

# Фиксираната комбинация от олмесартан медоксомил и амлодипин – адитивен антихипертензивен ефект

Доц. Борислав Георгиев<sup>1</sup>, проф. Георги Момеков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национална кардиологична болница

<sup>2</sup>Фармацевтичен факултет, Медицински университет, София

## Резюме

Налице е фиксирана комбинация от ангиотензин-рецепторния блокер олмесартан медоксомил и калциевия антагонист амлодипин. В настоящата статия се представят фармакодинамичните, фармакокинетичните характеристики на фиксираната комбинация, както и данните за поносимостта на медикамента.

**Ключови думи:** олмесартан, амлодипин, фармакодинамика, фармакокинетика, поносимост

## The Fixed Dose Combination Of Olmesartan Medoxomil And Amlodipine – Additive Antihypertensive Efficacy

Borislav Georgiev<sup>1</sup>, Georgi Momekov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Heart Hospital

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

## Abstract

Olmesartan/Amlodipine is a fixed-dose combination of angiotensin receptor blocker olmesartan medoxomil and calcium channel blocker amlodipine. In this article we are analysing the pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of olmesartan/amlodipine and the data for its tolerance.

**Key words:** olmesartan, amlodipine, pharmacodynamics, pharmacokinetics, tolerance

Теспадан е фиксирана комбинация от олмесартан медоксомил и амлодипин – два високоефективни антихипертензивни медикамента. Препоръчва се титриране на дозата с отделните медикаменти преди преминаване към еквивалентната комбинация с фиксирани дози. Характеристиките на фиксираната комбинация олмесартан медоксомил/амлодипин са представени на табл. 1. В сравнение с монотерапията с амлодипин, над 70% от пациентите на терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин (при някои от които се е наложило коригиране на дозите) са постигнали прицелните стойности на артериалното налягане. Терапията с олмесартан медоксомил/амлодипин е добре поносима в клинични проучвания. Периферният оток е със значимо по-ниска честота при пациентите на терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/10 mg дневно в сравнение с монотерапията с амлодипин 10 mg дневно.

## Фармакодинамичен профил

Комбинираното приложение на ангиотензин-рецепторния блокер (АРБ) и калциев антагонист има по-висок антихипертензивен ефект в сравнение с всеки от медикаментите поотделно, тъй като

повлиява различни механизми за контрол на артериалното налягане. Приложението на различни антихипертензивни медикаменти може да редуцира или да предотврати компенсаторната активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)<sup>1</sup>. Тъй като няма налични проучвания, изследващи фармакодинамиката на комбинацията олмесартан медоксомил/амлодипин, фармакодинамичният профил на комбинацията ще бъде ограничен до представяне на доказаните механизми на действие на олмесартан медоксомил и амлодипин<sup>2, 3</sup> и на резултатите от нови проучвания върху ефектите на олмесартан медоксомил и амлодипин върху инсулиновата чувствителност и възпалителните маркери<sup>4</sup>.

Олмесартан медоксомил е премедикамент на олмесартан – непептиден АРБ с висока селективност към АТ1-рецепторите, с които се свързва здраво и действа като непреодолим (insurmountable) антагонист<sup>5, 6</sup>. Олмесартан не се свързва с АТ2-рецептора<sup>5</sup>. Активацията на АТ1-рецепторите от ангиотензин II (основният вазоактивен пептид на РААС) води до артериоларна вазоконстрикция, повишаване на симпатиковата нервна активност, повишена водна и солева задръжка и алдостеронова секреция<sup>5</sup>. Алдосте-

<b>Индикации</b>
Есенциална хипертония, която не може да бъде контролирана с монотерапия с олмесартан медоксомил или амлодипин
<b>Механизъм на действие</b>
Комбинирани ефекти на ангиотензин II-рецепторния антагонист олмесартан и дихидропиридиновия калциев антагонист амлодипин
<b>Дозирание и приложение</b>
Препоръчителна начална доза – една таблетка олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg или 40 mg/10 mg (стартиране на дозата в монотерапия)
Дневна доза в случай на неадекватен отговор към терапията – препоръчва се титриране на дозата (от 20 mg/5 mg до 40 mg/5 mg или от 40 mg/5 mg до 40 mg/10 mg)
<b>Фармакокинетичен профил на отделните медикаменти при здрави възрастни хора след прием на единична доза олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg или 40 mg/10 mg</b>
Време до постигане на пикова плазмена концентрация – олмесартан 1.5–2 h; амлодипин 6–8 h
Плазмен полуживот на елиминиране – олмесартан 10–15 h; амлодипин 35–50 h
<b>Най-чести странични ефекти, свързани с терапията</b>
Главоболие, замаяност, периферен оток

Табл. 1. Характеристики на олмесартан медоксомил/амлодипин (Tespadan®)

ронът също води до задръжка на вода и соли и повишава кръвния обем. Олмесартан редуцира артериалното налягане чрез блокиране на вазоконстрикторния и алдостерон-продуциращия ефект на ангиотензин II<sup>5</sup>.

АРБ, действащи като непреодолими антагонисти (например олмесартан, телмисартан), се свързват здраво с рецептора, включително с алостерични центрове, при което се променя конформацията на AT1-рецептора, както и повърхностната им експресия. В резултат от тези неконкурентни взаимодействия ангиотензин II, дори в нарастващи концентрации, не може да преодолее напълно рецепторната блокада. За разлика от олмесартан медоксомил някои АРБ, в т.ч. лосартан и ирбесартан, взаимодействат като конкурентни антагонисти, което означава, че при компенсаторно повишаване на нивата на ангиотензин II, което може да се очаква при продължително лечение с АРБ, е възможно преодоляване на рецепторната блокада и възникване на толеранс<sup>6</sup>.

В последните години се натрупаха данни относно способността на някои АРБ да действат като инвертни агонисти<sup>5, 6</sup>. Подобно на много G-протеин-куплирани рецептори (GPCR), AT1-рецепторите се характеризират с конститутивна базална активност при отсъствие на стимулиране с лиганд. С други думи, дори без свързване с ангиотензин II част от AT1-рецепторите са автономно активирани, което е свързано с регулацията на функциите на тъканите, експресиращи тези рецептори, в т.ч. модулирането на периферното съдово съпротивление и ремоделирането на сърцето и съдовете. Конвенционалните антагонисти, като лосартан, единствено антагонизират лиганд-медираните ефекти на AT1-рецепторите, докато т.нар. инвертни агонисти са способни да потискат автономната активация на рецепторите и съответно да повлияват РААС-ефектите без директното участие на ангиотензин II<sup>6</sup>.

Проучвания при животни и хора показваха, че ефектите на олмесартан медоксомил върху арте-

риалното налягане се съпровождат с ефекти върху РААС<sup>5</sup>. При животински модели и при хора с диабет с/без метаболитен синдром олмесартан медоксомил има протективен ефект върху прицелните органи, които са засегнати от патологичните промени, свързани с хипертонията<sup>5</sup>. Този ефект в известна степен е независим от антихипертензивния ефект на медикамента.

При пациенти с хипертония олмесартан медоксомил води до постепенна и дозозависима редукция на артериалното налягане без хипотония на първата доза, тахикардия при продължително лечение и рибунд-хипертония при внезапно прекъсване на терапията<sup>7</sup>. Въпреки това е необходимо специално внимание при започване на терапия с олмесартан медоксомил при пациенти с повишен риск за постурална хипотония, включително възрастни пациенти и пациенти с хиповолемия или хипонатриемия<sup>7</sup>.

Олмесартан медоксомил в еднократна дневна доза има еквивалентен антихипертензивен ефект на същата доза, приета в два отделни приема<sup>7</sup>.

Амлодипин е дихидропиридинов калциев антагонист, който понижава постъпването на калциев иони от екстрацелуларното пространство в кардиомиоцитите и съдовете гладкомускулни клетки чрез блокиране на L-тип калциевите каналчета<sup>2</sup>. Амлодипин има по-изразен ефект върху постъпването на калциевите иони в гладката мускулатура на артериите и артериолите в сравнение с кардиомиоцитите и не оказва ефект върху серумните калциев нива<sup>2</sup>. Релаксацията на артериалната гладка мускулатура води до дилатация на артериите и артериолите<sup>2</sup>. Продължителният перорален прием на амлодипин има незначителен ефект върху сърдечната честота, проводимостта в миокарда, плазмените нива на липидите, инсулиновата чувствителност, плазменото глюкозно ниво, плазменото ниво на инсулина и катехоламините, плазмената ренинова активност и алдостероновата концентрация<sup>2, 7, 8</sup>.

За разлика от дихидропиридиновите калциеви антагонисти с кратко действие, амлодипин има постепенно настъпващ и персистиращ антихипертензивен ефект в 24-часовия период при пациенти с лека до умерена хипертония<sup>2</sup>. Амлодипин не предизвиква дозозависима хипотония, постурална хипотония, тахифилаксия, които се наблюдават при дългосрочната терапия, нито рибанг-хипертония при внезапно прекратяване на терапията, при което се запазват циркадните характеристики на артериалното налягане<sup>2</sup>.

Както и другите калциеви антагонисти, амлодипин води до слабо повишение на сърдечния индекс при физическо натоварване и покой при пациенти с нормална левокамерна функция<sup>8</sup>. При пациенти със сърдечна недостатъчност терапията с амлодипин не е асоциирана с клинично влошаване, повишена заболеваемост или смъртност<sup>7</sup>. Амлодипин повишава бъбречния кръвоток, понижава бъбречната съдова резистентност и повишава степента на гломерулна филтрация, без да повлиява протеинурията<sup>2, 7</sup>.

При пациенти с хипертония и метаболитен синдром без диабет терапията с олмесартан медоксомил 20–40 mg дневно + амлодипин 5–10 mg дневно за 24 седмици е свързана със сигнификантна редукция на изходното плазмено ниво на инсулина на гладно и индекса на инсулиновата резистентност (съответно с 14% и 16%;  $p < 0.01$  спрямо началото) и 14% повишение на плазменото ниво на адипонектин ( $p < 0.01$  спрямо изходната стойност), докато 24-седмичната терапия с олмесартан медоксомил 20–40 mg дневно + хидрохлоротиазид 12.5–25 mg не оказва сигнификантен ефект върху тези параметри<sup>4</sup>.

Терапията с олмесартан медоксомил/амлодипин е асоциирана със сигнификантна ( $p < 0.05$ ) редукция на седем маркера на възпалението, проследени в проучването, докато терапията с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид е свързана със значимо понижение само на един маркер ( $p < 0.05$ )<sup>4</sup>. Проучването OLAS (Olmесartan/Amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in metabolic Syndrome)<sup>9</sup> изследва ефекта на комбинираната терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин и олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид върху възпалителни маркери като TNF- $\alpha$ , CRP, IL-1 $\beta$ , -6 and -8, ICAM-1 и VCAM-1 и върху метаболитни параметри като инсулинова чувствителност и адипонектин, както и новопоявил се диабет като вторична цел при болните с метаболитен синдром. Само комбинацията олмесартан медоксомил/амлодипин намалява индекса на инсулинова резистентност (24%,  $P < 0.01$ ), повишава плазмения адипонектин (16%,  $P < 0.05$ ) и значимо понижава всички маркери на възпалението без CRP, който намалява еднакво във всички групи. Рискът от новопоявил се диабет е значимо по-нисък в групата

с олмесартан медоксомил/амлодипин ( $P = 0.02$ ). Двете базирани на олмесартан терапии са ефективни, но комбинацията с амлодипин е с по-добри метаболитни и противовъзпалителни ефекти от комбинацията с хидрохлоротиазид.

## Фармакокинетичен профил

Тук ще бъдат представени фармакокинетичните характеристики на олмесартан медоксомил и амлодипин<sup>2, 5, 7</sup>, както и фармакокинетичните данни за олмесартан медоксомил/амлодипин във фиксирани дози за перорален прием при здрави доброволци<sup>10</sup> и данните от фармакокинетичното проучване COACH (Combination of Olmesartan medoxomil and Amlodipine Besylate in Controlling High Blood Pressure), включващо здрави доброволци и пациенти с хипертония<sup>11</sup>.

Олмесартан медоксомил е премедикамент, който в гастроинтестиналния тракт под действието на естерази се превръща в активния метаболит олмесартан, който не се метаболизира повече<sup>5, 7</sup>. Той се абсорбира бързо в гастроинтестиналния тракт и достига максимална концентрация ( $T_{max}$ ) за около 2 часа<sup>7</sup>. Приетият през устата олмесартан медоксомил има абсолютна бионаличност 25.6% и 99.7% от абсорбираното количество се свързва с плазмените протеини<sup>7</sup>. След венозно приложение средният обем на разпределение е нисък – 16–29 L<sup>7</sup>.

Стабилната плазмена концентрация на олмесартан се постига след първите няколко дози без последващо натрупване при приложение в следващите 14 дни<sup>7</sup>. Олмесартан се елиминира бързо от тялото, като плазменият му полуживот на елиминиране е около 10–15 часа. Елиминирането става основно чрез чернодробно-жлъчна екскреция, а 10–16% от медикамента се изхвърля чрез урината. Тъй като олмесартан се екскретира основно чрез жлъчката, приложението на олмесартан медоксомил/амлодипин е противопоказано при пациенти с жлъчна обструкция<sup>7</sup>.

Амлодипин се абсорбира бавно в гастроинтестиналния тракт, с  $T_{max}$  6–12 часа след перорално приложение на терапевтичната доза<sup>7</sup>. Бионаличността му е 64–80%, а свързването му с плазмените протеини – около 98%, с обем на разпределение около 20 L/kg. След повторно приложение времето за постигане на стабилна концентрация на амлодипин е 7–8 дни<sup>7</sup>. Амлодипин се метаболизира в черния дроб, където се превръща в неактивни метаболити<sup>2</sup>, които бавно се елиминират от тялото, с плазмен полуживот 35–50 часа<sup>7</sup>. Екскретирането става основно с урината<sup>7</sup>.

## Комбинирана терапия

Комбинираната терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин във фиксирани дози, приемана перорално, осигурява биеквивалентност в сравнение със съответните дози на олмесартан медоксомил и

амлодипин, приети поотделно<sup>10</sup>. При приложение на комбинацията в доза 40 mg/10 mg пиковата плазмена концентрация на олмесартан и амлодипин е съответно 833.3 и 7.6 ng/mL, а областта под кривата плазмена концентрация/време за дозовия интервал е съответно 5374.2 и 424.8 ng·h/mL след приложение на единична доза<sup>10</sup>. Съответните стойности след приложение на олмесартан медоксомил 40 mg и амлодипин 10 mg са 810.3 и 7.4 ng/mL и 5418.6 и 410.9 ng·h/mL<sup>10</sup>.

Общата системна експозиция на олмесартан и амлодипин след приложение на олмесартан медоксомил/амлодипин е пропорционална на дозата в обхвата 10 mg/5 mg до 40 mg/10 mg<sup>10</sup>. След приложение на олмесартан медоксомил/амлодипин  $T_{max}$  е 1.5–2 часа за олмесартан и 6–8 часа за амлодипин<sup>7</sup>.

Олмесартан медоксомил/амлодипин може да се приема с или без храна. Не е установена разлика в бионаличността на олмесартан и амлодипин при прием на олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/10 mg от здрави лица (n=27) на гладно в сравнение с прием на храна с високо съдържание на мазнини<sup>10</sup>.

Не са установени фармакокинетични взаимодействия между олмесартан и амлодипин при приложение на олмесартан медоксомил и амлодипин в комбинация с фиксирани дози или в отделни таблетки<sup>9</sup> и клирънсът на медикаментите не е засегнат<sup>11</sup>.

Въпреки че ажустирание на дозата на олмесартан медоксомил/амлодипин не се налага при възрастни пациенти, необходимо е повишено внимание при необходимост от повишаване на дозата при възрастни пациенти. Проучване показва, че системната експозиция на олмесартан и амлодипин е повишена при пациенти над 65-годишна възраст в сравнение с по-млада хора<sup>7</sup>.

Олмесартан медоксомил/амлодипин не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане, а при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане е необходимо ажустирание на дозата, тъй като системната експозиция на олмесартан е повишена при тези пациенти. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане системната експозиция на олмесартан и амлодипин е повишена в сравнение със здрави хора. Приложението на олмесартан медоксомил/амлодипин е противопоказано при пациенти с тежко чернодробно увреждане<sup>7</sup>.

Не са установени клинично значими фармакокинетични медикаментозни взаимодействия при съвместно приложение на олмесартан медоксомил или амлодипин с други медикаменти, често използвани за терапия на хипертонията<sup>5, 7</sup>.

Олмесартан медоксомил не се метаболизира от цитохром P450 (CYP) и са малко вероятни медикаментозни взаимодействия с медикаменти, мета-

болизирано от тези ензими<sup>7</sup>. Амлодипин обаче се метаболизира от CYP и съществува възможност за медикаментозни взаимодействия при едновременно приложение на амлодипин с инхибитори (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир) и индуктори на CYP3A4 (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон, рифампицин, Nurtecim perforatum). Следователно необходимо е повишено внимание при съвместно приложение на тези медикаменти с олмесартан медоксомил/амлодипин<sup>7</sup>.

Олмесартан медоксомил/амлодипин не трябва да се използва едновременно с литиеви и калиеви добавки и други медикаменти, повлияващи калиевите нива, тъй като съществува потенциал за клинично значими фармакокинетични взаимодействия (обратимо повишение на серумната концентрация на литий и неговата токсичност, повишение на серумната концентрация на калия) при едновременно приложение на APB с тези вещества<sup>7</sup>. Повишено внимание е необходимо и при комбинирането на APB с нестероидни противовъзпалителни медикаменти, което може да доведе до отслабване на антихипертензивния ефект<sup>7</sup>.

### Поносимост

Данните за поносимостта на комбинираната формула олмесартан медоксомил/амлодипин са получени от рандомизирани двойно-слепи проучвания.

По време на 8-седмичната двойно-сляпа терапевтична фаза на проучването SOACH комбинираната терапия олмесартан медоксомил/амлодипин е добре поносима и преобладаващата част от докладваните странични ефекти са леки<sup>12</sup>. 27% от пациентите от всички терапевтични групи съобщават за поне един страничен ефект. Най-честите странични ефекти с честота >3% (с изключение на периферния едем) са главоболие (6.7%), замаяност (3.9%) и умора (3.2%). 3.8% от пациентите прекратяват терапията поради странични ефекти, за които се смята, че са свързани с терапията<sup>12</sup>.

Единственият сериозен страничен ефект, свързан с терапията – нефатален мозъчно-съдов инцидент, е съобщен при пациент с недобре контролирана хипертония на терапия с олмесартан медоксомил 20 mg дневно. Малко пациенти (0.5%) от всички терапевтични групи по време на двойно-сляпата терапевтична фаза са развили хипотония (двама пациенти са прекратили участието си в проучването поради умерена или тежка хипотония и за тях няма налични записи за средната промяна в параметрите на лабораторните тестове<sup>12</sup>).

Не са наблюдавани нежелани ефекти, асоциирани с дългосрочната терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин, освен тези, характерни за отделните компоненти на комбинацията<sup>13</sup>. 1684 пациенти от



проучването СОАСН са продължили участието си в последваща отворена 44-седмична фаза на проучването, в която получават олмесартан медоксомил/амлодипин в доза 40 mg/5 mg или 40 mg/10 mg (с или без хидрохлоротиазид 12.5 или 25 mg дневно при необходимост). В тази фаза профилът на страничните ефекти е подобен на наблюдавания в двойно-сляпата фаза на проучването; само 2.2% от пациентите са развили хипотония<sup>13</sup>.

Страничните ефекти, свързани с медикаментите, са относително редки по време на двойно-сляпата терапевтична фаза на проучванията, сравняващи комбинираната терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин със съответните монотерапевтични режими<sup>14, 15</sup>, и в сравнение с фазата на титриране на сравнителните проучвания с монотерапия с амлодипин<sup>14</sup>. Честотата на страничните ефекти, свързани с терапията с олмесартан медоксомил/амлодипин, е 5.3–7.7% в сравнение със 7.4% за амлодипин и 8.9% за олмесартан медоксомил в монотерапия<sup>14, 15</sup>.

В сравнителното проучване с амлодипин честотата на страничните ефекти (с изключение на периферния оток), свързани с терапията с олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg или 40 mg/5 mg в сравнение с терапията с плацебо/амлодипин 5 mg по време на началната 8-седмична фаза на рандомизация, е както следва: главоболие – 0–2.1% vs 0.5%, замаяност – 1.1–2.1% vs 0%, хипотония – 1.1% vs 0%, световъртеж – 0–0.5% vs 1.1%<sup>14</sup>. В сравнителното проучване на олмесартан медоксомил най-честите странични ефекти в рандомизационната фаза с олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg и олмесартан медоксомил 20 mg са главоболие (3.3% vs 1.7%), хиперкалиемия (1.1% в двете групи) и замаяване (0.5% vs 1.1%)<sup>15</sup>.

Малко са пациентите на комбинирана терапия или монотерапия във всички проучвания, които са прекратили участието си в двойно-сляпата терапевтична фаза поради странични ефекти (0.5–2.7%)<sup>14, 15</sup>.

Един пациент на терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/5 mg е починал поради мозъчен кръвоизлив по време на фазата на титриране в сравнителното проучване с амлодипин, но този инцидент не се смята за свързан с терапията<sup>14</sup>. По време на отворената и двойно-сляпата фаза на сравнителните проучвания не са наблюдавани сериозни странични ефекти, свързани с терапията<sup>14, 15</sup>.

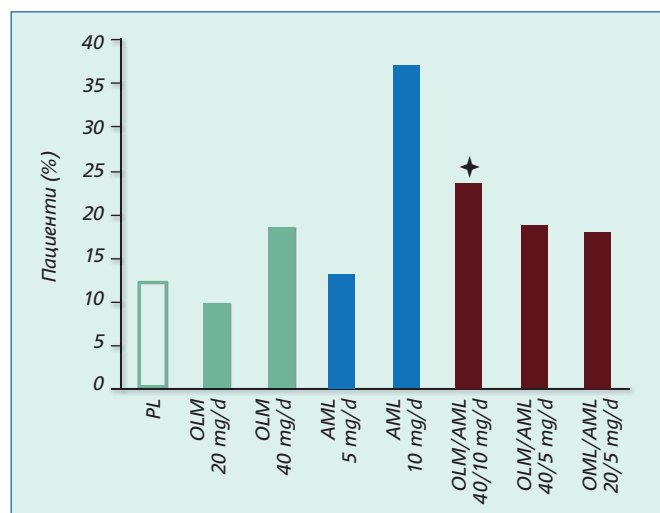
### Периферен оток

Периферният оток, несвързан със застойна сърдечна недостатъчност, е добре познат страничен ефект на терапията с калциеви антагонисти<sup>3</sup>. Развитието му се дължи на индуцираната от калциевите антагонисти артериоларна вазодилатация,

която води до повишение на капилярното налягане, което не може да бъде компенсирано при отсъствие на венозна дилатация<sup>3</sup>. Добавката на медикаменти, които предизвикват венозна дилатация, като ACE-инхибитори и АРБ, компенсират повишения капилярен кръвоток и налягане и редуцират периферния оток<sup>3</sup>. В проучването СОАСН пациентите са изследвани и по отношение на редуцията на отока в резултат от добавката на олмесартан медоксомил към амлодипин<sup>12</sup>. Отокът е оценен с помощта на 5-степенна скала за оценка на тежестта на отока при всички контролни прегледи на пациентите<sup>12</sup>. В сравнителните проучвания на комбинираната терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин със съответните монотерапевтични режими отокът не е изследван отделно от останалите странични ефекти<sup>14, 15</sup>.

Периферният оток е често наблюдаван страничен ефект в проучването СОАСН<sup>12</sup>. В началото на проучването 13.6% от пациентите в това проучване са съобщили за периферен оток, в повечето случаи – лек (11.1%).

Честотата на периферния оток по време на 8-седмичната рандомизационна фаза при пациентите на терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин, монотерапия с амлодипин или олмесартан медоксомил в еквивалентни дози или плацебо е представена на фиг. 1. Периферен оток, асоцииран с терапията, е наблюдаван при 19.8% от пациентите по време на проучването и при 12.3% от участниците, приемали плацебо. Честотата на периферния оток е по-висока в групата на терапия с амлодипин 10 mg дневно в сравнение с комбинираната терапия с еквивалентна доза на амлодипин (фиг. 1)<sup>12</sup>.



Фиг. 1. Периферен оток при пациенти с лека до тежка хипертония на терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин (OLM/AML)<sup>12</sup>. Процентно разпределение на пациентите с периферен оток по време на 8-седмичната рандомизационна фаза на проучването СОАСН при терапия с OLM/AML 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg и 40 mg/10 mg, монотерапия с OLM и AML и плацебо (PL). \* $p=0.0011$  vs AML 10 mg

Повечето случаи на периферен оток по време на проучването са с лека до умерена тежест; тежък оток е настъпил при 0.3% от всички пациенти, при 1.2% от пациентите на терапия с амлодипин 10 mg и при 0.6% от пациентите на терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/10 mg<sup>12</sup>.

Случаи на периферен оток са съобщени и в сравнителните проучвания на комбинацията олмесартан медоксомил/амлодипин със съответните монотерапевтични режими, но с по-ниска честота в сравнение с проучването COACH<sup>14, 15</sup>. Честотата на периферния оток е 0.5% и 1.1% при терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg и 40 mg/5 mg, 2.1% за терапия с амлодипин 5 mg<sup>14</sup> и 1.1% и 0.6% съответно за олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg и олмесартан медоксомил 20 mg<sup>16</sup>.

### Дозирание и приложение

В европейските страни, в които олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg е одобрен за употреба, комбинираната формула може да се прилага при пациенти, при които артериалното налягане не може да се контролира адекватно чрез терапия с олмесартан медоксомил 20 mg или амлодипин 5 mg. При пациенти, при които артериалното налягане не може да се контролира с олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg дневно, дозата трябва да бъде повишена до 40 mg/5 mg, а при пациенти, при които терапията с олмесартан медоксомил/амлодипин 40 mg/5 mg е неефективна, дозата може да бъде повишена до 40 mg/10 mg<sup>7</sup>.

Постепенното титриране на дозата на индивидуалните монокомпоненти се препоръчва преди преминаването към комбинацията във фиксирана доза<sup>7</sup>. Пациентите могат да преминат от комбинирана терапия в отделни таблетки олмесартан медоксомил и амлодипин към олмесартан медоксомил/амлодипин в една таблетка в еквивалентни дози на отделните медикаменти<sup>7</sup>.

Обикновено не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години, но е необходимо проследяване на пациентите при използване на максималната доза на олмесартан 40 mg<sup>7</sup>. Няма данни за клиничната употреба на олмесартан медоксомил в доза над 20 mg дневно при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 20–60 mL/min)<sup>7</sup>. Следователно дозата на олмесартан медоксомил не трябва да бъде надвишавана при тези пациенти. Комбинацията олмесартан медоксомил/амлодипин не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <20 mL/min)<sup>7</sup>.

Повишено внимание е необходимо при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане; максимал-

ната доза на олмесартан медоксомил в комбинирана терапия при тези пациенти е 20 mg<sup>7</sup>. Олмесартан медоксомил/амлодипин е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност или жлъчна обструкция<sup>7</sup>.

Комбинацията олмесартан медоксомил/амлодипин е противопоказана и при пациенти с кардиогенен шок, нестабилна ангина пекторис и остър миокарден инфаркт поради ефектите на амлодипин<sup>7</sup>. Както и другите медукаменти, повлияващи РААС, олмесартан медоксомил (а следователно и олмесартан медоксомил/амлодипин) е противопоказан за употреба през втория и третия триместър на бременността и трябва да бъде използван с повишено внимание през първия триместър поради риск за развиващия се фетус<sup>7</sup>.

Необходимо е запознаването с информацията за медукамента от неговата кратка характеристика за уточняване на показанията, противопоказанията, медукаментозните взаимодействия и използването при специални групи пациенти.

### Статията се издава с подкрепата на Berlin-Chemie Menarini

#### Литература

1. Bakris GL. Combined therapy with a calcium channel blocker and an angiotensin II type 1 receptor blocker. *J Clin Hypertens*. 2008 Jan;10 Suppl. 1:27-32.
2. Haria M, Wagstaff AJ. Amlodipine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardio-vascular disease. *Drugs*. 1995;50(3):560-86.
3. Epstein B J, Vogel K, Palmer BF. Dihydropyridine calcium channel antagonists in the management of hypertension. *Drugs*. 2007;67(9):1309-27.
4. Martinez-Martin FJ, Macias-Batista A, Rodriguez-Rosas H, et al. Treatment with a combination of olmesartan plus amlodipine vs. olmesartan plus hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome increases insulin sensitivity and adiponectin and reduces inflammation markers [abstract no. PS23/TUE/02]. *J Hypertension*. 2008;26 Suppl. 1:331.
5. Scott LJ, McCormack PL. Olmesartan medoxomil: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs*. 2008;68(9):1239-72.
6. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan. AT<sub>1</sub> receptor interactions: *In vitro* evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol*. 2009; 302:237-243.
7. Daiichi Sankyo, Netherlands. Sevika<sup>®</sup>: summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://www.art.senapotheker.nl/geneesmiddel/sevika> [Accessed 2009 Mar 23]
8. Daiichi Sankyo Inc. Azor<sup>™</sup> (amlodipine and olmesartan medoxomil): prescribing information [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/0221001bl.pdf> [Accessed 2008 Dec 3]
9. Martinez-Martin FJ, Rodriguez-Rosas H, Peiro-Martinez I, Soriano-Perera P, Pedrianes-Martin P, Comi-Diaz C. Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study. *J Human Hypertens*. 2011;25:346-353; doi:10.1038/jhh.2010.104
10. Rohatagi S, Lee J, Shenouda M, et al. Pharmacokinetics of amlodipine and olmesartan after administration of amlodipine besylate and olmesartan medoxomil in separate dosage forms and as a fixed-dose combination. *J Clin Pharmacol*. 2008 Nov;48(11):1309-22.

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