

Порівняльна ефективність і прогностичне значення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту або блокатором рецепторів ангіотензину 2 в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, постінфарктом кардіосклерозом і гіпертонічною хворобою

М. М. Долженко^{ID} A,C,F, С. А. Бондарчук^{ID} *A-E

Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити ефективність призначення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) лізиноприлом або з блокатором рецепторів ангіотензину 2 (БРА 2) валсартаном у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), постінфарктом кардіосклерозом (ПІК), гіпертонічною хворобою (ГХ) щодо контролю артеріального тиску (АТ) і впливу на комбіновану кінцеву точку.

Матеріали та методи. На кафедрі кардіології НУОЗ імені П. Л. Шупика здійснили загальноклінічне обстеження 108 пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ протягом 12 місяців. Перша група – 50 хворих на ІХС, ПІК, ГХ, які на тлі базової терапії отримували фіксовану комбінацію амлодипіну з лізиноприлом. Друга група – 58 хворих на ІХС, ПІК, ГХ, котрі отримували базову терапію та фіксовану комбінацію амлодипіну з валсартаном. Початкові дози фіксованих комбінацій препаратів (АК + іАПФ та АК + БРА 2) визначали індивідуально залежно від добового профілю АТ із наступним титруванням і досягненням добової дози амлодипіну 10 мг із лізиноприлом 20 мг на добу або амлодипіну 10 мг із валсартаном 160 мг на добу. Спостереження за пацієнтами тривало 12 місяців, передбачало загальноклінічне обстеження, вимірювання офісного АТ, добовий моніторинг АТ (ДМАТ), моніторинг комбінованої кінцевої точки. Критерії виключення – гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність та імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь, гостре порушення мозкового кровообігу, тяжка соматична патологія, декомпенсація супутніх захворювань. Статистичний аналіз даних виконали, використавши програми Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v. 23. Результати наведені як середнє арифметичне \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$) у разі нормального розподілу змінних; дані з розподілом, що відрізняється від нормального, наведені в форматі Me (Q25; Q75), де Me – медіана, Q25, Q75 – нижній і верхній квартилі, або у відсотках для категоріальних значень з обрахуванням χ^2 Пірсона. Розбіжності середніх значень вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. За всіма статистичними критеріями показники АТ не відрізнялися у групах пацієнтів. Систолічний офісний АТ у першій групі становив 133,00 (123,00; 140,25) мм рт. ст., у другій – 130,00 (122,00; 140,00) мм рт. ст.; діастолічний офісний АТ у першій групі – 81,00 (79,50; 81,00) мм рт. ст., у другій – 80,00 (75,00; 86,00) мм рт. ст. Оцінюючи середні рівні АТ під час добового моніторингу, також не виявили статистично значущі відмінності груп дослідження. Індекс часу підвищення САТ перевищував норму в 58,0 % обстежених першої групи та 56,9 % пацієнтів другої групи ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,53$). Оцінюючи індексовані показники часу підвищення ДАТ, виявили: 72,0 % осіб мали підвищення цього показника в першій групі, 75,9 % – у другій ($\chi^2 = 0,2$, $p = 0,4$). Порівнювали кількість пацієнтів з АТ понад 130/80 мм рт. ст. або нижче. Так, у першій групі було 56 % пацієнтів із систолічним АТ понад 130 мм рт. ст. та 44 % – нижче; у другій групі – 37,9 % та 62,1 % відповідно. Отже, відсоток пацієнтів із цільовими значеннями систолічного АТ більший у другій групі ($\chi^2 = 3,52$, $p = 0,046$). Під час аналізу комбінованої кінцевої точки виявили статистично вірогідне розходження кривих Каплана–Мейєра з використанням статистичного критерію за допомогою log-rank-тесту ($p = 0,007$).

Висновки. Аналізуючи показники офісного АТ і результати добового моніторингу АТ, не виявили статистично значущу різницю у групах пацієнтів, які отримували амлодипін із лізиноприлом та амлодипін із валсартаном. Під час детального аналізу показників пацієнтів віком ≤ 65 років із цільовим рівнем АТ менше ніж 130/80 мм рт. ст. встановили більший відсоток хворих із цільовим АТ у групі, що отримувала амлодипін із лізиноприлом ($\chi^2 = 3,52$, $p = 0,046$). У результаті аналізу кінцевих точок показано позитивний вплив на прогноз комбінації амлодипіну з лізиноприлом порівняно з комбінацією амлодипіну з валсартаном ($p = 0,007$) для хворих на ІХС, ПІК, ГХ.

Ключові слова:

фіксована комбінація, інгібітор АПФ, амлодипін, блокатор ангіотензину 2, ішемічна хвороба серця, постінфарктом кардіосклероз, артеріальна гіпертензія, комбінована кінцева точка, артеріальний тиск.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 6(129).
С. 791-799

*E-mail:
bonsa@ukr.net

Comparative efficacy and predictive value of fixed combination of amlodipine and angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker in patients with coronary heart disease, post-infarction cardiosclerosis and hypertension

M. M. Dolzhenko, S. A. Bondarchuk

The aim of the work – to analyze the effectiveness of a fixed combination of amlodipine and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor (lisinopril) or angiotensin II receptor blocker (valsartan) in patients with coronary heart disease (CHD), post-infarction cardiosclerosis (PIC), arterial hypertension (AH) regarding the blood pressure (BP) control and impact on a composite endpoint.

Key words:

combination drug therapy, ACE inhibitor, amlodipine, angiotensin 2 receptor blocker, coronary heart disease, post-cardiac atherosclerosis, combination drug, blood pressure.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (6), 791-799

Materials and methods. General clinical examination of 108 patients with PIC and AH was done at the Cardiology Department of Shupyk National Healthcare University of Ukraine within 12 months. Patients were divided into two groups. The first group patients (n = 50) were assigned to receive a fixed combination of valsartan and amlodipine (160 mg and 5 mg, respectively), and the second group patients (n = 58) were treated with a fixed combination of lisinopril and amlodipine (10 mg and 5 mg, respectively). Patients were followed-up for 12 months, including general clinical examination, office BP measurements, 24-hour BP monitoring, echodopplerography, monitoring of the composite endpoint. Exclusion criteria were hemodynamically significant heart valve lesions, permanent or temporary cardiac pacing, acute heart failure and implanted cardioverter-defibrillator, permanent form of atrial fibrillation, acute cerebrovascular disorder, decompensation of severe somatic pathology. Statistical analysis of the data obtained was performed using Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v. 23. Descriptive data were presented as arithmetic mean \pm standard deviation (M \pm SD) in the case of normal distribution of variables, data with distribution other than normal were presented in Me format (Q25; Q75), where Me was the median, Q25, Q75 – lower and upper quartiles (Q25; Q75), or as a percentage for categorical values with Pearson's Chi-square (χ^2) calculation. Differences in mean values were considered statistically significant at a level of P < 0.05.

Results. According to all statistical criteria, BP indicators did not differ in both patient groups. Systolic office BP in the first group was 133.00 (123.00; 140.25) mm Hg., in the second group – 130.00 (122.00; 140.00) mm Hg. In the first group, diastolic office BP was 81.00 (79.50; 81.00) mm Hg and in the second group – 80.00 (75.00; 86.00) mm Hg. No statistically significant differences were found in the study groups when assessing mean BP levels during the 24-hour monitoring. In the assessment of index values, systolic BP load was higher than normal in 58 % of patients in the first group and in 56.9 % of patients in the second group ($\chi^2 = 0.01$; P = 0.53). The assessment of diastolic BP load indices revealed increased diastolic BP index in 72 % of patient in the first group and in 75.9 % – in the second group ($\chi^2 = 0.2$; P = 0.4). The number of patients with BP higher or less than 130/80 mm Hg was compared. Systolic BP was above and below 130 mm Hg in 56 % and 44 %, respectively, of the first group patients; the distribution was 37.9 % and 62.1 % in the second group. Therefore, the percentage of patients with target systolic BP was higher in the second group ($\chi^2 = 3.52$; P = 0.046). Analyzing the composite endpoint, a statistically significant difference in the Kaplan–Meier curves via the statistical criterion using a log-rank test (P = 0.007) was detected.

Conclusions. No statistically significant differences were found in the analysis of office blood pressure and 24-hour blood pressure monitoring between amlodipine with lisinopril and amlodipine with valsartan groups. The detailed analysis revealed a greater percentage of patients with target blood pressure below 130/80 mm Hg among those under 65 years of age receiving amlodipine with lisinopril ($\chi^2 = 3.52$; P = 0.046). The better prognostic value of the fixed combination of amlodipine with lisinopril compared to the combination of amlodipine with valsartan (P = 0.007) was demonstrated by the endpoint analysis.

Ключевые слова:

комбинированное лечебное воздействие, ингибитор АПФ, амлодипин, блокатор рецепторов ангиотензина 2, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, лекарства комбинированные, артериальное давление.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 791-799

Сравнительная эффективность и прогностическое значение фиксированной комбинации амлодипина с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина 2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом и гипертонической болезнью

М. Н. Долженко, С. А. Бондарчук

Цель работы – исследовать эффективность назначения фиксированной комбинации амлодипина с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) лизиноприлом или блокатором рецепторов ангиотензина 2 валсартаном у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), постинфарктным кардиосклерозом (ПИК), гипертонической болезнью (ГБ) в отношении контроля артериального давления (АД) и влияния на комбинированную конечную точку.

Материалы и методы. На кафедре кардиологии НУОЗ Украины имени П. Л. Шупика проведено общеклиническое обследование 108 пациентов с ИБС, ПИК, ГБ в течение 12 месяцев. Первую группу составили 50 больных ИБС, ПИК и ГБ, которые на фоне базовой терапии принимали фиксированную комбинацию антагониста кальция (АК) амлодипина с лизиноприлом. Вторую группу – 58 больных ИБС, ПИК и ГБ, которые получали базовую терапию и фиксированную комбинацию амлодипина с валсартаном. Начальные дозы фиксированных комбинаций препаратов (АК + иАПФ и АК + БРА 2) подбирали индивидуально в зависимости от суточного профиля АД с дальнейшим титрованием и достижением суточной дозы амлодипина 10 мг с лизиноприлом 20 мг в сутки или амлодипина 10 мг с валсартаном 160 мг в сутки. Наблюдение за пациентами продолжалось 12 месяцев, включало общеклиническое обследование, измерение офисного АД, суточный мониторинг АД (СМАД), мониторинг комбинированной конечной точки. Критерии исключения – гемодинамически значимые поражения клапанов сердца, постоянная или временная кардиостимуляция, острая сердечная недостаточность и имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, постоянная форма фибрилляции предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжёлая соматическая патология, декомпенсация сопутствующих заболеваний. Статистический анализ данных проведен с использованием программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23. Описательные данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение (M \pm SD) в случае нормального распределения переменных; данные с распределением, отличающимся от нормального, представлены в формате Me (Q25; Q75), где Me – медиана, Q25, Q75 – нижний и верхний квартили, либо в процентах для категориальных значений с вычислением хи-квадрата (χ^2) Пирсона. Различия средних значений считали статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты. По всем статистическим критериям показатели АД не отличались в группах пациентов. Систолическое офисное АД в первой группе составляло 133,00 (123,00; 140,25) мм рт. ст., во второй – 130,00 (122,00; 140,00) мм рт. ст.; диастолическое офисное АД в первой группе – 81,00 (79,50; 81,00) мм рт. ст., во второй – 80,00 (75,00; 86,00) мм рт. ст. При оценке средних уровней АД во время суточного мониторинга установили статистически значимые различия групп исследования. Индекс времени повышения САД выше нормы у 58,0 % пациентов первой группы и 56,9 % – второй группы ($\chi^2 = 0,01$, p = 0,53). В ходе оценки индексированных показателей времени повышения ДАД установлено: 72,0 % пациентов имели повышенный индекс ДАД в первой группе, 75,9 % – во второй ($\chi^2 = 0,2$, p = 0,4).

Сравнивали количество пациентов с АД выше 130/80 мм рт. ст. или ниже. Так, в первой группе 56 % пациентов с систолическим АД выше 130 мм рт. ст. и 44 % – ниже; во второй группе – 37,9 % и 62,1 % соответственно. Таким образом, процент пациентов с целевыми значениями систолического АД выше во второй группе ($\chi^2 = 3,52$, $p = 0,046$). При анализе комбинированной конечной точки установлено статистически достоверное различие кривых Каплана–Мейера с использованием статистического критерия с помощью log-rank-теста ($p = 0,007$).

Выводы. При анализе показателей офисного АД и показателей суточного мониторинга АД в группах амлодипина с лизиноприлом и амлодипина с валсартаном не обнаружены статистически значимые различия. При детальном анализе количества пациентов ≤ 65 лет с целевым уровнем АД ниже 130/80 мм рт. ст. установлен больший процент больных с целевым АД в группе, которая получала амлодипин с лизиноприлом ($\chi^2 = 3,52$, $p = 0,046$). В результате анализа конечных точек доказана лучшая прогностическая ценность назначения фиксированной комбинации амлодипина с лизиноприлом по сравнению с комбинацией амлодипина с валсартаном ($\chi^2 = 7,23$, $p = 0,007$).

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається головною причиною смерті та зумовлює майже третину всіх смертей у світі [1,2]. Поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та ІХС – найпоширеніше в населення старшого віку, погіршує стан хворих [3].

Підвищений артеріальний тиск – найважливіший модифікований фактор, що впливає на прогресування та розвиток ускладнень ІХС. Доведено підвищена частота основних несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із неконтрольованою гіпертензією та ІХС [4].

Кілька досліджень показали істотне зниження рівня серцево-судинної смертності при покращенні контролю артеріального тиску [5–8]. Така залежність посилюється в пацієнтів з ІХС [9]. Є залежність у вигляді J-кривої щодо загострення проявів ІХС у пацієнтів при підвищених цифрах артеріального тиску (АТ) [10–13].

В останніх рекомендаціях ESC [14] підтверджено нові порогові значення для визначення гіпертонії залежно від способу вимірювання АТ. Доведено, що зниження АТ може суттєво знизити великий серцево-судинний ризик, включаючи ІХС [15].

Для пацієнтів з ІХС цільові рівні офісного АТ: систолічний АТ – 120–130 мм рт. ст. для загальної популяції, 130–140 мм рт. ст. – для пацієнтів похилого віку (вік >65 років).

У низці досліджень показано поліпшення серцево-судинних результатів під час лікування ГХ у пацієнтів з ІХС, що пояснюється зниженням систолічного АТ; це призводить до зниження післянавантаження лівого шлуночка (ЛШ) і потреби міокарда ЛШ у кисні. Триває дискусія щодо цільового рівня діастолічного АТ у пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ, оскільки є певна межа, коли спостерігають зниження коронарної перфузії [16].

Безпека та ефективність тiazидних і тiazидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторів ангіотензинових рецепторів (БРА) та блокаторів кальцієвих каналів оцінювали в кількох випробуваннях [17–22]. Але більшість із них здійснені в популяціях із низькою поширеністю спільної ІХС і ГХ, що ускладнює підсумування даних і формування висновків.

Пацієнтам після гострого інфаркту міокарда (ІМ) рекомендоване призначення бета-блокаторів при комбінованій терапії блокаторами кальцієвих каналів і блокаторами ренін-ангіотензинової системи [23]. Але остаточно не з'ясовано питання щодо ефективності призначення фіксованої комбінованої терапії блокатора кальцієвих каналів з інгібітором АПФ або блокатора кальцієвих каналів із сартаном у хворих на ІХС, ПІК, ГХ через невелику кількість досліджень.

Мета роботи

Дослідити ефективність призначення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором АПФ лизиноприлом або з блокатором рецепторів ангіотензину 2 валсартаном у пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ щодо контролю АТ і впливу на комбіновану кінцеву точку.

Матеріали і методи дослідження

На кафедрі кардіології НУОЗ України імені П. Л. Шупика здійснили загальноклінічне обстеження 108 пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ протягом 12 місяців. Дослідження відбувалося за принципом біоетики, всі пацієнти підписали інформовану згоду. Середній вік хворих – 60,10 \pm 9,03 року, 78,9 % чоловіків, 21,1 % жінок. У дослідження залучали пацієнтів, в яких інфаркт міокарда діагностували понад 6 місяців і до 3 років тому. Наявність гіпертонічної хвороби (первинної гіпертензії) в пацієнтів підтверджена медичною документацією (амбулаторна картка, довідка пацієнта, який перебував на стаціонарному лікуванні), всі хворі отримували гіпотензивну терапію на час залучення в дослідження, ступінь підвищення АТ – від I до III. 4,63 % пацієнтів виконана операція АКШ, 44,4 % – ЧТКВ; 24,1 % хворих мали цукровий діабет 2 типу.

Усі пацієнти отримували стандартну терапію за чинними рекомендаціями лікування стабільної ІХС, включаючи антитромбоцитарну терапію, бета-блокатори, статини [24].

Спостереження за пацієнтами тривало 12 місяців, передбачало загальноклінічне обстеження, вимірювання офісного АТ, добовий моніторинг АТ (ДМАТ) за допомогою апарата АВРМ-04 Meditech (Угорщина) з автоматичним розрахунком стандартних показників, еходоплерографічне дослідження з використанням ехокардіографічного апарата Kontron Medical Imagic Agile під час залучення в дослідження (візит М0) та через 12 місяців (візит М12) для оцінювання впливу фіксованих комбінацій на внутрішньосерцеву гемодинаміку (аналіз результатів – в окремій статті), моніторинг комбінованої кінцевої точки: кардіо-васкулярна смерть, повторний ІМ, перкутанне коронарне втручання (ПКВ), АКШ, ТІА, інсульт, госпіталізація з приводу серцевої недостатності (СН).

Початкові дози призначених фіксованих комбінацій препаратів (АК + іАПФ та АК + БРА 2) визначали індивідуально залежно від добового профілю АТ із наступним титруванням і досягненням добової дози амлодипіну 10 мг із лизиноприлом 20 мг на добу або амлодипіну 10 мг із валсартаном 160 мг на добу при хорошій переносності дозування та досягнення цільових цифр АТ.

Таблиця 1. Показники офісного АТ та АТ під час добового моніторування у групах пацієнтів через 12 місяців спостереження

Показники, одиниці вимірювання		Перша група (n = 50)	Друга група (n = 58)	p*	p**
АТ офісний систолічний, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	133,00 (123,00; 140,25)	130,00 (122,00; 140,00)	0,82	0,33
	Min-max	100,00–175,00	110,00–171,00		
АТ офісний діастолічний, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	81,00 (79,50; 81,00)	80,00 (75,00; 86,00)	0,07	0,46
	Min-max	60,00–113,00	60,00–109,00		
Середньодобовий АТ систолічний, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	129,00 (119,00; 136,50)	126,00 (120,00; 136,00)	0,82	0,69
	Min-max	100,00–156,00	108,00–162,00		
Середній АТ систолічний удень, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	137,50 (123,75; 143,25)	132,00 (125,75; 140,00)	0,96	0,27
	Min-max	102,00–164,00	112,00–169,00		
Середній АТ систолічний уночі, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	120,50 (112,00; 128,25)	118,50 (110,00–124,25)	0,72	0,30
	Min-max	94,00–140,00	100,00–146,00		
Середньодобовий АТ діастолічний, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	77,00 (75,00; 83,00)	78,00 (74,00; 82,00)	0,72	0,99
	Min-max	65,00–99,00	63,00–99,00		
Середній АТ діастолічний удень, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	84,00 (82,75; 89,50)	82,00 (78,00; 86,00)	0,60	0,05
	Min-max	68,00–114,00	69,00–111,00		
Середній АТ діастолічний уночі, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	73,00 (70,50; 77,25)	74,00 (71,00; 78,00)	0,38	0,96
	Min-max	62,00–91,00	61,00–91,00		

Середній вік пацієнтів першої та другої груп становив $61,04 \pm 1,10$ та $59,60 \pm 1,31$ року відповідно, різниця статистично невірогідна. Групи дослідження не відрізнялися за статтю пацієнтів: у першій групі – 74 % чоловіків, 26 % жінок; у другій – 82,8 % та 17,2 % відповідно ($\chi^2 = 2,46$, $p = 0,12$). Групи пацієнтів не відрізнялися за показниками АТ, під час обстеження хворих на візиті МО.

Критерії виключення – гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність та імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь, гостре порушення мозкового кровообігу, тяжка соматична патологія, декомпенсація супутніх захворювань.

Статистичний аналіз результатів виконали, використавши програми Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23. Дані наведено як середнє арифметичне \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$) у разі нормального розподілу змінних; дані з розподілом, що відрізняється від нормального, – у форматі Me (Q25; Q75), де Me – медіана, Q25, Q75 – нижній і верхній квартилі, або у відсотках для категоріальних значень з обрахуванням χ^2 Пірсона. Розбіжності середніх значень вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Характер розподілу даних визначали розрахунковими методами: враховували характер розподілу ознак із визначенням критерію Колмогорова–Смирнова та Шапіро–Вілка (гіпотезу про нормальність розподілу відхиляли при значеннях $p < 0,2$ та $p < 0,05$ відповідно). Оскільки характер розподілу всіх ознак не відповідав нормальному, використовували непараметричну статистику для незалежних вибірок. Аналіз кінцевих точок здійснили за допомогою кривої Каплана–Меєра. Статистично значущі відмінності кривих виживаності оцінювали за допомогою log-rank-тесту ($p < 0,05$).

Результати

Ефективність призначення фіксованих комбінацій препаратів щодо контролю АТ у пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ оцінювали через 12 місяців після первинного візиту в центр шляхом вимірювання офісного АТ, аналізу даних добового моніторування АТ і відстежування кінцевих точок протягом цього періоду.

Середні рівні офісного АТ і показників АТ, що одержані під час добового моніторування, наведені в таблиці 1. Оскільки під час перевірки розподілу показників АТ графічно та розрахунковими методами виявили невідповідність закону нормального розподілу, використовували непараметричні методи аналізу показників: критерій екстремальних реакцій Мозеса для незалежних вибірок (p^*), критерій Колмогорова–Смирнова (p^{**}) для незалежних вибірок. За всіма статистичними критеріями показники АТ не відрізнялися у групах пацієнтів. Систолічний офісний АТ у першій групі становив 133,00 (123,00; 140,25) мм рт. ст., у другій – 130,00 (122,00; 140,00) мм рт. ст.; діастолічний офісний АТ у першій групі – 81,00 (79,50; 81,00) мм рт. ст., у другій – 80,00 (75,00; 86,00) мм рт. ст.

Оцінюючи середні рівні АТ під час добового моніторування, також не виявили статистично значущі відмінності груп дослідження. Середньодобовий САТ становив 129,00 (119,00; 136,50) мм рт. ст. у першій групі, 126,00 (120,00; 136,00) мм рт. ст. – у другій; середній САТ удень – 137,50 (123,75; 143,25) мм рт. ст. та 132,00 (125,75; 140,00) мм рт. ст. відповідно; середній САТ уночі – 120,50 (112,00; 128,25) мм рт. ст. та 118,50 (110,00; 124,25) мм рт. ст. у групах відповідно. Середньодобовий ДАТ становив 77,00 (75,00; 83,00) мм рт. ст. у першій групі та 78,00 (74,00; 82,00) мм рт. ст. – у другій; середній ДАТ удень – 84,00 (82,75; 89,50) мм рт. ст. та 82,00 (78,00; 86,00) мм рт. ст. відповідно; середній ДАТ уночі – 73,00 (70,50; 77,25) мм рт. ст. і 74,00 (71,00; 78,00) мм рт. ст. у групах відповідно. Під час оцінювання індексованих показників встановили: індекс часу підвищення САТ перевищував норму в 58,0 % пацієнтів першої групи та 56,9 % – другої ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,53$). Оцінюючи індексовані показники часу підвищення ДАТ, визначили: у першій групі мали підвищений індекс ДАТ 72,0 % пацієнтів, у другій – 75,9 % ($\chi^2 = 0,20$, $p = 0,40$).

Виконали детальніший аналіз показників АТ – порівняли кількість пацієнтів з АТ понад 130/80 мм рт. ст. або нижче. Так, у першій групі 56 % пацієнтів із систолічним АТ понад 130 мм рт. ст. та 44 % – нижче; у другій групі – 37,9 % та 62,1 % відповідно. Отже, хоча середні показники тиску не відрізнялися у групах дослідження, відсоток пацієнтів із цільовими значеннями систолічного АТ вищий у другій групі ($\chi^2 = 3,52$, $p = 0,046$).

Залежно від характеру змін АТ уночі проаналізували розподіл пацієнтів на dipper, non-dipper, over-dipper, night-peaker у групах дослідження. Встановили: 42 % пацієнтів першої групи та 53,4 % другої групи – dipper; 56 % та 25 % відповідно – non-dipper, 2 % та 52 % хворих – over-dipper; різниця не набула статистичної значущості ($\chi^2 = 2,65$, $p = 0,27$) (табл. 2).

Через малу кількість летальних випадків під час аналізу кінцевих точок використовували комбіновану кінцеву точку, що включала кардіоваскулярну смерть, повторний ІМ, ПКВ, АКШ, ТІА, інсульт, госпіталізацію з приводу СН. У результаті виявили статистично вірогідне розходження кривих Каплана–Меєра з використанням статистичного критерію за допомогою log-rank-тесту ($p = 0,007$) (рис. 1). Отже, доведено позитивний вплив на прогноз фіксованої комбінації амлодипіну з лізиноприлом порівняно з комбінацією амлодипіну з валсартаном ($p = 0,007$) для хворих на ІХС, ПІК, ГХ.

Обговорення

Використання комбінацій препаратів, що блокують ренін-ангіотензинову систему, як-от іАПФ або БРА, з АК, зокрема фіксованих, сприяє оптимальній кардіопротекції та має антиангінальний, антиішемічний ефекти [6,7]. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну і з інгібітором АПФ лізиноприлом, і з валсартаном у пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ показало ефективність щодо контролю АТ у нашому дослідженні.

Хоча й виявлено статистично значущі розбіжності у групах дослідження, під час детального аналізу визначили більший відсоток пацієнтів із цільовим АТ у групі, яка отримувала амлодипін із лізиноприлом.

Дискусія про переваги чи недоліки препаратів, що впливають на РААС, триває від часу появи обох класів іАПФ і БРА в пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком, в яких обидва класи антигіпертензивних препаратів виявилися ефективними для запобігання кардіоваскулярним подіям без вірогідної різниці між ними [18,22]. Так, дослідники реєстру REACH [18] виявили: призначення БРА призвело до зменшення частоти смертності на 10 % від серцево-судинних захворювань, нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту, а також забезпечували кращий захист від серцево-судинних захворювань, ніж іАПФ у пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком.

У великий метааналіз [5] включили 27 рандомізованих контрольованих досліджень із 143 095 учасниками та тривалістю лікування не менше ніж 12 місяців. Залучали пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ. Виявили, що порівняно з плацебо інгібітори АПФ (співвідношення ризику 0,85, 95 % ДІ 0,78–0,92), БРА (коефіцієнт ризику 0,92, 95 % ДІ 0,87–0,98) та діуретики (коефіцієнт ризику 0,77, 95 % ДІ 0,66–0,90) суттєво знижували ризик серцево-судинних подій. Крім цього, іАПФ істотно зменшили частоту всіх вторинних подій, а блокатори кальцієвих каналів та діуретики суттєво зменшили частоту інсультів.

У найбільшому дослідженні ALLHAT (понад 42 тис. пацієнтів з АГ високого ризику) лізиноприл знижував не тільки рівень АТ, але й ризик розвитку тяжких ускладнень (смерть, мозковий інсульт, інфаркт міокарда), нових випадків цукрового діабету, та навіть виявився

Таблиця 2. Аналіз даних АТ залежно від характеру змін уночі через 12 місяців спостереження

Групи пацієнтів	Перша група (n = 50)	Друга група (n = 58)	χ^2	p
Dipper, n (%)	21 (42,0 %)	31 (53,4 %)	2,65	0,27
Non-dipper, n (%)	28 (56,0 %)	24 (41,4 %)		
Over-dipper, n (%)	1 (2,0 %)	3 (5,2 %)		
Night-peaker, n (%)	0	0		

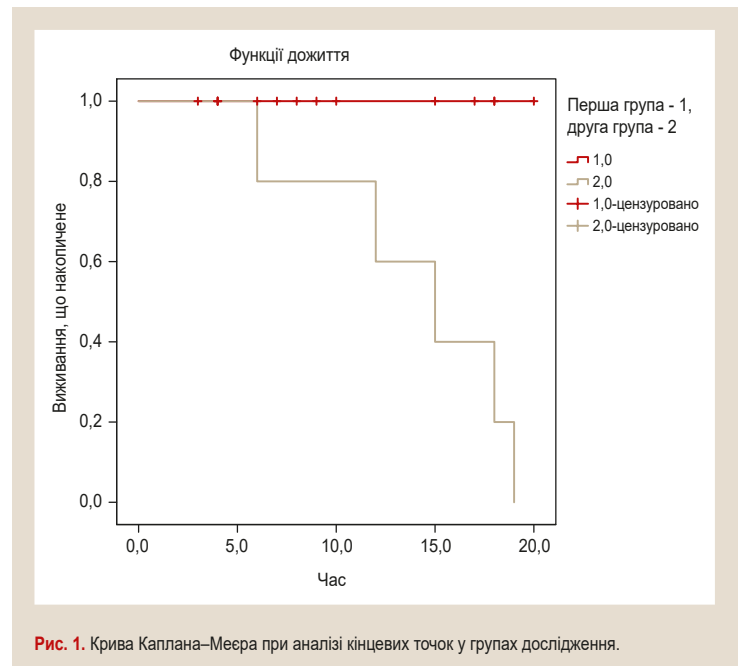


Рис. 1. Крива Каплана–Меєра при аналізі кінцевих точок у групах дослідження.

ефективнішим за амлодипін для профілактики розвитку хронічної серцевої недостатності [17].

У результаті клінічного дослідження ATLAS зробили висновок: тривала терапія лізиноприлом позитивно впливає на виживання на всіх етапах розвитку СН [25].

Сприятливий вплив лізиноприлу на смертність показано і в дослідженні GISSI-3, в якому цей препарат призначали на першу добу розвитку гострого ІМ. Загальна кількість залучених пацієнтів – 19 394, період спостереження – 5 років. Вірогідне зниження ризику смерті пацієнтів у перші 6 тижнів від початку захворювання становило 12 % [26].

Валсартан – добре вивчений БРА, що широко використовують; показав ефективність і безпеку під час лікування пацієнтів високого ризику у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях.

У японському дослідженні KYOTO HEART за участю пацієнтів з АГ високого ризику оцінювали додатковий вплив валсартану на захворюваність і смертність у групі хворих, які отримували цей препарат на тлі стандартної терапії. В цьому дослідженні застосування валсартану забезпечило вірогідне зниження частоти первинної точки (серцево-судинні або цереброваскулярні події, що виникли вперше, або погіршення перебігу наявних захворювань) на 45 %, зниження ризику виникнення інсульту – на 45 %, стенокардії – на 49 % порівняно з показниками для стандартної терапії, незважаючи на зіставне зниження артеріального тиску в обох групах [27].

Висока ефективність і безпека амлодипіну доведена в пацієнтів з АГ і високим ризиком серцево-судинних ускладнень порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів (діуретики, іАПФ, БРА) в дослідженнях ALLHAT і VALUE [17,21].

Комбінації амлодипіну з лізиноприлом або валсартаном мають чимало переваг, характеризуються посиленими органопротекторними властивостями внаслідок адитивності клініко-фармакологічних ефектів.

В оглядовому дослідженні Khan et al. цільового рівня АТ досягли 57 % пацієнтів групи фіксованої комбінації амлодипіну з валсартаном. Більшість пацієнтів оцінили ефективність, переносність терапії як хорошу або дуже хорошу [28].

У дослідженні Allemann et al. повідомляють, що до 16 тижня досягли бажаних рівнів АТ 72,7 % пацієнтів, які отримували амлодипін/валсартан 5/160 мг, а з-поміж хворих, які одержували амлодипін/валсартан 10/160 мг, бажаних рівнів АТ до 16 тижня досягли 74,8 % осіб. Ці результати показали переваги додаткової антигіпертензивної терапії щодо зниження АТ препаратом амлодипін/валсартан у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, неконтрольованою попередньою монотерапією [29]. На відміну від цього, в нашому дослідженні через 12 місяців спостереження в першій групі було 44,0 % пацієнтів із цільовим рівнем АТ, у другій групі – 62,1 %.

У клінічному дослідженні Assaad-Khalil et al. встановили, що досягнення цільових рівнів, зниження систолічного та діастолічного АТ становило 49,3 %, 91,1 % і 91,4 % відповідно. Фіксована комбінація амлодипін/валсартан забезпечувала клінічно значуще зниження АТ і, як правило, пацієнти з артеріальною гіпертензією її добре переносили [30].

Хворі на неконтрольовану гіпертензію зазвичай потребують два або більше засобів для досягнення бажаного рівня АТ. Фіксована комбінована терапія, як правило, потребує менших доз препаратів для досягнення цільових рівнів АТ, добре переноситься та є ефективнішою, ніж монотерапія високими дозами.

У дослідженні Smith et al. пацієнтів рандомізували в групи амлодипіну, валсартану, комбіновану терапію в тих самих діапазонах доз або плацебо. Комбінована терапія амлодипін/валсартан асоціювалася з більшими ефектами зниження АТ порівняно з кожною групою монотерапії та плацебо. Ці висновки збігаються з результатами первинного аналізу ефективності, одержані в популяційних дослідженнях, і свідчать: усі пацієнти зазвичай добре переносять фіксовані комбінації препаратів [31].

У дослідженні Tung et al. порівнювали дві стратегії лікування гіпертонії в амбулаторних, невідкладних і стаціонарних відділеннях: комбіновану дозовану комбінацію амлодипін/валсартан проти вільних комбінацій БРА та блокаторів кальцієвих каналів. Після спостереження, що тривало в середньому 15,2 місяця, у групі фіксованої комбінації – вірогідно більша частка днів із досягненням цільових значень АТ (80,35 % проти 72,57 %) порівняно з групою вільної комбінації. Група фіксованої комбінації також мала кращу прогностичну значущість щодо зниження частоти розвитку серцевої недостатності, злякисних аритмій і черезшкірного коронарного втручання [32].

В Угорщині здійснили багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване випробування HAMLET (Hungarian multicenter study). Порівнювали ефективність і стерпність монотерапії лізиноприлом (10 мг/добу) або амлодипіном (5 мг/добу) з комбінованим застосуванням препаратів у тих самих дозах. У дослідженні брали участь чоловіки і жінки віком 18–65 років із нелікованою чи погано контрольованою есенціальною АГ (АТ 140–179/90–99 мм рт. ст.). Результати показали: фіксована комбінація лізиноприлу й амлодипіну не тільки ефективно знижує артеріальний тиск, але й сприяє зниженню ризику кардіоваскулярних подій, пацієнти добре її переносять, мають хороший комплаєнс [33].

Не здійснювали дослідження з прямого порівняння фіксованих комбінацій препаратів валсартан/амлодипін проти лізиноприл/амлодипін. У нашому дослідженні виявлена краща ефективність фіксованої комбінації лізиноприл/амлодипін щодо досягнення цільових рівнів АТ і краща прогностична цінність призначення фіксованої комбінації амлодипіну з лізиноприлом порівняно з комбінацією амлодипіна з валсартаном для хворих на ІХС, ПІК, ГХ.

Висновки

1. Аналізуючи показники офісного АТ і показники добового моніторингу АТ груп пацієнтів, які отримували амлодипін з лізиноприлом та амлодипін з валсартаном, не виявили статистично значущі розбіжності через 12 місяців спостереження.

2. Під час детального аналізу показників пацієнтів віком ≤ 65 років із цільовим рівнем АТ менше ніж 130/80 мм рт. ст. встановили більший відсоток хворих із цільовим АТ у групі, що отримувала амлодипін із лізиноприлом ($\chi^2 = 3,52$, $p = 0,046$), через 12 місяців спостереження.

3. У результаті аналізу кінцевих точок показано позитивний вплив на прогноз фіксованої комбінації амлодипіну з лізиноприлом порівняно з комбінацією амлодипіну з валсартаном ($\chi^2 = 7,23$, $p = 0,007$) для хворих на ІХС, ПІК, ГХ за 12 місяців спостереження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 23.12.2020

Після доопрацювання / Revised: 30.07.2021

Прийнято до друку / Accepted: 20.08.2021

Відомості про авторів:

Долженко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-8559-9598](https://orcid.org/0000-0002-8559-9598)

Бондарчук С. А., аспірант каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-0928-0833](https://orcid.org/0000-0002-0928-0833)

Information about authors:

Dolzhenko M. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Bondarchuk S. A., MD, Postgraduate student of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Долженко М. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. кардиологии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.
Бондарчук С. А., аспирант каф. кардиологии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Список літератури

- [1] National Center for Health Statistics. Health, United States, 2019. *National Center for Health Statistics (US)*. 2021. <https://doi.org/10.15620/cdc.100685>
- [2] Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina / J. Reeh et al. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40. Issue 18. P. 1426-1435. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy806>
- [3] Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin et al. *Circulation*. 2017. Vol. 135. Issue 10. P. e146-e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
- [4] Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions / K. Kotseva et al. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016. Vol. 23. Issue 18. P. 2007-2018. <https://doi.org/10.1177/2047487316667784>
- [5] Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 387. Issue 10022. P. 957-967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- [6] Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Brunström et al. *JAMA Internal Medicine*. 2018. Vol. 178. Issue 1. P. 28-36. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6015>
- [7] Canoy D., Rahimi K. Blood pressure-lowering treatment lowers mortality and cardiovascular disease risk, but whether effects differ at an arbitrary threshold of 140 mm Hg systolic blood pressure requires further research. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2018. Vol. 23. Issue 5. P. 189-190. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-110934>
- [8] Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis / X. Xie et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 387. Issue 10017. P. 435-443. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)
- [9] Mortality implications of lower DBP with lower achieved systolic pressures in coronary artery disease: long-term mortality results from the International Verapamil-trandolapril Study US cohort / A. Wokhlu et al. *Journal of Hypertension*. 2018. Vol. 36. Issue 2. P. 419-427. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001559>
- [10] Dogma Disputed: Can Aggressively Lowering Blood Pressure in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease Be Dangerous? / F. H. Messerli et al. *Annals of Internal Medicine*. 2006. Vol. 144. Issue 12. P. 884-893. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00005>
- [11] The impact of systolic and diastolic blood pressure variability on mortality is age dependent: Data from the Dublin Outcome Study / G. Bilo et al. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019. Vol. 27. Issue 4. P. 355-364. <https://doi.org/10.1177/2047487319872572>
- [12] Cruickshank J. M. Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *British Medical Journal*. 1988. Vol. 297. Issue 6658. P. 1227-1230. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6658.1227>
- [13] Inter-arm systolic blood pressure differences, relations with future vascular events and mortality in patients with and without manifest vascular disease / G. Kranenburg et al. *International Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 244. P. 271-276. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.044>
- [14] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [15] Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 387. Issue 10022. P. 957-967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- [16] Associations between coronary and carotid artery atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases / M. Svantesson et al. *RMD Open*. 2017. Vol. 3. Issue 2. P. e000544. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000544>
- [17] Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs DiureticThe Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2002. Vol. 288. Issue 23. P. 2981-2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>
- [18] Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high vascular risk / L. Potier et al. *Heart*. 2017. Vol. 103. Issue 17. P. 1339-1346. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310705>
- [19] Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial / J. F. Mann et al. *The Lancet*. 2008. Vol. 372. Issue 9638. P. 547-553. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2)
- [20] Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease / E. Braunwald et al. *The New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 351. Issue 20. P. 2058-2068. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042739>
- [21] Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial / S. Julius et al. *The Lancet*. 2004. Vol. 363. Issue 9426. P. 2022-2031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9)
- [22] Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation-results of the VALVACE trial / S. Peters et al. *International Journal of Cardiology*. 2005. Vol. 98. Issue 2. P. 331-335. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.062>
- [23] Blood pressure-lowering drugs and secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / W. Xie et al. *Journal of Hypertension*. 2018. Vol. 36. Issue 6. P. 1256-1265. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001720>
- [24] 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Knuuti et al. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41. Issue 3. P. 407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- [25] Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure / L. Pilote et al. *CMAJ*. 2008. Vol. 178. Issue 10. P. 1303-1311. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060068>
- [26] Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial / G. Pedrazzini et al. *American Heart Journal*. 2008. Vol. 155. Issue 2. P. 388-394. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.015>
- [27] Retraction of: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study [Eur Heart J (2009) 30:2461-2469, doi: 10.1093/eurheartj/ehp363] / T. Sawada, H. Yamada, B. Dahlöf, H. Matsubara. *European Heart Journal*. 2009. Vol. 34. Issue 14. P. 1023. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi030>
- [28] Real-life effectiveness, safety, and tolerability of amlodipine/valsartan or amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination in patients with hypertension from Pakistan / W. Khan et al. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2014. Vol. 8. Issue 2. P. 45-55. <https://doi.org/10.1177/1753944714525496>
- [29] Efficacy of the Combination of Amlodipine and Valsartan in Patients With Hypertension Uncontrolled With Previous Monotherapy: The Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) Study / Y. Allemann et al. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008. Vol. 10. Issue 3. P. 185-194. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x>
- [30] Assaad-Khalil S. H., Nashaat N. Real-life Effectiveness and Safety of Amlodipine/Valsartan Single-pill Combination in Patients with Hypertension in Egypt: Results from the EXCITE Study. *Drugs – Real World Outcomes*. 2016. Vol. 3. Issue 3. P. 307-315. <https://doi.org/10.1007/s40801-016-0082-5>
- [31] Amlodipine and Valsartan Combined and as Monotherapy in Stage 2, Elderly, and Black Hypertensive Patients: Subgroup Analyses of 2 Randomized, Placebo-Controlled Studies / T. R. Smith et al. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2007. Vol. 9. Issue 5. P. 355-364. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.06689.x>
- [32] Clinical Outcomes and Healthcare Costs in Hypertensive Patients Treated With a Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Valsartan / Y. C. Tung et al. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015. Vol. 17. Issue 1. P. 51-58. <https://doi.org/10.1111/jch.12449>
- [33] Komplex célszerv-védelem korszeru vérnyomáscsökkentőkkel [Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents] / D. Páll, E. Katona, M. Juhász, G. Paragh. *Orvosi Hetilap*. 2006. Vol. 147. Issue 32. P. 1505-1511.

References

- [1] National Center for Health Statistics. (2021). *Health, United States, 2019*. <https://doi.org/10.15620/cdc.100685>
- [2] Reeh, J., Thering, C. B., Heitmann, M., Højberg, S., Sørum, C., Bech, J., Husum, D., Dominguez, H., Sehested, T., Hermann, T., Hansen, K. W., Simonsen, L., Galatius, S., & Prescott, E. (2019). Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *European Heart Journal*, 40(18), 1426-1435. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy806>
- [3] Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., de Ferranti, S. D., Floyd, J., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C. R., Jiménez, M. C., Jordan, L. C., Judd, S. E., Lackland, D., Lichtman, J. H., Lisabeth, L., Liu, S., Longenecker, C. T., Mackey, R. H., ... American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 135(10), e146-e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
- [4] Kotseva, K., De Bacquer, D., De Backer, G., Rydén, L., Jennings, C., Gyberg, V., Abreu, A., Aguiar, C., Conde, A. C., Davletov, K., Diic, M., Dolzhenko, M., Gaita, D., Georgiev, B., Gotcheva, N., Lalic, N., Laucevicius, A., Lovic, D., Mancas, S., Miličić, D., ... On Behalf Of The Euroaspiire Investigators. (2016). Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(18), 2007-2018. <https://doi.org/10.1177/2047487316667784>
- [5] Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers, A., & Rahimi, K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10022), 957-967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- [6] Brunström, M., & Carlberg, B. (2018). Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, 178(1), 28-36. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6015>
- [7] Canoy, D., & Rahimi, K. (2018). Blood pressure-lowering treatment lowers mortality and cardiovascular disease risk, but whether effects differ at an arbitrary threshold of 140 mm Hg systolic blood pressure requires further research. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 23(5), 189-190. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-110934>
- [8] Xie, X., Atkins, E., Lv, J., Bennett, A., Neal, B., Ninomiya, T., Woodward, M., MacMahon, S., Turnbull, F., Hillis, G. S., Chalmers, J., Mant, J., Salam, A., Rahimi, K., Perkovic, V., & Rodgers, A. (2016). Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10017), 435-443. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)
- [9] Wokhlu, A., Smith, S. M., Gong, Y., Handberg, E. M., Elgendy, I. Y., Bavry, A. A., Cooper-DeHoff, R. M., & Pepine, C. J. (2018). Mortality implications of lower DBP with lower achieved systolic pressures in coronary artery disease: long-term mortality results from the International Verapamil-trandolapril STudy US cohort. *Journal of Hypertension*, 36(2), 419-427. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001559>
- [10] Messerli, F. H., Mancia, G., Conti, C. R., Hewkin, A. C., Kupfer, S., Champion, A., Kolloch, R., Benetos, A., & Pepine, C. J. (2006). Dogma Disputed: Can Aggressively Lowering Blood Pressure in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease Be Dangerous? *Annals of Internal Medicine*, 144(12), 884-893. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00005>
- [11] Bilo, G., Dolan, E., O'Brien, E., Facchetti, R., Soranna, D., Zambon, A., Mancia, G., & Parati, G. (2020). The impact of systolic and diastolic blood pressure variability on mortality is age dependent: Data from the Dublin Outcome Study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(4), 355-364. <https://doi.org/10.1177/2047487319872572>
- [12] Cruickshank, J. M. (1988). Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *British Medical Journal*, 297(6658), 1227-1230. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6658.1227>
- [13] Kranenburg, G., Spiering, W., de Jong, P. A., Kappelle, L. J., de Borst, G. J., Cramer, M. J., Visseren, F., Abovyan, V., Westerink, J., & SMART study group. (2017). Inter-arm systolic blood pressure differences, relations with future vascular events and mortality in patients with and without manifest vascular disease. *International Journal of Cardiology*, 244, 271-276. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.044>
- [14] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [15] Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers, A., & Rahimi, K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10022), 957-967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- [16] Svantesson, M., Rollefstad, S., Kløw, N. E., Hisdal, J., Ikdahl, E., Semb, A. G., & Haig, Y. (2017). Associations between coronary and carotid artery atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases. *RMD Open*, 3(2), Article e000544. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000544>
- [17] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. (2002). Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 288(23), 2981-2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>
- [18] Potier, L., Roussel, R., Elbez, Y., Marre, M., Zeymer, U., Reid, C. M., Ohman, M., Eagle, K. A., Bhatt, D. L., Steg, P. G., & REACH Registry Investigators. (2017). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high vascular risk. *Heart*, 103(17), 1339-1346. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310705>
- [19] Mann, J. F., Schmieder, R. E., McQueen, M., Dyal, L., Schumacher, H., Pogue, J., Wang, X., Maggioni, A., Budaj, A., Chaitiraphan, S., Dickstein, K., Keltai, M., Metsärinne, K., Oto, A., Parkhomenko, A., Piegas, L. S., Svendsen, T. L., Teo, K. K., Yusuf, S., & ONTARGET investigators. (2008). Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*, 372(9638), 547-553. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2)
- [20] Braunwald, E., Domanski, M. J., Fowler, S. E., Geller, N. L., Gersh, B. J., Hsia, J., Pfeffer, M. A., Rice, M. M., Rosenberg, Y. D., Rouleau, J. L., & PEACE Trial Investigators. (2004). Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. *The New England Journal of Medicine*, 351(20), 2058-2068. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA042739>
- [21] Julius, S., Kjeldsen, S. E., Weber, M., Brunner, H. R., Ekman, S., Hansson, L., Hua, T., Laragh, J., McInnes, G. T., Mitchell, L., Plat, F., Schork, A., Smith, B., Zanchetti, A., & VALUE trial group. (2004). Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *The Lancet*, 363(9426), 2022-2031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9)
- [22] Peters, S., Trümmel, M., Meyners, W., Koehler, B., & Westermann, K. (2005). Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation—results of the VALVACE trial. *International Journal of Cardiology*, 98(2), 331-335. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.062>
- [23] Xie, W., Zheng, F., Evangelou, E., Liu, O., Yang, Z., Chan, Q., Elliott, P., & Wu, Y. (2018). Blood pressure-lowering drugs and secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 36(6), 1256-1265. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001720>
- [24] Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsson, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., ... ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 41(3), 407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- [25] Pilote, L., Abrahamowicz, M., Eisenberg, M., Humphries, K., Behloul, H., & Tu, J. V. (2008). Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ*, 178(10), 1303-1311. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060068>
- [26] Pedrazzini, G., Santoro, E., Latini, R., Fromm, L., Franzosi, M. G., Mocetti, T., Staszewsky, L., Barlera, S., Tognoni, G., Maggioni, A. P., & GISSI-3 Investigators. (2008). Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial. *American Heart Journal*, 155(2), 388-394. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.015>
- [27] Sawada, T., Yamada, H., Dahlof, B., & Matsubara, H. (2013). Retraction of: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study [Eur Heart J (2009) 30:2461-2469, doi: 10.1093/eurheartj/ehp363]. *European Heart Journal*, 34(14), 1023. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp363>

- [28] Khan, W., Moin, N., Iktidar, S., Sakrani, J., Abid, R., Afzal, J., Maheshwary, N., Kumar, K., Siddiqi, A., & Qadir, M. (2014). Real-life effectiveness, safety, and tolerability of amlodipine/valsartan or amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination in patients with hypertension from Pakistan. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 8(2), 45-55. <https://doi.org/10.1177/1753944714525496>
- [29] Allemann, Y., Fraile, B., Lambert, M., Barbier, M., Ferber, P., & Izzo, J. L., Jr. (2008). Efficacy of the Combination of Amlodipine and Valsartan in Patients With Hypertension Uncontrolled With Previous Monotherapy: The Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) Study. *The Journal of Clinical Hypertension*, 10(3), 185-194. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x>
- [30] Assaad-Khalil, S. H., & Nashaat, N. (2016). Real-life Effectiveness and Safety of Amlodipine/Valsartan Single-pill Combination in Patients with Hypertension in Egypt: Results from the EXCITE Study. *Drugs – Real World Outcomes*, 3(3), 307-315. <https://doi.org/10.1007/s40801-016-0082-5>
- [31] Smith, T. R., Philipp, T., Vaisse, B., Bakris, G. L., Wernsing, M., Yen, J., & Glazer, R. (2007). Amlodipine and Valsartan Combined and as Monotherapy in Stage 2, Elderly, and Black Hypertensive Patients: Subgroup Analyses of 2 Randomized, Placebo-Controlled Studies. *The Journal of Clinical Hypertension*, 9(5), 355-364. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.06689.x>
- [32] Tung, Y. C., Lin, Y. S., Wu, L. S., Chang, C. J., & Chu, P. H. (2015). Clinical Outcomes and Healthcare Costs in Hypertensive Patients Treated With a Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Valsartan. *The Journal of Clinical Hypertension*, 17(1), 51-58. <https://doi.org/10.1111/jch.12449>
- [33] Páll, D., Katona, E., Juhász, M., & Paragh, G. (2006). Komplex célszerv-védelem korszerű vérnyomáscsökkentőkkel [Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents]. *Orvosi hetilap*, 147(32), 1505-1511.