

Терапевтична ефективност на ангиотензин-рецепторния блокатор олмесартан медоксомил

Доц. Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Препоръки на Европейската асоциация по хипертония (ESH) и Европейското дружество по кардиология (ESC) подчертават важността на контрола на хипертонията за значимо понижение на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност¹. Лечението на пациентите с повишено налягане може да започне с монотерапия или с комбинирана терапия от два медикамента в ниски дози¹. Лечението може да започне с медикамент от основните пет класа антихипертензивни средства, но сред тях АСЕ-инхибиторите и ангиотензин II-рецепторните блокери (АРБ) се оказали предпочитани от лекарите^{2,3}. Тези два класа медикаменти са и ефективни за приложение и в комбинирана терапия. Това е свързано с благоприятния им профил на поносимост, който позволява използването им в комбинации без повишение на честотата на страничните ефекти⁴. Терапевтичните препоръки осигуряват ясни насоки при категоризиране на пациентите и състоянията, за които АСЕ-инхибиторите и АРБ са индицирани¹. Въпреки че АСЕ-инхибиторите и АРБ имат добра поносимост, те притежават и някои нежелани ефекти, най-чести сред които са кашлицата и ангиоедема при АСЕ-инхибиторите. Честотата на тези странични ефекти е сигнификантно по-висока при терапия с АСЕ-инхибитор в сравнение с АРБ^{5,6}. По-ниската честота на страничните ефекти при терапия с АРБ може да обясни по-високата степен на придържане към терапията с АРБ в сравнение с АСЕ-инхибиторите⁷.

Ефективността и поносимостта към АРБ, както и другите им положителни качества, доведоха до бързото им въвеждане в практиката и широко им приложение. Лекарите в България предпочи-

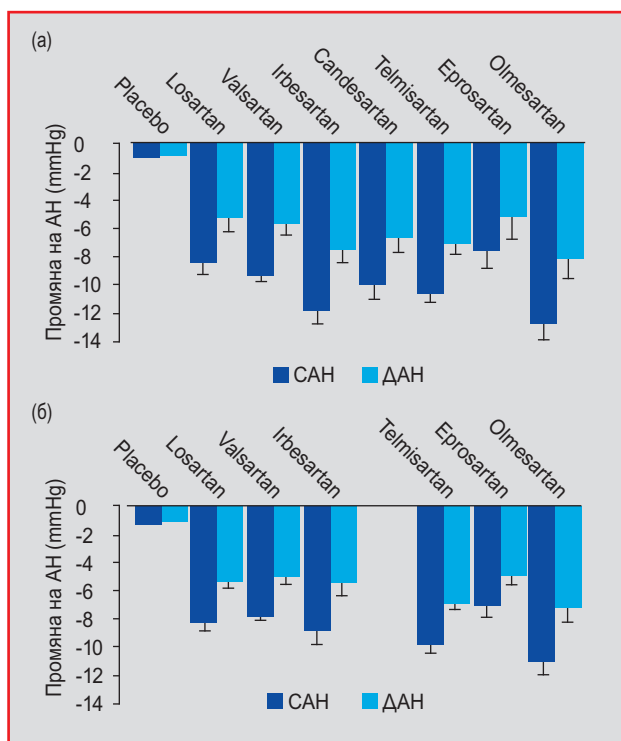
тат представителите от тези класове както за начало на терапия, така и за комбинирано лечение^{8,9}. Резултатите от клинични проучвания показаха, че ефективността на АРБ като антихипертензивни медикаменти се съпровожда от понижение на риска от сърдечно-съдови и бъбречни инциденти, като инсулт, исхемична болест на сърцето и диабетна нефропатия¹⁰⁻¹⁵.

Много проучвания са изследвали антихипертензивната ефективност на АРБ. АРБ са сравнявани директно с други медикаменти и помежду си, но до момента няма проучване, което да сравнява ефективността на седемте представителя на класа. Два обзора, които изследват потенциалните разлики между АРБ, базирани на офисното артериално налягане, не показаха сигнификантни разлики^{16,17}. Проведен е анализ с цел оценка на антихипертензивната активност на АРБ, базиран на проследяването на амбулаторното артериално налягане и факторите, които го повлияват¹⁸. Резултатите от него подчертават дозозависимата ефективност и продължителност на действие на АРБ.

В сравнение с измерването на артериалното налягане, извършено в клиниката или лекарския кабинет, амбулаторното проследяване на налягането е свързано с по-малко технически грешки, елиминира хипертонията „на бялата престилка“, осигурява временна информация за промените в дневното артериално налягане и е по-добър предиктор на сърдечно-съдовата смъртност¹⁹. Тъй като АРБ се дозират веднъж дневно, информацията за ефективността им през 24-часовия интервал е важна характеристика с цел поддържане на

антихипертензивния ефект през целия дозов интервал. Освен това амбулаторното проследяване на артериалното налягане през нощта е по-точен предиктор на сърдечно-съдовите инциденти в сравнение с 24-часовото налягане.

Независим систематичен обзор разглежда публикуваните проучвания, които използват амбулаторно проследяване на артериалното налягане. Мета-анализ оценява зависимостта между началното артериално налягане и редукцията на артериалното налягане и анализира влиянието на медикамента и дозата върху клиничното и амбулаторното артериално налягане през 24-часовия период на дозовия интервал. Наблюдавани са значителни разлики между степента на постигнатата редукция на артериалното налягане с отделните АРБ и тези разлики са сигнификантни при оценка на клиничното диастолно налягане и 24-часовото диастолно и систолно артериално налягане¹⁸. Данните показват, че най-новият член на този клас – олмесартан медоксомил, има висока антихипертензивна ефективност, оценена по отношение на редукцията на артериалното налягане, измерена чрез стандартните клинични и амбулаторни методи (фиг. 1).



Фиг. 1. Средни промени в систолното и диастолното артериално налягане, оценени чрез амбулаторно проследяване: а) по време на 24-часовия период; б) през последните четири часа от дозовия период. Стойностите са ажустирани по отношение на началната доза, възрастта, броя на пациентите, клиничното артериално налягане¹⁸

Друг обзор, използващ фармакологичен подход, потвърди тези резултати²⁰. Рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания със съпоставим дизайн и дозиране на медикаментите са изследвали зависимостта доза–отговор за няколко АРБ чрез опростен Етах модел. Този модел е базиран на калкулиране на очакваната максимална антихипертензивна ефективност чрез използване на средната редукция на артериалното налягане. Антихипертензивната ефективност на олмесартан (дефинирана като максимален ефект) е по-изразена от тази на ирбесартан, валсартан и лосартан и по-изразена от тази на кандесартан по отношение на редукцията на диастолното артериално налягане. Резултатите показват, че олмесартан може да има по-висока антихипертензивна активност от другите АРБ в стандартни дози. Тук ще се постареем да представим наличните данни по отношение на ефективността и поносимостта на олмесартан спрямо другите АРБ.

Олмесартан спрямо групи АРБ

Най-гостоверните данни за сравнителните ефекти на АРБ са получени от проучвания, които изследват ефективността и/или сигурността на медикаментите.

Понижение на артериалното налягане при монотерапия

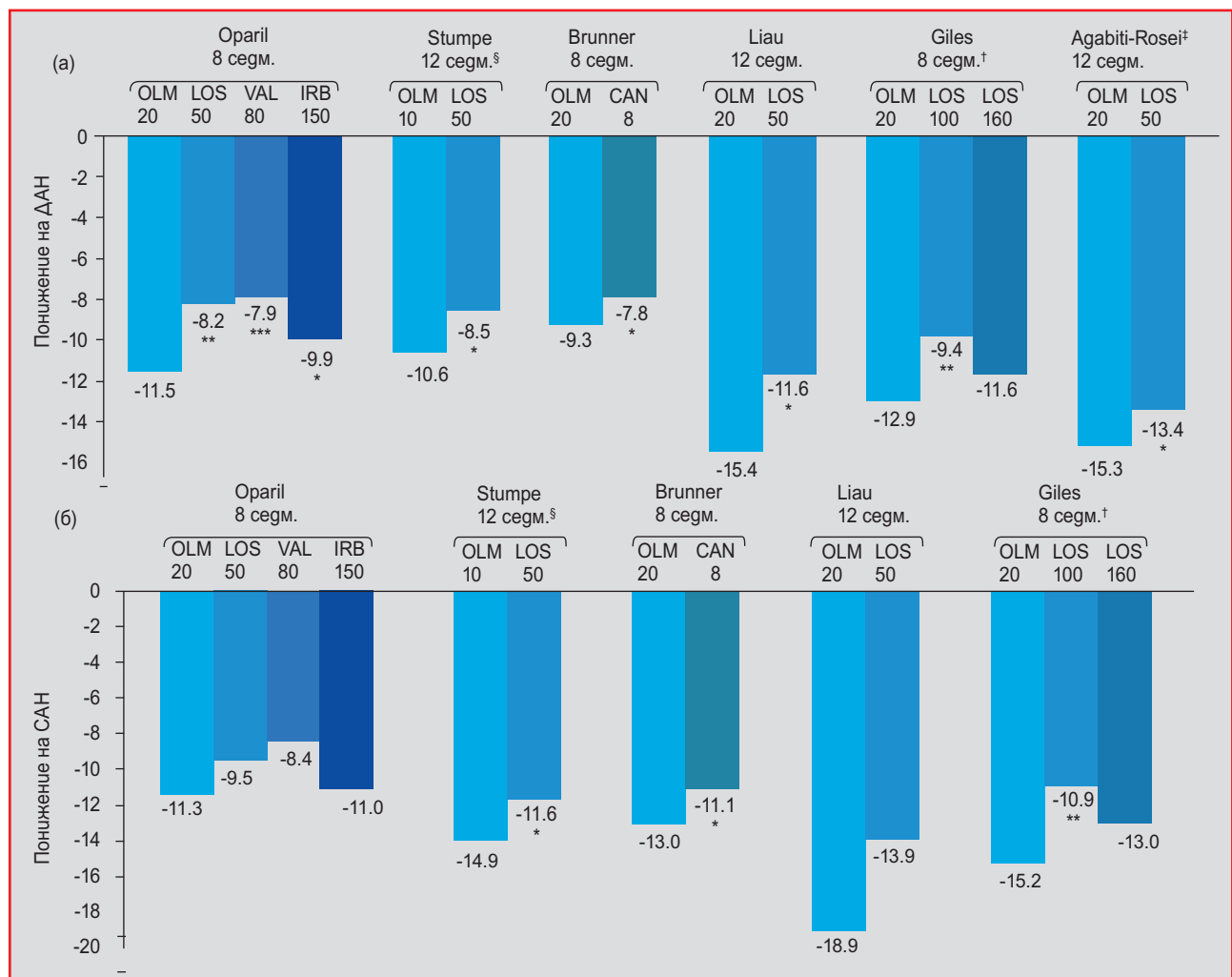
Проведени са няколко сравнителни проучвания, които изследват антихипертензивната ефективност на олмесартан в сравнение с тази на други АРБ. По-голяма част от тези изследвания са осъществени при пациенти с хипертония без значима сърдечно-съдова болест, две – при пациенти с хипертония, и две при леко до умерено бъбречно увреждане²¹ и с диабет тип 2 в ранен стадий²².

В повечето проучвания е използван олмесартан в стандартна доза (20 mg). Едно проучване е започнато с по-ниска доза (10 mg)²³, а в друго дозата е титрирана и е изследвана ефективността на по-високата доза (40 mg)²⁴. Проучванията изследват предимно понижението на диастолното артериално налягане, оценено чрез клинично измерване или чрез амбулаторно проследяване на 24-часовото артериално налягане. Всички те имат паралелно-групов дизайн с встъпителна фаза с плацебо, с изключение на проучването на Накаута et al.²², което използва амбулаторно проследяване на артериалното налягане и кръстосан дизайн и в което всички пациенти получават валсартан 80 mg преди началото на проучваната терапия.

Понижението на диастолното артериално налягане след 8- или 12-седмична терапия е представено за двойно-слепите, сравнителни проучвания на фиг. 2а. Резултатите от проучването, стартиращо с ниска доза олмесартан (10 mg), показват сигнификантно по-изразена редукция на диастолното артериално налягане в сравнение с 12-седмичната терапия с лосартан²³. Олмесартан 20 mg води до сигнификантно по-изразена редукция на диастолното артериално налягане в сравнение с лосартан 50 mg, валсартан 80 mg, ирбесартан 150 mg и кандесартан 8 mg след 8-седмична терапия^{25, 26}. Терапията с олмесартан 20 mg е асоциирана и със сигнификантно по-изразено понижението на

диастолното артериално налягане в сравнение с терапията с лосартан 50 mg с продължителност дванадесет седмици при пациенти с хипертония с/без бъбречно увреждане^{21, 23}.

Резултатите от проучването с титриране на дозата показват, че след 8-седмична терапия с олмесартан 20 mg, последвана от повишение на дозата до 40 mg, се постига сигнификантно по-изразена редукция на диастолното налягане в сравнение с терапията с лосартан в доза 50 mg, титрирана до 100 mg, и в сравнение с валсартан в доза 80 mg, титрирана до 160 mg²⁴. Подобна редукция е наблюдавана и по отношение на систолното артериално налягане (фиг. 2б). Резултатите от тези



Фиг. 2. Промени в: а) диастолното артериално налягане (ДАН); б) систолното артериално налягане (САН) след 8- и 12-седмична терапия с олмесартан и други ангиотензин-рецепторни антагонисти в сравнителни, двойно-слепи проучвания. Дозите са представени в милиграми дневно. Всички стойности на налягането са получени чрез измерване с маншет, с изключение на проучването на Brunner et al.²⁶, където стойностите отразяват дневното амбулаторно налягане: * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$ vs. олмесартан. †Дозите са титрирани от около половината от количеството, представено след първите четири седмици. ‡ Резултатите са получени при пациенти с бъбречно увреждане (съответните данни за САН не са представени). § Дозите са удвоени на четвърта седмица при лицата, които не са постигнали прицелни стойности на налягането^{21, 23–26}. CAN – кандесартан; IRB – ирбесартан; LOS – лосартан; OLM – олмесартан; VAL – валсартан

проучвания показват, че олмесартан в доза 10 mg осигурява сигнификантно по-изразена редукция на систолното артериално налягане от лосартан с начална доза 50 mg след 12-седмична терапия²³. Титрирането на олмесартан до 20 mg и по-късно до 40 mg осигурява по-изразена редукция на систолното артериално налягане в сравнение с лосартан 50 mg, титриран до 100 mg след осем седмици²⁴. Олмесартан 20 mg осигурява сигнификантно по-изразена редукция на систолното артериално налягане в сравнение с кандесартан 8 mg след 8-седмична терапия²⁶. Малко отворено проучване сравни ефективността на стандартната поддържаща доза олмесартан (20 mg) с двойна доза валсартан (160 mg) при пациенти с хипертония (средно изходно артериално налягане 146/91 mmHg)²⁷. Резултатите от това проучване показваха, че по-високата доза валсартан е асоциирана със сигнификантно по-изразена редукция на някои показатели (напр. диастолно налягане на осма седмица – 78.5 mmHg с валсартан, 79.6 mmHg с олмесартан, $p < 0.05$), докато по отношение на гръди показатели не се открива разлика между терапевтичните групи (напр. систолно налягане на осма седмица – 130.7 mmHg с валсартан, 131.4 mmHg с олмесартан).

Постигане на прицелните стойности за артериалното налягане

Постигането на прицелните стойности за артериалното налягане е важен фактор за избора на антихипертензивен медикамент, тъй като артериалното налягане е в силна и позитивна корелация със съдовата и общата смъртност и мета-анализ на данните от 61 проспективни проучвания показва, че това е валидно за ниво на налягането над 115/75 mmHg²⁸. Освен това постигането на прицелните стойности на артериалното налягане има пряко отношение към планирането, проследяването и промяната на терапевтичния режим на пациентите. Според настоящите препоръки артериалното налягане при всички пациенти трябва да е $< 140/90$ mmHg и $< 130/80$ mmHg при пациентите с диабет тип 2 и повишен сърдечно-съдов риск¹. Тъй като контролът на артериалното налягане има важни сърдечно-съдови благоприятни ефекти, от значение е оценката на ефективността на АРБ по отношение на пациентите, които постигат тези цели.

В ретроспективен анализ, използващ данни от мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване²⁵, е изследван делът на пациентите, постигнали прицелните стойности на артериално-

то налягане ($< 140/90$ mmHg) при терапия с олмесартан 20 mg, лосартан 50 mg, валсартан 80 mg или ирбесартан 150 mg за осем седмици. Резултатите от това проучване показваха сигнификантно по-висок процент пациенти, които постигат прицелните стойности на налягането в групата на олмесартан 20 mg ($p < 0.01$) в сравнение с лосартан 50 mg или валсартан 80 mg (32.4% vs. 16.1% и 14.5%). Терапията с олмесартан 20 mg е асоциирана и с предимство спрямо ирбесартан 150 mg (32.4% vs. 25.9%)²⁹. Подобни резултати са наблюдавани и в друго двойно-сляпо, рандомизирано проучване, в което е изследвано постигането на прицелните стойности на налягането като вторичен показател²⁴. В това проучване, споменато накратко по-горе, е използван дизайн на титриране. Данните от него показват сигнификантно по-висок дял пациенти на терапия с олмесартан, постигнали прицелните стойности на артериалното налягане ($< 140/90$ mmHg) към осма седмица – 39.7%, в сравнение с лосартан (19.8%, $p < 0.001$) и валсартан (29.0%, $p < 0.05$)²⁴. Олмесартан има и по-изразен благоприятен ефект от валсартан и лосартан в анализ на данните за 24-часовото амбулаторно налягане в проучване на Opamil et al.¹⁵. В този анализ олмесартан 20 mg е асоцииран със сигнификантно по-висока пропорция на пациентите, постигнали прицелните стойности на артериалното налягане ($< 140/90$ mmHg) – 52.9%, в сравнение с лосартан 50 mg (40.3%, $p < 0.05$), валсартан (35.4%, $p < 0.01$) и ирбесартан 150 mg (47.0%)³⁰.

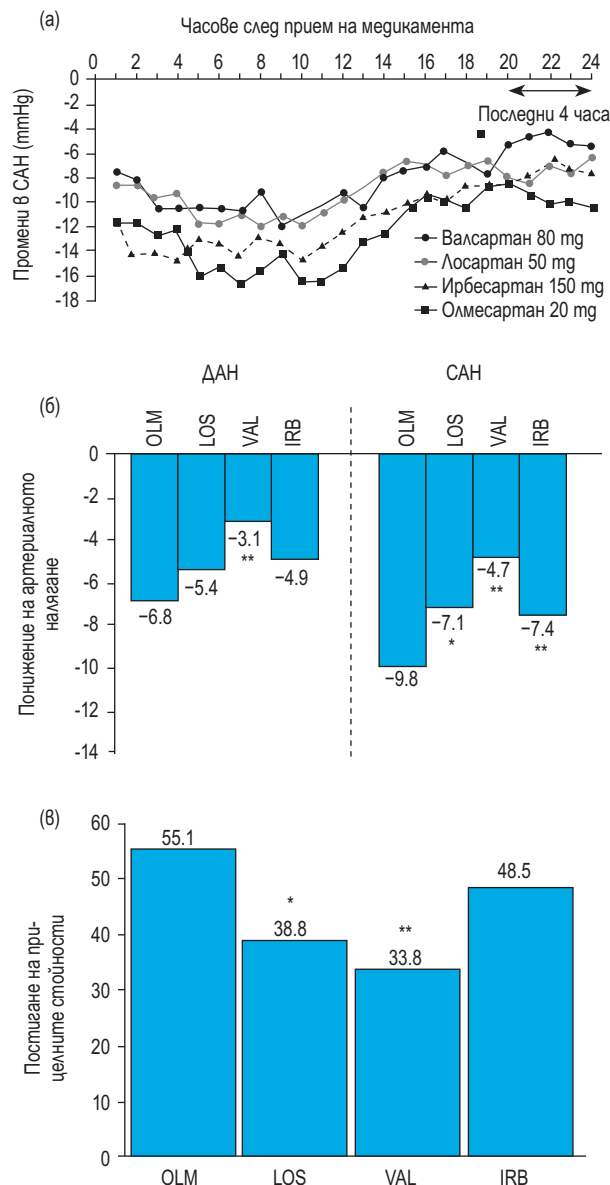
Ретроспективен анализ на процентното отношение на пациентите, постигнали прицелни стойности на налягането, въз основа на резултатите от проучване на Brunner et al.²⁶, използва 24-часовото амбулаторно проследяване на артериалното налягане. Резултатите от това проучване показваха, че терапията с олмесартан 20 mg е асоциирана със сигнификантно по-голям процент пациенти, които постигат прицелните стойности на артериалното налягане, в сравнение с кандесартан 8 mg³¹.

Антихипертензивна активност в 24-часовия период

С цел осигуряване на максимална редукция на сърдечно-съдовия риск с антихипертензивната терапия от голямо значение е 24-часовата антихипертензивна активност на медикамента. Тя е от особено значение при медикаменти като АРБ, които се приемат веднъж дневно, сутрин, тъй като последните четири часа от дозовия период съвпадат с ранния сутрешен пик – повишение на

артериалното налягане, което е част от циркажния цикъл. Сутрешното повишение на артериалното налягане е свързано с повишена честота на сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите инциденти (напр. инсулт) и сърдечната смъртност. Ефективността на АРБ през целия дозов интервал е свързана с фармакокинетичните особености на отделните медикаменти. Настоящите европейски препоръки подчертават, че изборът на антихипертензивен медикамент трябва да бъде съобразен с неговата антихипертензивна активност през последните 24 часа.

Fabia et al.¹⁸ изследват ефектите на различни АРБ през последните четири часа от дозовия период. Те показаха, че изборът и дозата на АРБ повлияват антихипертензивната ефективност на терапията през последните четири часа от дозовия период (фиг. 1b). Разликите между дозите и медикаментите са по-изразени през този период. Резултатите показват, че телмисартан и олмесартан гарантират добра степен на редукция на артериалното налягане през този период и осигуряват добър 24-часов контрол на артериалното налягане. Тези показатели за телмисартан не са изненадващи, тъй като той има продължителен полуживот (около 24 часа)³². Олмесартан обаче осигурява 24-часов контрол на налягането, толкова ефективен, колкото и телмисартан, показаха резултатите от директно сравнително клинично проучване, използващо амбулаторно проследяване на артериалното налягане. Терапията с олмесартан води до сигнификантно по-изразена редукция на систолното налягане (119.5 vs. 124.9 mmHg, $p=0.028$) и на диастолното налягане през нощта (69.6 vs. 72.9 mmHg, $p=0.032$) в сравнение с телмисартан. Олмесартан понижава 24-часовото систолно (129.4 vs. 132.7 mmHg, $p=0.031$) и диастолно налягане (74.6 vs. 77.3 mmHg, $p=0.009$) в по-голяма степен в сравнение с телмисартан, което е свързано със сигнификантно подобрене на нивото на маркерите на възпалението – високочувствителния С-реактивен протеин и интерлевкин 6²². Друго директно сравнително проучване показва, че след 8-седмична терапия с телмисартан се наблюдава по-изразено понижение на 24-часовото налягане ($p<0.05$) и нощното налягане ($p<0.01$) в сравнение с олмесартан, въпреки че е трудно да бъде преценена значимостта на тези резултати, тъй като проучването предостави само резюме, без подробности относно дизайна и характеристиката на пациентите³³. Следователно, въпреки че олмесартан има по-кратък полуживот (около петнадесет часа)³⁴ в сравнение с телмисартан, той има значима мощност и продължителност на действие.



Фиг. 3. 24-часов антихипертензивен ефект на олмесартан 20 mg: а) промяна на систолното артериално налягане (САН) през 24-часовия период, измерена амбулаторно след 8-седмична терапия с олмесартан 20 mg (OLM), лосартан 50 mg (LOS), валсартан 80 mg (VAL) или ирбесартан 150 mg (IRB) по Smith et al.³⁰; б) промени в диастолното и систолното артериално налягане по време на последните четири часа от 24-часовия дозов период³⁰; в) процент пациенти, постигнали прицелните стойности за артериалното налягане (<140/90 mmHg) през последните четири часа от 24-часовия дозов период³⁰; * $p<0.05$, ** $p<0.001$ vs. олмесартан

В директните сравнителни проучвания на олмесартан с лосартан, валсартан и ирбесартан се наблюдава асоциация на олмесартан със значително по-изразена редукция на систолното и диастолното налягане в крайния 4-часов период на дозиране в сравнение с другите медикаменти

(фиг. 3а)³⁰. Тези разлики са асоциирани и със сигнификантно по-изразена редукция на систолното и/или диастолното артериално налягане в крайния 4-часов период при терапия с олмесартан 20 mg в сравнение с лосартан 50 mg, валсартан 80 mg, ирбесартан 150 mg и кандесартан 8 mg (фиг. 3б)^{30, 31}.

Начало на действие

Тъй като хипертонията е асоциирана със сигнификантен сърдечно-съдов риск, от голяма важност е артериалното налягане да бъде нормализирано възможно най-бързо след започване на терапията³⁵. Интересни са резултатите от проучване, което директно сравнява ефективността на олмесартан 20 mg с тази на амлодипин 5 mg⁴⁰. Ретроспективен анализ показва, че след двуседмична терапия понижението на диастолното и систолното артериално налягане при терапия с олмесартан (съответно 10.6 и 12.8 mmHg) е сходно с това при терапия с амлодипин (съответно 10.0 и 11.9 mmHg), въпреки че по-голям брой пациенти са постигнали целевите стойности за артериалното налягане (<140/90 mmHg) в групата на олмесартан (26.7% vs. 19.8%)¹⁶.

Дизайнът на няколко сравнителни проучвания с олмесартан позволи да бъде сравнена скоростта му на действие с тази на групи АРБ. В сравнително проучване на Brunner et al.²⁶ артериалното налягане е проследено амбулаторно на първа и втора седмица след началото на терапията. Резултатите показват, че олмесартан 20 mg е асоцииран със сигнификантно по-изразена редукция на дневното диастолно налягане в сравнение с кандесартан 8 mg след една седмица (съответно 6.7 vs. 5.3 mmHg; $p < 0.01$) и две седмици след началото на терапията (съответно 8.4 vs. 6.0 mmHg; $p < 0.001$). Сигнификантен благоприятен ефект има олмесартан 20 mg и по отношение на редукцията на дневното систолно налягане и на 24-часовото диастолно и систолно налягане в сравнение с кандесартан 8 mg след едноседмична и двуседмична терапия²⁶. В проучване на Orpil et al.²⁵ терапията с олмесартан 20 mg има по-бързо начало на действие спрямо сравняваните АРБ. На втората седмица след началото на терапията в групата на олмесартан 20 mg диастолното налягане е понижено с 10.7 mmHg, в групата на лосартан 50 mg – с 7.6 mmHg, ($p < 0.001$), в групата на валсартан 80 mg – с 9.0 mmHg ($p < 0.05$). Терапията с олмесартан е асоциирана и със сигнификантно по-изразено понижено на систолното артериално налягане след двуседмична терапия (13.0 mmHg) в сравнение с лосартан (8.9 mmHg, $p < 0.01$), валсартан (9.2 mmHg, $p < 0.01$) и ирбесартан (10.8 mmHg,

$p < 0.05$). В проучване, обсъдено по-горе³⁶, анализиращо понижението на артериалното налягане на първа, втора, четвърта и осма седмица след началото на терапията, показва благоприятен ефект на терапията с олмесартан по отношение на началото на действие и в комбинация на олмесартан с HCTZ. Резултатите показваха, че значителна част от пациентите са постигнали целевите стойности на налягането след едноседмична терапия с комбинация „Олмесартан“ 20 mg/HCTZ 12.5 mg – сигнификантно по-изразена редукция на диастолното артериално налягане в края на първата седмица ($p < 0.01$) и на систолното артериално налягане в края на втората седмица ($p < 0.001$) в сравнение с валсартан. Междугруповите разлики са в полза на терапията с олмесартан при всички измервания на систолното налягане и на първа, четвърта и осма седмица за диастолното налягане.

Обсъждане

Няма яснота и по отношение на това кои дози на отделните АРБ са съпоставими³⁷. Представените данни показват разлики в ефективността на олмесартан в сравнение с групи АРБ – лосартан и валсартан, те потвърждават наблюдението на Fabia et al.¹⁸, че антихипертензивният ефект на АРБ зависи и от използваната доза.

Изниква въпросът защо олмесартан притежава толкова висока антихипертензивна активност? Проучванията показваха множество разлики между олмесартан и групи АРБ. В един анализ олмесартан 40 mg осигурява по-изразена редукция на плазмената ренинова активност (маркер на степента на блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, РААС) в сравнение с валсартан в доза до 320 mg и ирбесартан в доза 300 mg. Въпреки че е наблюдавано дозозависимо повишение на степента на редукция на рениновата активност при терапия с олмесартан, такава зависимост не е наблюдавана при валсартан. Тези резултати показват, че сред АРБ, които потискат РААС чрез свързване с рецептора за ангиотензин II тип 1 (AT1) – олмесартан, валсартан и ирбесартан, олмесартан има най-висока степен на удължено свързване с рецептора. Степента на блокадата на РААС, постигната с олмесартан, е представена в двойно-сляпо, рандомизирано, кръстосано проучване, в което доброволци приемат олмесартан (20, 40 или 80 mg), ACE-инхибитора лизиноприл 20 mg или комбинирана терапия с олмесартан (20 до 40 mg) и лизиноприл 20 mg³⁸. Резултатите от това проучване показваха, че степента на 24-часовата блокада на отговора на систолното артериално налягане към

екзогенно въведения ангиотензин е по-изразена при най-високата доза олмесартан и сходна с дозата 40 mg в рамките на комбинираната терапия (76% vs. 83%, $p=0.3$). Тези данни допълнително потвърждават дозозависимата инхибиция на РААС и показват, че във висока доза олмесартан води до почти пълна 24-часова блокада на отговора на артериалното налягане към екзогенен ангиотензин³⁸. Тези резултати за олмесартан се различават от резултатите от същите изследователски групи за лосартан и телмисартан. Резултатите от проучвания с подобен дизайн показаха, че нито един медикамент не осигурява 24-часова блокада на РААС дори в много високи дози (54% инхибиция с лосартан 200 mg, 57% инхибиция с телмисартан 160 mg)³⁹. Едно проучване изследва свързващия афинитет на AT1 рецептора за олмесартан и телмисартан⁴⁰. Въпреки че и двата медикамента се свързват силно с AT1 рецептора, олмесартан има по-висок афинитет към рецептора, с дисоциационен полуживот 72 минути в сравнение с 29 минути за телмисартан. Тази разлика е свързана със структурни различия в молекулите на олмесартан и телмисартан⁴⁰. Взаимодействието между олмесартан и AT1 рецептора също е изследвано с помощта на молекулни тестове. Резултатите от едно проучване показаха, че силата на взаимодействието между олмесартан и AT1 рецептора се определя не само

от бифенилтетразоловата група (налична и при други АРБ), но и от позицията на хидроксилната и карбоксилната група в молекулата на олмесартан, каквито останалите АРБ не притежават⁴¹.

Трябва да се отбележи, че въпреки че монотерапията с олмесартан осигурява ефективен контрол на артериалното налягане, тя не е достатъчна за постигане на прицелните стойности на налягането. В комбинация с други медикаменти обаче, като HCTZ и амлодипин, олмесартан има повишена антихипертензивна ефективност^{36,42}. Може да се заключи, че при терапия с ефективни и добре поносими АРБ преобладаващата част от пациентите могат да постигнат прицелните стойности за артериалното налягане. Тези резултати показват, че разполагаме с ефективни инструменти за лечение на хипертонията и че контролът на хипертонията е постижим.

Директни сравнителни проучвания показаха, че олмесартан мегоксомил осигурява най-висока степен на антихипертензивна ефективност в сравнение с други АРБ при съпоставими дози. Тези наблюдения имат голяма значимост за клиничната практика, имайки предвид трудното постигане на контрол на артериалното налягане при голяма част от пациентите и високата честота на сърдечно-съдовите усложнения, асоциирани с хипертонията.

Книгопис

1. Mancia, G., G. De Backer, A. Dominiczak *et al.* 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). – *J Hypertens*, 2007, № 25, 1105–1187.
2. Georgiev, B., N. Gotcheva, A. Miladinov, V. Baytcheva, D. Gotchev. ACE Inhibitors are Still Most Preferred Drugs for Cardiovascular Treatment in the GP Practice. – *J Hypertension*, 2007, № 25 (Suppl 2), p. 383.
3. Georgiev, B., N. Gotcheva, D. Gotchev. PP.15.399. Drug preference and drug prescription for the treatment of primary hypertension. – *J Hypertension*, June 2011, № 29 (e-Suppliment A), 272–273.
4. Law, M. R., N. J. Wald, J. K. Morris *et al.* Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. – *BMJ*, 2003, № 326, p. 1427.
5. Yusuf, S., K. K. Teo, J. Pogue *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. – *N Engl J Med*, 2008, № 358, 1547–1559.
6. Teo, K., S. Yusuf, P. Sleight *et al.* Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. – *Am Heart J*, 2004, № 148 (1), 52–61.
7. Elliott, W. J., C. A. Plauschinat, G. H. Skrepnek *et al.* Persistence, adherence, and risk of discontinuation associated with commonly prescribed antihypertensive drug monotherapies. – *J Am Board Fam Med*, 2007, № 20 (1), 72–80.
8. Gotcheva, N., B. Georgiev, I. Tomov, N. Penkov: Choice of drug combination for optimal blood pressure control in essential hypertension. – *J Hypertension*, 2004, № 22 (Suppl 1), p. 55.
9. Georgiev, B., N. Gotcheva, V. Baytcheva, V. Christov, Z. Kamenov: Cardiologists' Choice of Drug Combination for Treatment of Hypertension. – *J Hypertension*, December 2006, № 24 (Suppl 6), p. 260.
10. Brenner, B. M., M. E. Cooper, D. de Zeeuw *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. – *N Engl J Med*, 2001, № 345, 861–869.
11. Parving, H. H., H. Lehnert, J. Brochner-Mortensen *et al.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. – *N Engl J Med*, 2001, № 345, 870–878.
12. Dahlof, B., R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. – *Lancet*, 2002, № 359, 995–1003.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.