

Фиксирана комбинация от олмесартан медоксомил и амлодипин – нова алтернатива за лечение на лека до тежка артериална хипертония

Доц. Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Артериалната хипертония (АХ) е често заболяване – с най-висока честота (около 44%) във възрастта 45–64 години в Европа¹. Тя е доказан рисков фактор за сърдечно-съдова болест, включително исхемична болест на сърцето и инсулт, и тези заболявания са причина за 1/3 от смъртните случаи в световен мащаб². По данни на Световната здравна организация АХ причинява около 7 милиона смъртни случая годишно и е отговорна за 4.5% от общата болестна тежест². В Европейските препоръки за лечение на АХ се посочва, че съществуват убедителни доказателства, че антихипертензивната терапия понижава риска от заболяемост и смъртност от фатални и нефатални инсулти (с 30–40%), коронарни инциденти (с 20%) и сърдечна недостатъчност (няма данни за процентната редукция)³. По-изразената редукция на артериалното налягане (АН) е асоциирана с по-изразено понижение на болестните инциденти, особено при пациенти със захарен диабет³. При пациенти с диабет Европейските препоръки посочват прицелно артериално налягане $\leq 140/85$ mmHg, а за останалите пациенти $< 140/90$ mmHg⁴.

Когато е необходима антихипертензивна терапия, тя трябва да бъде започната с тиазиден диуретик, калциев антагонист, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитор), ангиотензин II-рецепторен блокер (АРБ) или бета-адренергичен рецепторен антагонист (бета-блокери)^{3, 4}. По-голямата част от пациентите обаче се нуждаят от комбинация от два или три медикамента за постигане на контрол на АН. Европейските препоръки насърчават използването на комбинирана медикаментозна терапия като начална терапия при пациенти с висок сърдечно-съдов риск или с АХ 2–3 степен [систолично артериално налягане (САН) > 160 mmHg и/или диастолично

артериално налягане (ДАН) > 100 mmHg]. След постигане на адекватен отговор на АН в резултат на комбинираното приложение на два медикамента може да се премине към комбинирана терапия с фиксирани дози, за предпочитане веднъж дневно.

Олмесартан медоксомил/амлодипин е комбинирана форма с фиксирани дози, включваща два медикамента – ангиотензин-рецепторния блокер олмесартан медоксомил (OLM) и дихидропиридиновия калциев антагонист амлодипин (AML).

Терапевтична ефективност

Клинични проучвания при пациенти с АХ и/или други сърдечно-съдови заболявания показаха, че амлодипин^{7, 8} и олмесартан медоксомил⁹ понижават артериалното налягане, а комбинацията от двата медикамента има адитивен антихипертензивен ефект⁶. Ефективността на комбинацията OLM/AML във фиксирана доза при пациенти с лека до тежка АХ е изследвана в проучването COACH – рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово проучване ($n=1940$)¹⁰. Две групи рандомизирани, двойно-слепи, международни проучвания изследват ефективността на OLM/AML при пациенти с умерена до тежка АХ, които не се повлияват от монотерапията с амлодипин ($n=755$)¹¹ или олмесартан медоксомил ($n=538$)¹². Други студии сравняват ефектите на OLM/AML с лекарствени комбинации като олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид и периндоприл/амлодипин.

Проучването COACH

Проучването COACH (Combination of Olmesartan medoxomil and Amlodipine Besylate in Controlling High Blood Pressure)¹⁰ включва пациенти над 18-годишна

възраст с лека до тежка АХ, дефинирана като ниво на ДАН 95–120 mmHg в седнало положение при две отделни измервания и разлика между двете измервания <10 mmHg. От проучването са изключени пациентите, които пушат повече от един пакет цигари дневно или имат анамнеза за сърдечно-съдова болест или неконтролиран диабет. Проучването има факториален дизайн, всички пациенти са рандомизирани към 8-седмична монотерапия с OLM (10, 20 или 40 mg дневно), монотерапия с AML (5 или 10 mg дневно), всички възможни дозови комбинации между OLM и AML и плацебо (общо 12 терапевтични групи). Пациентите, които не са приемали медикаменти преди проучване, са рандомизирани незабавно към медикаментозна терапия, а пациентите на предходна терапия са преминали 2-седмичен период на изчистване преди рандомизацията.

Първичен показател на проучването е промяната на средното ДАН в седнало положение в края на двойно-слепия период¹³. Статистическите анализи обхващат пациенти с данни за АН в началото на проучването и поне едно измерване след прием на поне една доза от предписания медикамент. Вторични показатели на проучването са промяната на средното САН в седнало положение и процентът на пациентите с и без диабет, които постигат прицелната стойност на АН според европейските препоръки от 2007 г.³ (<130/80 mmHg за пациентите с диабет, <140/90 mmHg за пациентите без диабет). Стойността на АН е определена като средна от три измервания в седнало положение с автоматизирана система на 2-ра, 4-а, 6-а и 8-а седмица.

В анализа за първичния показател са включени 1923 пациенти и 1689 пациенти са приключили 8-седмичното проучване. Средната възраст на пациентите е 54 години, 54% са мъже, 71% са от казакската раса, 25% – от африканската раса, средно АН в началото на проучването 164/102 mmHg (79% от пациентите са с АХ 2 степен със САН >60 mmHg или ДАН >100 mmHg), 14% са с диабет, 65% имат индекс на телесната маса (ИТМ) >30 kg/m² и 66% приемат антихипертензивни медикаменти.

Терапията с OLM/AML във фиксирана доза е асоциирана с дозозависимо понижаване на ДАН, измерено в седнало положение (първичен показател на проучването) на 8-а седмица спрямо началото, което е по-изразено в сравнение с терапията с еквивалентни дози OLM и AML в монотерапия. Понижаването на средното ДАН, измерено в седнало положение, при терапия с OLM/AML 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg или 40 mg/10 mg дневно (-14.0 до -19.0 mmHg) е сигнификантно по-изразено в сравнение с понижаването на ДАН при монотерапия с OLM (-9.2 и -10.2 mmHg) или AML (-9.4 и -12.7 mmHg) в съответ-

ните дози (p<0.001). Промените в ДАН, измерени в седнало положение в началото на проучването и на 8-а седмица, са сигнификантни (p<0.001) за всички режими на комбинирана терапия и монотерапия и плацебо (-3.1 mmHg).

Дозозависимото понижаване на САН в седнало положение също е по-изразено при терапия с OLM/AML в сравнение с монотерапията с OLM или AML. Средната промяна в САН от началото на проучването до 8-а седмица е сигнификантно по-изразена (p<0.001) при пациенти на терапия с OLM/AML (-23.6 до -30.1 mmHg в доза 20 mg/5 mg до 40 mg/10 mg дневно) в сравнение с монотерапия с OLM (-11.5 до -16.1 mmHg) или AML (-14.9 до -19.7 mmHg). Сигнификантна промяна в САН от началото до проучването до 8 седмица е наблюдавана при всички режими на комбинирана и монотерапия и плацебо (p<0.001 за всички) (-4.8 mmHg; p<0.05).

Сигнификантно по-голям е броят на пациентите на терапия с OLM/AML, които постигат прицелни стойности за АН, в сравнение с пациентите на монотерапия. 42.5–51.0% от пациентите на терапия с OLM/AML 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg или 40 mg/10 mg постигат прицелна стойност за артериалното налягане (<130/80 mmHg при пациентите с диабет, <140/90 mmHg при пациентите без диабет) след 8-седмична терапия в сравнение с 26.4% за монотерапия с OLM 20 или 40 mg дневно и 21.1% и 32.5% за монотерапия с AML 5 или 10 mg дневно (p<0.005 за OLM/AML спрямо двата монотерапевтични режима). Само 8.8% от пациентите, приемащи плацебо, постигат прицелните стойности за АН.

Най-изразена редукция на АН с комбинацията OLM/AML във фиксирана доза е наблюдавана на 2-ра седмица, на 4-а седмица е наблюдавано плато, а след това понижаването на налягането е минимално.

Подгрупов анализ показва, че терапията с OLM/AML води до сигнификантна редукция на ДАН и САН, измерени в седнало положение, независимо от възрастта (под и над 65 години)¹⁴, пола¹⁵, расата¹⁶, наличието или отсъствието на диабет¹⁷, ИТМ (<30 или >30 kg/m²)¹⁸, стадия на хипертонията¹⁹ и предходна терапия с антихипертензивни медикаменти²⁰.

По време на 44-седмично отворено проучване 54% (903 от 1672 пациенти) от пациентите са продължили да приемат комбинираната терапия OLM/AML²¹. При 378 от тези пациенти е било необходимо титриране на дозата от 40 mg/5 mg до 40 mg/10 mg дневно. Прицелните стойности на АН са постигнати при около 80% от пациентите, които са продължили терапията си с OLM/AML 40 mg/5 mg дневно, и при 71% от пациентите, при които дозата на OLM/AML е титрирана до 40 mg/10 mg дневно.

При останалите пациенти е било необходимо добавянето на хидрохлоротиазид 12.5 mg (n=287) или 25 mg дневно (n=419) към основната терапия с OLM/AML 40 mg/10 mg, тъй като прицелните стойности на АН не са постигнати само с комбинираната терапия. При добавката на хидрохлоротиазид съответно 67% и 46% от пациентите са постигнали прицелните стойности за АН.

Хипертония, която не се повлиява от монотерапията с амлодипин

Изследването на монотерапията с AML е проведено при пациенти над 18-годишна възраст с умерена до тежка АХ¹¹. Пациентите, приемащи AML в монотерапия, е трябвало да имат ниво на САН ≥ 140 mmHg и ДАН ≥ 90 mmHg в седнало положение и средно ДАН ≥ 80 mmHg при 24-часово амбулаторно проследяване на АН, като повече от 30% от дневните измервания на ДАН трябва да показват стойност > 85 mmHg. Пациентите, които не са приемали медикаменти до момента, и пациентите, преминали през изчистващ период в продължение на 1–2 седмици след прекратяване на приема на други антихипертензивни медикаменти, е трябвало да имат САН в седнало положение ≥ 160 mmHg, ДАН в седнало положение ≥ 100 mmHg и средно ДАН ≥ 84 mmHg при амбулаторно проследяване на АН, като повече от 30% от измерванията на ДАН през деня трябва да показват > 90 mmHg. Изключени са пациентите с вторична или малигна хипертония, средно ДАН в седнало положение > 115 mmHg или средно САН в седнало положение > 200 mmHg, анамнеза за сърдечно-съдова болест или клинично значимо системно заболяване, както и пациенти, чиято АХ не се е повлияла от терапия с два или повече антихипертензивни медикамента преди проучването¹¹.

Всички пациенти влизат в 8-седмична отворена фаза на монотерапия с AML 5 mg. В края на фазата на монотерапия пациентите, които не са успели да постигнат прицелните стойности на АН, са насочени към 8-седмичното двойно-сляпо проучване. Пациентите са рандомизирани на терапия с AML 5 mg дневно + плацебо или на терапия с OLM/AML 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg или 40 mg/5 mg дневно за 8 седмици. След това пациентите влизат в 8-седмична двойно-сляпа фаза, която включва титриране на дозите на OLM/AML при пациентите, които не отговарят на терапията (САН в седнало положение ≥ 140 mmHg и ДАН в седнало положение ≥ 90 mmHg) по време на първата 8-седмична двойно-сляпа фаза; пациентите, отговорили на терапията, продължават да следват терапията, на която са рандомизирани¹¹.

Първичен показател на проучването е средната промяна на ДАН в седнало положение (измерено

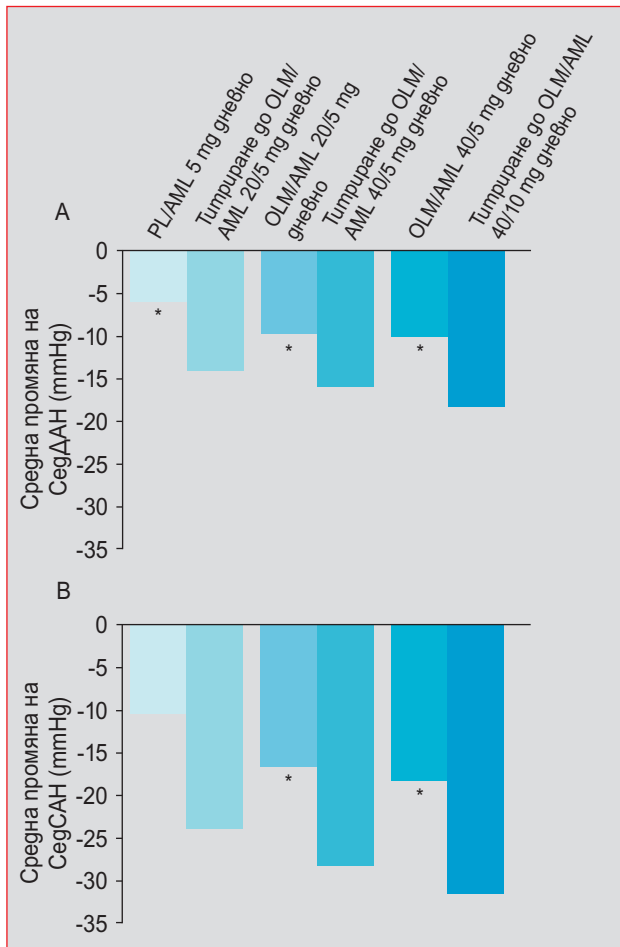
непосредствено преди приема на дневната доза на медикамента) от края на отворената фаза на монотерапия (начало на проучването) до края на двойно-сляпата фаза на монотерапията¹¹. Важни изследвани вторични показатели са средната промяна на ДАН в седнало положение (от началото до 4-а седмица) и САН в седнало положение (от началото до 4-а и 8-а седмица) и процента на пациентите, които са постигнали прицелните стойности на АН ($< 130/80$ mmHg за пациентите с диабет и $< 140/80$ mmHg за пациентите без диабет) в края на всяка двойно-сляпа фаза на терапия¹¹.

Общо 775 пациенти са рандомизирани и 746 пациенти са включени в анализа на ефективността на терапията (706 и 692 пациенти завършват началната и последващите двойно-слепи терапевтични фази)¹¹. Пациентите са на средна възраст 55.8 години, 61.1% са мъже, 7.2% страдат от диабет, средната стойност на ИТМ е 28.9 kg/m² и 78.7% от пациентите са получавали антихипертензивни медикаменти (42.5% са приемали амлодипин).

Комбинацията OLM/AML във фиксирана доза е ефективна в редуцията на АН при пациенти с умерена до тежка АХ, които не са постигнали стойностите за АН по време на 8-седмичната монотерапия с AML. В сравнение с продължаването на монотерапията с AML, комбинираната терапия с OLM/AML във всички дози води до сигнификантно по-изразени промени в средното ДАН от началото до края на 8-седмичната двойно-сляпа терапевтична фаза (основен показател на проучването – фиг. 1). Понижение на ДАН в седнало положение в групата на терапия с OLM/AML в одобрените дози е 3.8 и 3.9 mmHg съответно за дозите 20 mg/5 mg и 40 mg/5 mg в сравнение с пациентите на терапия с AML 5 mg дневно¹¹.

При пациентите на терапия с OLM/AML във фиксирани дози също е наблюдавана по-изразена редуция на средното САН в седнало положение от началото до 8-а седмица в сравнение с пациентите на монотерапия с OLM и AML (фиг. 1). Инкременталната редуция на САН в седнало положение при пациентите, получавали дози 20 mg/5 mg и 40 mg/5 mg дневно, е съответно 5.7 и 7.1 mmHg в сравнение с AML 5 mg дневно¹¹.

По време на фазата на титриране е постигната допълнителна редуция на АН (фиг. 1). Общата промяна на средното ДАН в седнало положение варира от -13.9 mmHg при пациенти на терапия с плацебо/AML 5 mg дневно с титриране до OLM/AML 20 mg/5 mg до -17.8 mmHg при пациенти на терапия с OLM/AML и титриране на дозата от 40 mg/5 mg до 40 mg/10 mg дневно; промяната на средното САН в седнало положение варира от -22.3 mmHg до -29.1 mmHg¹¹.



Фиг. 1. Ефективност на комбинираната терапия с OLM/AML във фиксирани дози при пациенти с умерена до тежка АХ, които не постигат прицелните стойности на АН след 8-седмична монотерапия с AML¹¹. Средна промяна на (А) ДАН в седнало положение (SegDAH, първичен показател) и (В) САН в седнало положение (SegCAH, вторичен показател) от началото на проучването до края на 8-а седмица (начален двойно-сляп терапевтичен период) и 16-а седмица (фаза на титриране) в рандомизирано двойно-сляпо проучване. Пациентите са получавали плацебо, PL/AML 5 mg дневно (n=184) или OLM/AML 20 mg/5 mg (n=187) или 40 mg/5 mg дневно (n=186) по време на началната двойно-сляпа терапевтична фаза. Данните за дозите, които не са одобрени за употреба в Европа (OLM/AM 10 mg/5 mg дневно, n=189), не са представени. При пациентите, които не отговарят на терапията (SegCAH ≥ 140 mmHg и SegDAH ≥ 90 mmHg) през първата 8-седмична двойно-сляпа фаза, дозата на OLM/AML е титрирана до 20 mg/5 mg (не е съобщен броят на пациентите), 40 mg/5 mg (n=118) или 40 mg/10 mg (броят на пациентите не е съобщен). Средните стойности на АН в терапевтичните групи са от 164/102 до 166/102 mmHg

* $p < 0.0001$ vs PL/AM; статистическите анализи не посочват промените от началото до фазата на титриране

Повече пациенти на комбинирана терапия са постигнали прицелните стойности на АН през началната двойно-сляпа терапевтична фаза в сравнение с пациентите на монотерапия с AML¹¹. На 8-а седмица 54% и 51% от пациентите на терапия с OLM/AML 20 mg/5 mg и 40 mg/5 mg дневно и 30% от пациентите на терапия с плацебо/AML 5 mg дневно постигат прицелните стойности на АН ($p < 0.0001$ спрямо монотерапията). 28–47% от пациентите на терапия с OLM/AML, изискващи повишение на дозата по време на фазата на титриране, постигат прицелни стойности на АН¹¹. В края на проучването над 70% от пациентите на терапия с OLM/AML с или без титриране на дозата постигат прицелните стойности на АН¹¹.

Хипертония, която не се повлиява от монотерапията с олмесартан медоксомил

Сравнителното проучване на OLM използва същите включващи критерии, подобни изключващи критерии и същите процедури, както и сравнителното проучване на амлодипин¹². След включването в проучването всички пациенти влизат в 8-седмична отворена фаза на монотерапия с OLM 20 mg дневно. В края на фазата на монотерапия (начален момент на проучването) пациентите, които не постигат прицелни стойности на АН (САН в седнало положение ≥ 140 mmHg, ДАН в седнало положение ≥ 90 mmHg и средно ДАН ≥ 80 mmHg при 24-часово амбулаторно проследяване, при което повече от 30% от дневните измервания на ДАН показват > 85 mmHg, както и в сравнителното проучване на амлодипин), се включват в 8-седмичната двойно-сляпа фаза на проучването. В нея пациентите се рандомизират към терапия с плацебо/OLM 20 mg дневно или OLM/AML 20 mg/5 mg или 20 mg/10 mg дневно. Проучването използва същия основен и вторичен показател и аналитичен метод, както и сравнителното проучване с амлодипин, но липсва фаза на титриране¹².

538 пациенти са рандомизирани и включени в анализа на ефективността; 522 пациенти приключват успешно проучването¹². В различните лечебни рамена на проучването средната възраст на пациентите е 56–58 години, 46–52% мъже, 5–10% пациенти с диабет, среден ИТМ 29 kg/m², 59–73% от пациентите приемат антихипертензивни медикаменти. Средната стойност на АН в началото на проучването варира от 155/97 до 156/98 mmHg¹².

Комбинацията OLM/AML във фиксирана доза ефективно понижава артериалното налягане при пациентите с умерена до тежка хипертония, които не са постигнали стойностите за АН по време

на 8-седмичната монотерапия с OLM¹². В сравнение с продължаването на монотерапията с OLM, комбинираната терапия с OLM/AML в двете дози води до сигнификантно по-изразени промени в средното ДАН от началото до края на 8-седмичната двойно-сляпа терапевтична фаза (основен показател на проучването). Понижение на ДАН в сегнало положение в групата на терапия с OLM/AML в доза 20 mg/5 mg е 2.7 mmHg в сравнение с терапията с OLM 20 mg дневно (p=0.0006)¹².

При пациентите на терапия с OLM/AML във фиксирани дози е наблюдавана и по-изразена редукция на средното САН в сегнало положение от началото до 8-а седмица в сравнение с пациентите на монотерапия с OLM. Инкременталната редукция на САН в сегнало положение при пациентите на терапия с OLM/AML 20 mg/5 mg е 5.9 mmHg в сравнение с OLM 20 mg дневно¹².

Повече пациенти на комбинирана терапия са постигнали прицелните стойности на АН през началната двойно-сляпа терапевтична фаза в сравнение с пациентите на монотерапия с OLM¹². На 8-а седмица 44.5% и пациентите на терапия с OLM/AML 20 mg/5 mg дневно и 28.5% от пациентите на терапия с плацебо/OLM 20 mg дневно постигат прицелните стойности на АН (p=0.0011 спрямо монотерапията)¹².

Употреба на олмесартан медоксомил/амлодипин

Комбинацията OLM/AML във фиксирани дози е одобрена за употреба в няколко европейски страни за лечение на есенциална хипертония при пациенти, които не могат да постигнат контрол на налягането с монотерапия с OLM или AML⁶. Тя е одобрена за употреба и при пациенти с есенциална хипертония, които приемат тези два медикамента в отделни таблетки. В САЩ комбинираната формула е одобрена за лечение на пациенти с есенциална хипертония, самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни медикаменти⁷. Титриране на дозата на монокомпонентите се препоръчва преди преминаване към комбинираната формула⁶.

В двойно-слепи проучвания терапията с OLM/AML е по-ефективна спрямо монотерапията с OLM или AML в редукцията на АН и постигането на прицелните стойности на АН при пациенти с лека до тежка хипертония и при пациенти с лека, умерена до тежка хипертония, които не успяват да постигнат прицелните стойности на налягането при монотерапия с OLM или AML.

До 50% от пациентите, които не се повлияват от 8-седмична монотерапия с OLM или AML,

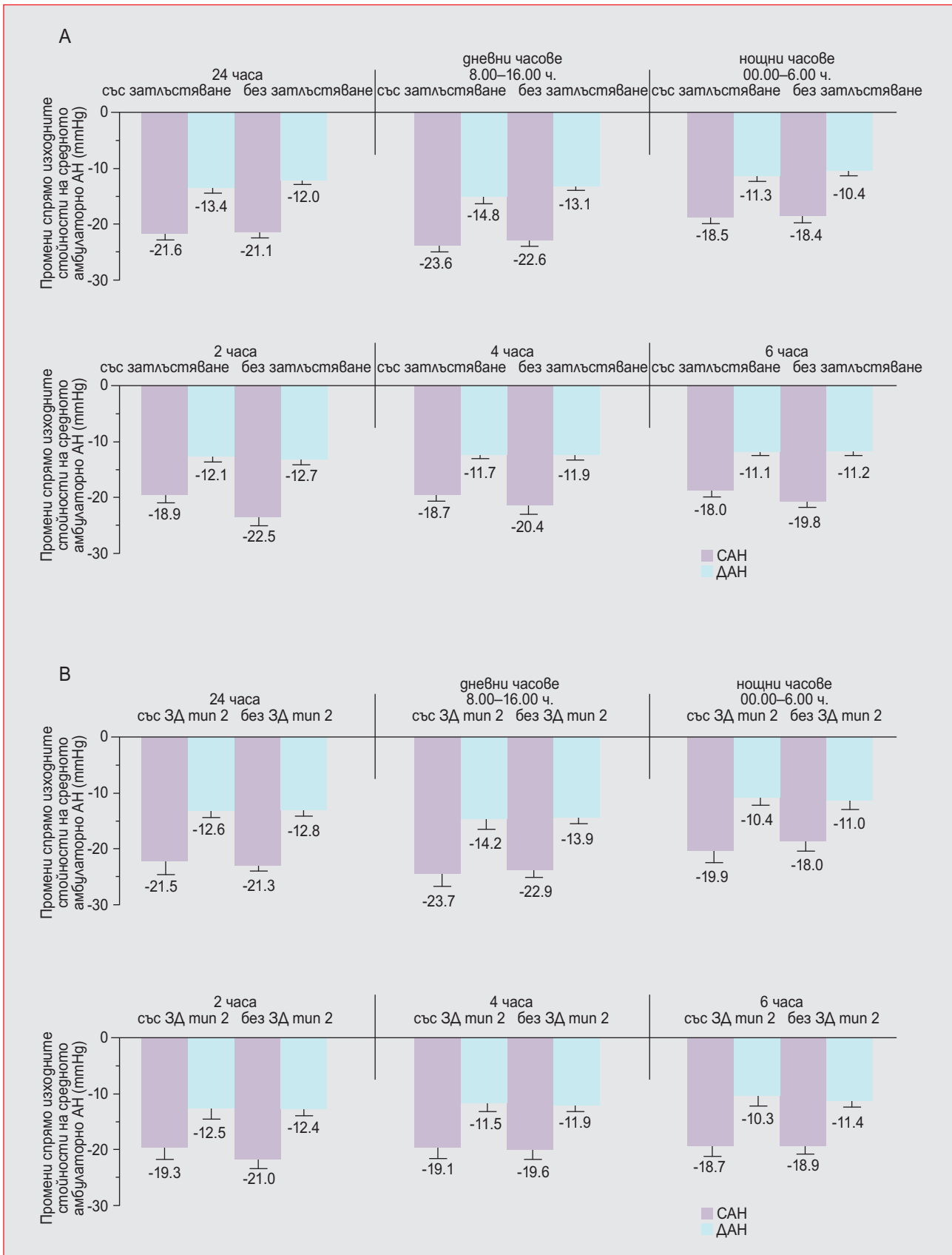
постигат прицелни стойности на АН при преминаване на терапия с OLM/AML във фиксирана доза. 28–47% от пациентите, които не постигат прицелните стойности на налягането при ниски дози, отговарят на терапията по време на 8-седмичната фаза на титриране. Наг 70% от пациентите на терапия с OLM/AML постигат прицелните стойности на АН в края на фазата на титриране. Комбинацията OLM/AML е добре поносима в клинични проучвания. Периферният оток – нежелан ефект на терапията с калциев антагонист, е със значимо по-ниска честота при терапия с OLM/AML във фиксирана доза по данни на проучване, изследвало целенасочено този страничен ефект.

Сравнителни проучвания на олмесартан медоксомил/амлодипин с олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид – проучването AZTEC

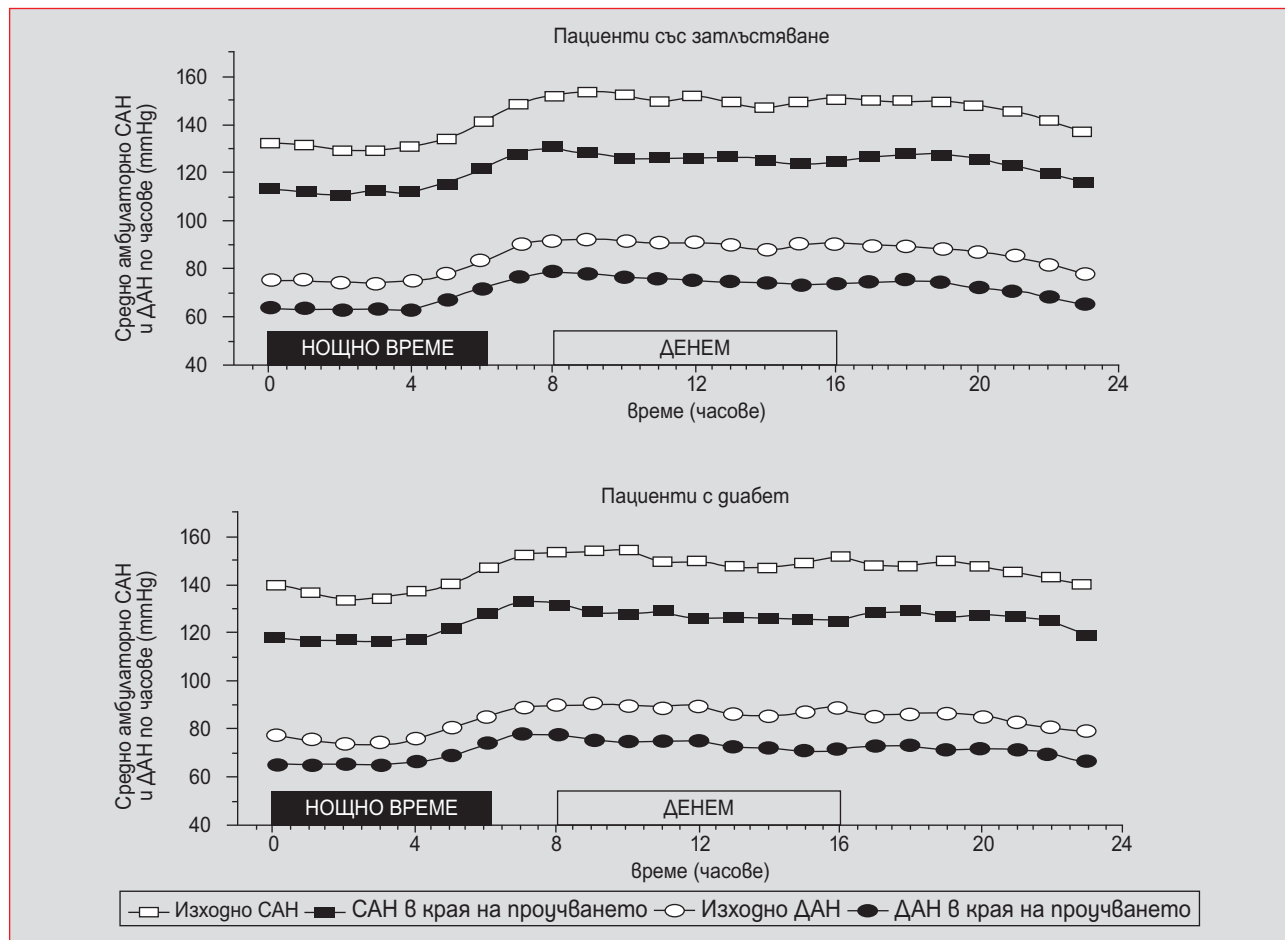
Проучването AZTEC (AZOR Trial Evaluating Blood Pressure Reduction and Control)²² е 15–16-седмично проспективно, отворено, с едно рамо проучване с титриране на дозите, проведено в 18 центъра в САЩ. Включени са болни със САН в сегнало положение (СегСАН) ≥ 140 mmHg и ≤ 199 mmHg или ДАН в сегнало положение (СегДАН) ≥ 90 mmHg или ≤ 109 mmHg и разлика от ≤ 15 mmHg между СегСАН при последните две последователни визити по време на плацебо-периода. Участниците имат средно дневно 8-часово амбулаторно САН ≥ 135 mmHg и ≤ 199 mmHg и амбулаторно ДАН < 110 mmHg при завършване на плацебо-периода. Пациентите с диабет тип 1 са изключени, както и болни с диабет тип 2, освен ако не са стабилни при лечение повече от 4 седмици и са с плазмена кръвна захар на гладно < 8.9 mmol/L при скрининга.

От 325 скринирани пациенти 290 са включени в плацебо-фазата и 185 получават активно лечение. По време на 12-седмичното активно лечение пациентите първоначално са получавали AML 5 mg/ген за 3 седмици и при нужда се е увеличавала терапията през 3 седмици от AML/OM 5/20 mg/ген, следвана от AML/OM 10/40 mg/ген, ако СегАН е $\geq 120/80$ mmHg. Общо 172 пациенти са имали и двете изходни и на 12-ата седмица измервания на АН чрез амбулаторно мониториране.

Средното 24-часово намаление на амбулаторното САН [\pm стандартно отклонение (SEM)] на 12-ата седмица спрямо изходните стойности е $21.6 \pm 1.1/13.4 \pm 0.8$ mmHg при пациентите със затлъстяване и $21.1 \pm 1.2/-12.0 \pm 0.7$ mmHg при болните без затлъстяване (за всички P<0.0001) (фиг. 2). Значителна редукция на амбулаторното АН е устано-



Фиг. 2. Промени спрямо изходните стойности на средното 24-часово амбулаторно АН и през деня, нощта и на 2-ри, 4-и, 6-и час на 12-ата седмица (А) при пациенти с и без затлъстяване и (В) при пациенти с и без захарен диабет



Фиг. 3. 24-часов профил на артериалното налягане при (А) пациенти със затлъстяване и при (В) пациенти с диабет

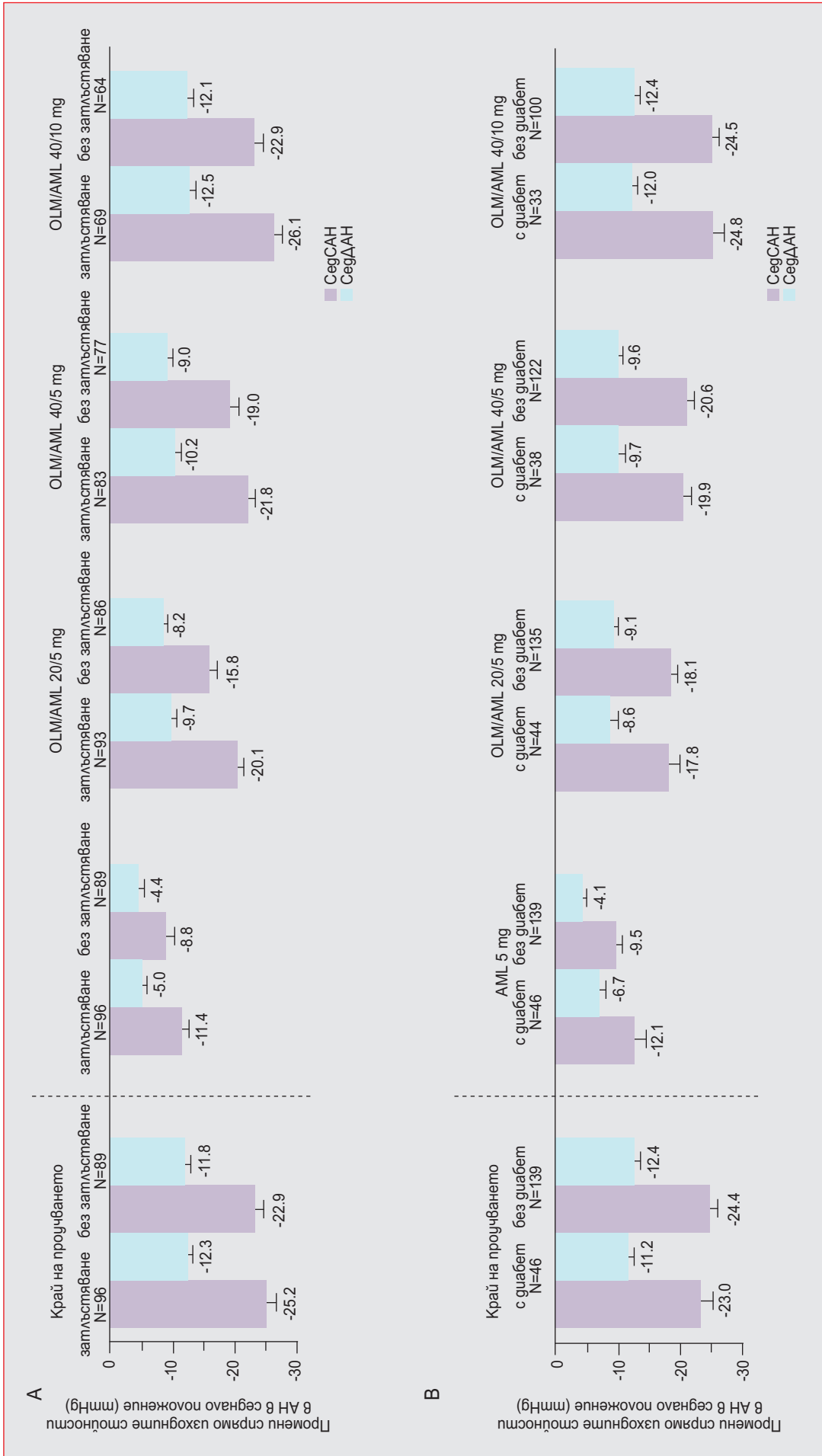
вено за всички периоди – дневен, нощен, и на 2-ри, 4-ти и 6-и час на дозовия интервал при всички пациенти (за всички $P < 0.0001$) (фиг. 2). 24-часовото амбулаторно мониториране доказва (фиг. 3), че OLM/AML-базираната терапия понижава амбулаторното АН през целия 24-часов период.

Промените в АН в седнало положение, сравнени с изходните стойности (фиг. 4), са значими за пациентите с и без затлъстяване при всички дозови режими. Промените в средното АН в седнало положение (\pm SEM) на 12-ата седмица (LOCF) са $25.2 \pm 1.4/12.3 \pm 0.9$ mmHg за болните със затлъстяване и $22.9 \pm 1.6/11.8 \pm 0.98$ mmHg за тези без затлъстяване. Увеличаването на дозата от AML 5 mg/d до OLM/AML 40/10 mg/d в хода на титрирането води до значима редукция на АН спрямо изходните стойности при всички болни. Промените спрямо изходните стойности (фиг. 4) в седнало положение са значими както за диабетиците, така и за болните без диабет през целия период на титриране на дозата. На 12-ата седмица от терапията средното АН с понижено с $-23.0 \pm 2.0/-11.2 \pm 1.1$ mmHg при диабетиците и с $-24.4 \pm 1.3/-12.4 \pm 0.8$ mmHg при недиабетиците.

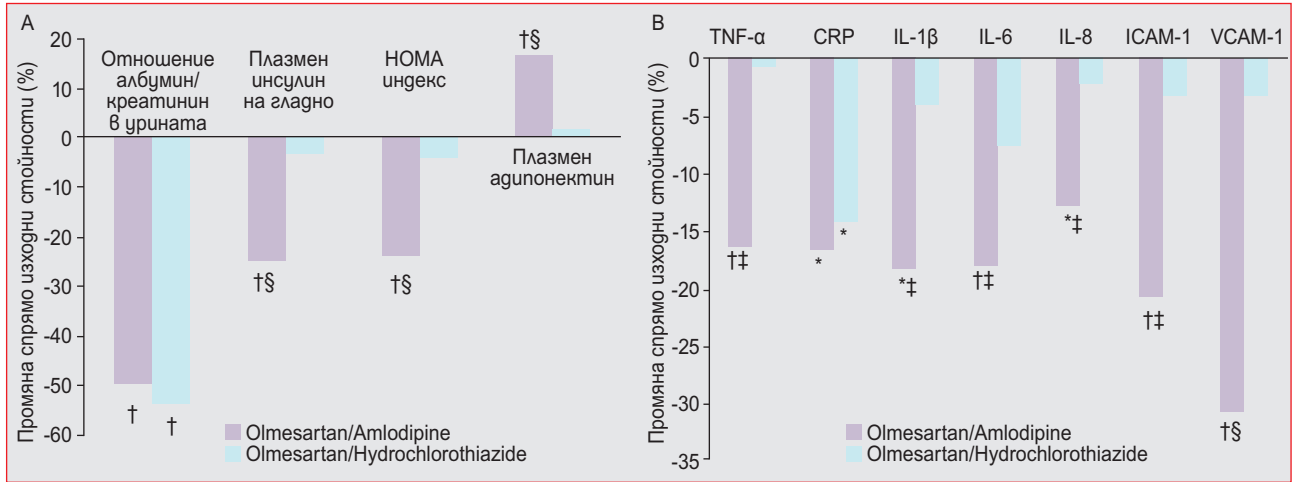
Проучването OLAS

Основната цел на проучването OLAS (Olmesartan/Amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in metabolic Syndrome)²³ е да се изследва ефектът на комбиниранията терапия с OLM/AML и olmesartan/hydrochlorothiazide (OLM/HCTZ) върху възпалителни маркери като TNF- α , CRP, IL-1 β , -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.

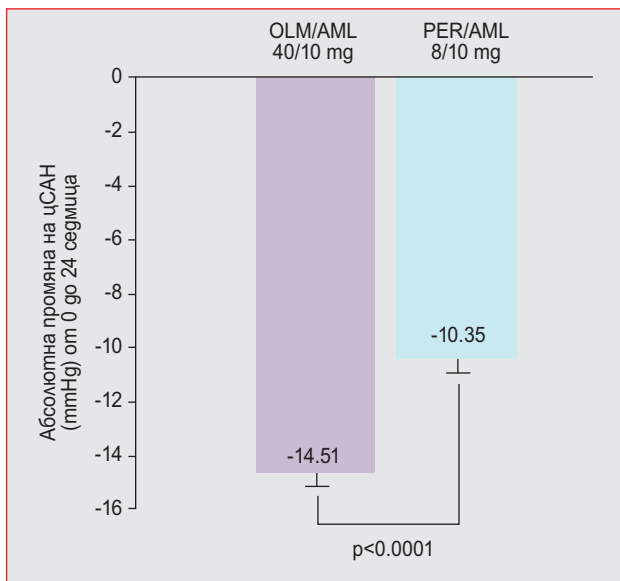
Само комбинацията OLM/AML намалява индекса на инсулинова резистентност (24%, $P < 0.01$), повишава плазмения адипонектин (16%, $P < 0.05$) и значимо понижава всички маркери на възпалението, без CRP, който намалява еднакво във всички групи (фиг. 5). Рискът от новопоявил се диабет е значително по-нисък в групата с OLM/AML ($P = 0.02$). Двете базирани на олмесартан терапии са ефективни, но комбинацията с амлодипин е с по-добри метаболитни и противовъзпалителни ефекти от комбинацията с хидрохлоротиазид.



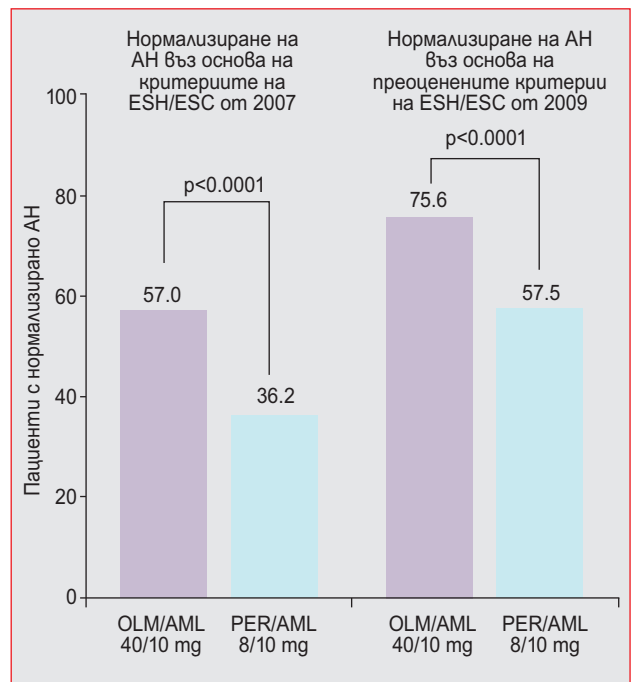
Фиг. 4. Промени спрямо изходните стойности на средното артериално налягане в седнало положение през периода на титриране при (А) пациенти със запълвяване и при (Б) пациенти с диабет
 AML – amlodipine; OLM – olmesartan medoxomil; CegСАН – измерено САН в седнало положение; CегДАН – измерено ДАН в седнало положение



Фиг. 5. (А) Процентна промяна спрямо изходните стойности на отношението албумин/креатинин в урината, плазмен инсулин на гладно, НОМА (homeostasis model assessment) индекс и плазмен адипонектин. (В) Процентна промяна спрямо изходните стойности на маркери на възпалението: тумор-некротичен фактор-α (TNF-α), С-реактивен протеин (CRP), интерлевкин-1β, -6 и -8 (IL-1β, IL-6 и IL-8); интрацелуларна адхезионна молекула-1 (ICAM-1) и съдова клетъчна адхезионна молекула-1 (VCAM-1) **P*<0.05 vs изходни стойности; †*P*<0.01 vs изходни стойности; ‡*P*<0.05 между групите; §*P*<0.01 между групите



Фиг. 6. Абсолютна промяна от седмица 0 до края на проучването на средното централно САН (цСАН) по лечебни групи



Фиг. 7. Дял от пациентите с нормализирано АН в края на проучването според критериите на ръководствата на ESH/ESC от 2007 г. (САН/ДАН <140/90 или <130/80 mmHg за диабетици и болни с бъбречно заболяване) и от 2009 г. (САН/ДАН <140/90 mmHg)

Комбинацията Olmesartan/Amlodipine превъзхожда комбинацията Perindopril/Amlodipine по отношение на намаление на централното аортно налягане – проучването SEVITENSION

В проучването SEVITENSION (SEVikar® compared to the combination of perindopril plus amlodipine on central arterial BP in patients with hyperTENSION)²⁴ са селектирани 600 пациенти, от които 486 са рандомизирани (244 към OLM/AML 40/10 mg, 242 към PER/AML 8/10 mg). Намалението на централното

САН (цСАН) е по-значимо за OLM/AML (14.5±0.83 mmHg) в сравнение с PER/AML (10.4±0.84 mmHg) (фиг. 6). Разликата между двете групи е -4.2±1.18 mmHg с 95% доверителен интервал (-6.48 до -1.83 mmHg) в рамките на предефинираните граници (2 mmHg). Тест за превъзходство потвърждава, че OLM/AML превъзхожда PER/AML (*p*<0.0001) при намаление на цСАН. Превъзходството на OLM/AML

наг PER/AML е установено за болшинството вторични параметри; в края на проследяването 75.6% от лекуваните с OLM/AML постигат нормализиране на АН (средно САН/ДАН в седнало положение <140/ 90 mmHg), сравнени с 57.5% от получаващите PER/AML ($p < 0.0001$) (фиг. 7).

Проучването SEVITENSION установява, че комбинацията OLM/AML е по-добра от комбинацията PER/AML при намаляване на цСАН и други параметри, включително по-висока честота на постигнали нормализация на АН при пациенти с АХ и допълнителни рискови фактори.

Проучването SEVITENSION при пациенти с хипертония плюс допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори и неконтролирано АН с монотерапия с AML установява, че 24-седмично лечение с комбинация от фиксирани дози на OLM/AML превъзхожда комбинацията от PER/AML при намаляването на цСАН. Установените по-добри резултати се наблюдават и при различни допълнителни анализи, което подкрепя превъзходството на OLM/AML наг PER/AML. Превъзходството на OLM/AML също е демонстрирано за централното ДАН (цДАН), средно 24-часово, нощно и дневно амбулаторно ДАН, АН в седнало положение и нормализиране на налягането. Все повече доказателства, че централното налягане може да предскаже сърдечно-съдовите нарушения и събития по-точно от измерванията на АН в седнало положение, водят до повишен интерес към проучвания, използващи индекс на сърдечно-съдовия риск^{4, 25}. Вследствие на проучването SAFE, проучването SEVITENSION има за цел да оцени дали комбинирането на APБ и калциев антагонист понижава цСАН толкова ефективно, колкото комбинация с ACE-инхибитор/калциев антагонист. Резултатите от SEVITENSION показват, че лечението с OLM/AML може да намали цСАН по-ефективно, отколкото лечение с ACE-инхибитор/калциев антагонист (AML/PER). Интересно е да се отбележи, че за разлика от проучването SAFE, по-голямо намаление в цСАН се установява с OLM/AML, успоредно с подобни положителни ефекти върху налягането в седнало положение и върху 24-часовото амбулаторно АН. С комбинацията OLM/AML в сравнение с PER/AML повече пациенти постигат контрол на АН под прицелни стойности; 76% от лекуваните с OLM/AML постигат нормализиране на АН въз основа на критерии на Европейската асоциация по хипертония от 2009 г.²⁶ В основата на значително по-голямото намаление на цСАН с OLM/AML може да се обсъжда силният антихи-

пертензивен ефект на OLM. Публикация, сравняваща ефекта на различни APБ върху амбулаторното АН, показва, че използваният медикамент е значителен фактор за понижаване на АН²⁷. Данните от сравнението сочат, че OLM силно понижава артериалното налягане в продължение на 24-часовия период и през последните няколко часа на интервала на дозиране²⁷. В проучване е сравняван ACE-инхибиторът рамиприл с OLM в популация от пациенти в напреднала възраст. Проучването показва, че лечението с OLM е свързано със значително по-големи намаления на налягането, включително и с по-значимо и по-продължително намаляване на АН наг 24 часа, с по-висок процент на постигане на прицелните стойности на АН и с по-ефективно буферирание на сутрешното повишаване на АН в сравнение с рамиприл^{28, 29}.

ЗаклЮчение

Резултатите от рандомизирани проучвания при пациенти с лека до тежка хипертония показват, че терапията с фиксираната комбинация олмесартан медоксомил/амлодипин е по-ефективна по отношение на редукцията на систолното и диастолното артериално налягане в сравнение с еквивалентни дози олмесартан медоксомил и амлодипин в монотерапия и плацебо. При пациенти с умерена до тежка хипертония, която не е контролирана с амлодипин и с олмесартан медоксомил в монотерапия, 8-седмичната терапия с комбинацията олмесартан медоксомил/амлодипин 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg или 40 mg/10 mg дневно е по-ефективна по отношение на редукцията на систолното и диастолното артериално налягане в сравнение с монотерапията с олмесартан медоксомил 20 mg дневно или с амлодипин 5 mg дневно. Повече пациенти на терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин в одобрените дози постигат прицелните стойности на артериално налягане в сравнение с двата медикамента в монотерапия. Комбинацията олмесартан медоксомил/амлодипин е с предимства пред комбинацията олмесартан медоксомил/хидрохлоротиазид и по-значимо намалява централното аортно налягане в сравнение с комбинацията периндоприл/амлодипин. Наг 70% от пациентите на терапия с олмесартан медоксомил/амлодипин постигат прицелните стойности на артериалното налягане.

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

Книгопис

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Vanegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003 May 14;289(18):2363-9.

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