ЛВ отмечались в 4,7% от общего числа выявленных ЛВ. Три наиболее потенциально опасные ЛВ включали взаимодействие между: 1) амлодипином и симвастатином; 2) амилоридом и лозартаном; 3) амилоридом и лизиноприлом.

Сходные результаты были получены в исследовании, выполненном в Бразилии, в которое было включены данные о 827 больных (средний возраст 64,1 года; среднее число принимаемых лекарственных препаратов 4,4) [35]. Частота потенциальных ЛВ в этом исследовании достигала 63%, а опасных ЛВ – 12,1%. В целом 40 лекарственных средств составили 122 пары опасных ЛВ: в наиболее частые пары ЛВ входили симвастатин (23,8% пар), каптоприл или эналаприл (16,4% пар) и флуоксетин (16,4% пар).

Следует отметить, что безопасность сочетанного приема амлодипина, лизиноприла и розувастатина была подтверждена в ходе выполнения крупного проспективного обсервационного исследования, включавшего 2452 больных артериальной гипертонией, гиперхолестеринемией и с очень высоким риском развития осложнений ССЗ, которые наблюдались в 256 медицинских учреждениях Венгрии (средний возраст 63,2±11,4 года, средний индекс массы тела 29,1±4,1 кг/м²; 45,2% – мужчины) [36]. В течение 6 мес наблюдения больные принимали лизиноприл по 10 или 20 мг 1 раз в сутки, амлодипин – по 5 или 10 мг 1 раз в сутки и розувастатин – по 10 или 20 мг 1 раз в сутки, причем начальная доза препарата определялась врачом в зависимости от клинических характеристик больного.

В течение 6 мес наблюдения была отмечена высокая клиническая эффективность сочетанной терапии амлодипином, лизиноприлом и розувастатином с достижением целевого уровня артериального давления (менее 140/90 мм рт. ст.) у 91% больных и целевого уровня ХС ЛПНП < 3,25 и 1,8 ммоль/л у 67, 49 и 40% больных соответственно. Частота побочных эффектов была небольшой и составляла лишь 4,4%, причем в большинстве случаев побочные эффекты были слабовыраженными. Повышение концентрации аспаратаминотрансферазы, креатинкиназы было клинически незначимым. Повышение концентрации креатинкиназы более 200 МЕ и аспаратаминотрансферазы более 60 МЕ отмечалось у 0,92 и 0,9% больных соответственно. Клинически значимое повышение аспаратаминотрансферазы (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы при двух последовательных измерениях), а также повышение концентрации креатинкиназы, в 10 раз превышающее верхнюю границу нормы с развитием симптомов поражения мышц, не отмечалось.

Данные об эффективности и безопасности сочетанного применения амлодипина, лизиноприла и розувастатина очень важны, поскольку в целом результаты крупных рандомизированных клинических исследований (ASCOT-LLA, HOPE-3) позволяют предположить, что для максимального снижения риска развития осложнений ССЗ целесообразно сочетанное применение антигипертензивных средств и статина у больных артериальной гипертонией среднего возраста, включая больных со средним риском развития осложнений ССЗ. Следует напомнить, что в ходе выполнения наиболее важного современного исследования по оценке тактики лечения больных артериальной гипертонией SPRINT в целом более 40% больных принимали статин, во всех случаях применения ИАПФ использовали лизиноприл, а наиболее часто применяемым антагонистом кальция был амлодипин.

Заключение

Таким образом, сочетанное применение ИАПФ, дигидропиридинового антагониста кальция и статина отражает современный подход к терапии большинства больных артериальной гипертонией. Препарат Эквамер удобен и безопасен для практической реализации такого подхода к терапии. Между лекарственными средствами, включенными в комбинированный трехкомпонентный препарат Эквамер, содержащий определенные дозы амлодипина, лизиноприла и розувастатина, отсутствовали клинически значимые взаимодействия, что служит дополнительным фактором безопасности его использования в клинической практике.

Литература/References

- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015; 372: 1333–41.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
- Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282: 1847–51.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.
- Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1147–52.
- Li W, Zeng S, Yu LS, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 259–71.
- Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 303–28.
- Hua WJ, Hua WX, Fang HJ. The role of OATP1B1 and BCRP in pharmacokinetics and DDI of novel statins. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: e234–e241.
- Kitamura S, Maeda K, Wang Y, Sugiyama Y. Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 2014–23.
- Kock K, Brouwer KL. A perspective on efflux transport proteins in the liver. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 599–612.
- Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev* 2011; 63: 157–81.
- AstraZeneca. Crestor (rosuvastatin) [prescribing information]. <http://www.1astrazeneca-us.com/pi/crestor.pdf>. Accessed November 3, 2015.
- Crestor tablets. AccessdataFDA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/21366slr005lbl.pdf. Accessed June 3, 2016.
- Boehringer Ingelheim. Twynsta (telmisartan/amlodipine) [prescribing information]. www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/label/2014/022401s016lbl.pdf. Accessed November 3, 2015.
- Abernethy DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Cardiology* 1992; 80 (Suppl. 1): 31–6.
- Nishio S, Watanabe H, Kosuge K et al. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Hypertens Res* 2005; 28: 223–7.
- Park CG, Lee H, Choi JW et al. Non-concurrent dosing attenuates the pharmacokinetic interaction between amlodipine and simvastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 497–503.
- Son H, Lee D, Lim LA et al. Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 29: 120–8.
- Zhou YT, Yu LS, Zeng S et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 17–26.
- Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 41–57.
- Kerr KP, Mate KE, Magin PJ et al. The prevalence of co-prescription of clinically relevant CYP enzyme inhibitor and substrate drugs in community-dwelling elderly Australians. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 383–9.

23. Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ et al. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521): Disposition in man. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 357–62.
24. Gomez HJ, Cirillo VJ, Moncloa F. The clinical pharmacology of lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (Suppl. 3): S27–S34.
25. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL et al. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (2): e2487.
26. Son H, Lee D, Lim LA et al. Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 29: 120–8.
27. Zhou YT, Yu LS, Zeng S et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 17–26.
28. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
29. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–45.
30. Shionoiri H. Pharmacokinetic drug interactions with ACE inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 20–58.
31. Sun JX, Cipriano A, Chan K, John VA. Pharmacokinetic interaction study between benazepril and amlodipine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 285–9.
32. Zheng X, Liu T, Chen X et al. Investigation of a potential pharmacokinetic interaction between perindopril arginine and amlodipine when administered as a single perindopril/amlodipine fixed-dose combination tablet in healthy Chinese male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54: 43–51.
33. Son M, Guk J, Kim Y et al. Pharmacokinetic Interaction Between Rosuvastatin, Telmisartan, and Amlodipine in Healthy Male Korean Subjects: A Randomized, Open-label, Multiple-dose, 2-period Crossover Study. *Clin Ther* 2016. Jul 12 [Epub ahead of print].
34. Kennedy-Dixon TG, Gossell-Williams M, Hall J, Anglin-Brown B. The prevalence of major potential drug-drug interactions at a University health centre pharmacy in Jamaica. *Pharm Pract (Granada)* 2015; 13: 601.
35. Teixeira JJ, Crozatti MT, dos Santos CA, Romano-Lieber NS. Potential drug-drug interactions in prescriptions to patients over 45 years of age in primary care, southern Brazil. *PLoS One* 2012; 7: e47062.
36. Kónyi A, Sárszegi Z, Hild G, Gaszner B. Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol-lowering therapy in high-/very high-risk patients. *J Comp Eff Res* 2016; 5: 355–64.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гиляревский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Голшмид Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

Кузьмина Ирина Михайловна – канд. мед. наук, зав. науч. отд.-нием неотложной кардиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В.Склифосовского

Захарова Галина Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

Синицина Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО