

**Терапевтична ефективност
на комбинацията
Olmesartan/Amlodipine при
хипертоници с висок
сърдечно-съдов риск**

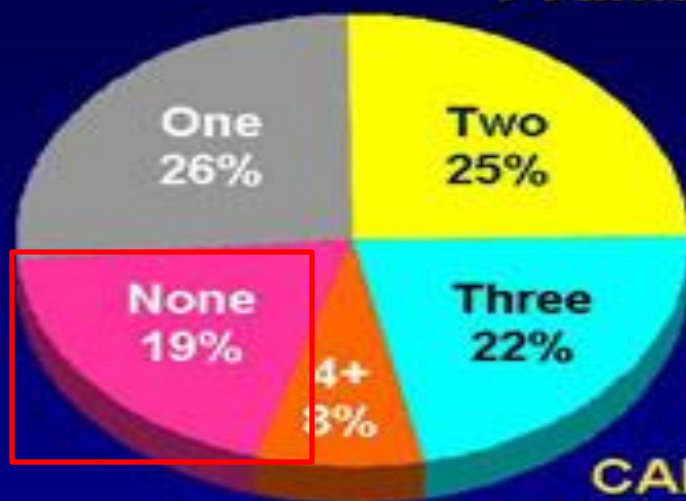
Доц. д-р Йото Йотов, дм

УМБАЛ “Св. Марина”

Варна

Хипертония и други рискови фактори за ССЗ

Majority of Patients With Hypertension Have Other CAD Risk Factors *Framingham Study*



Men



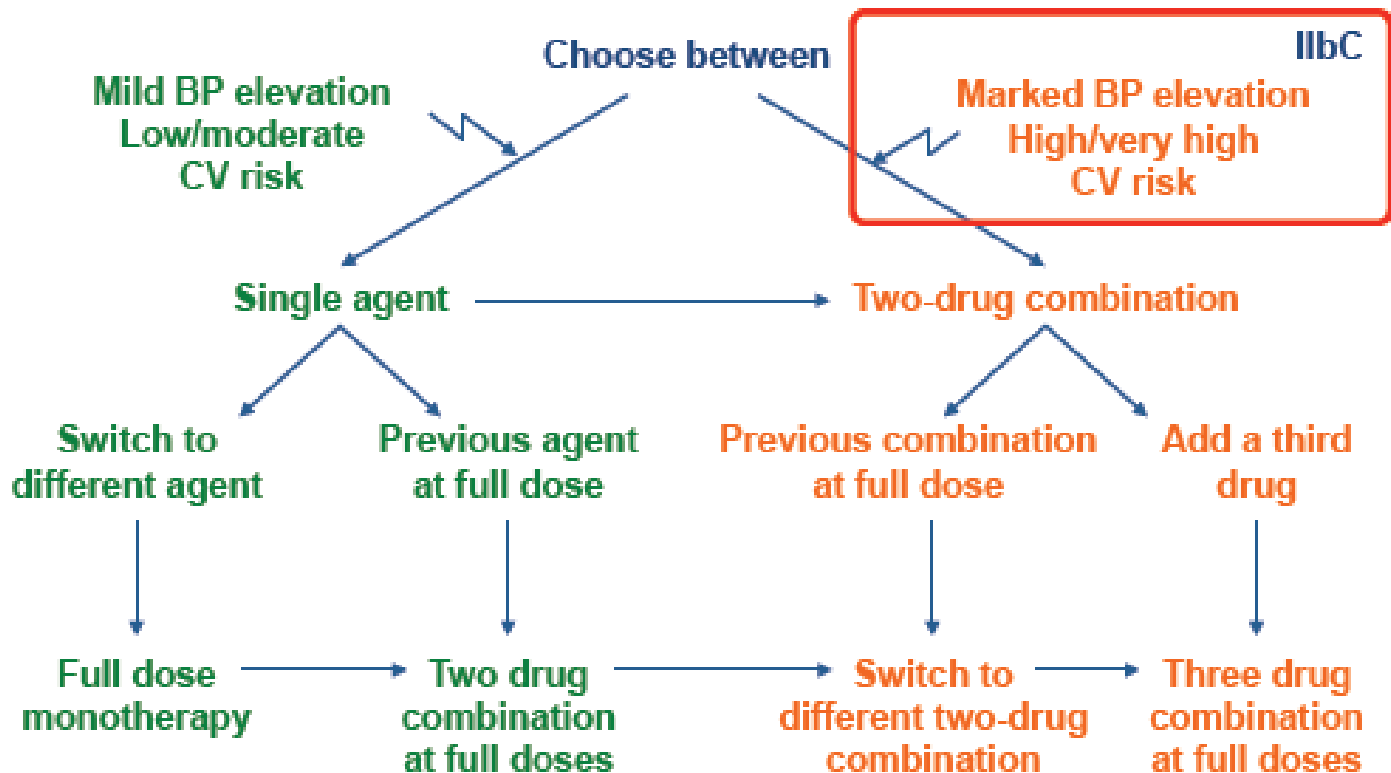
Women

CAD Risk Factors
Dyslipidemia
Glucose intolerance
Hyperinsulinemia
Obesity
Left ventricular hypertrophy

Total cardiovascular risk stratification

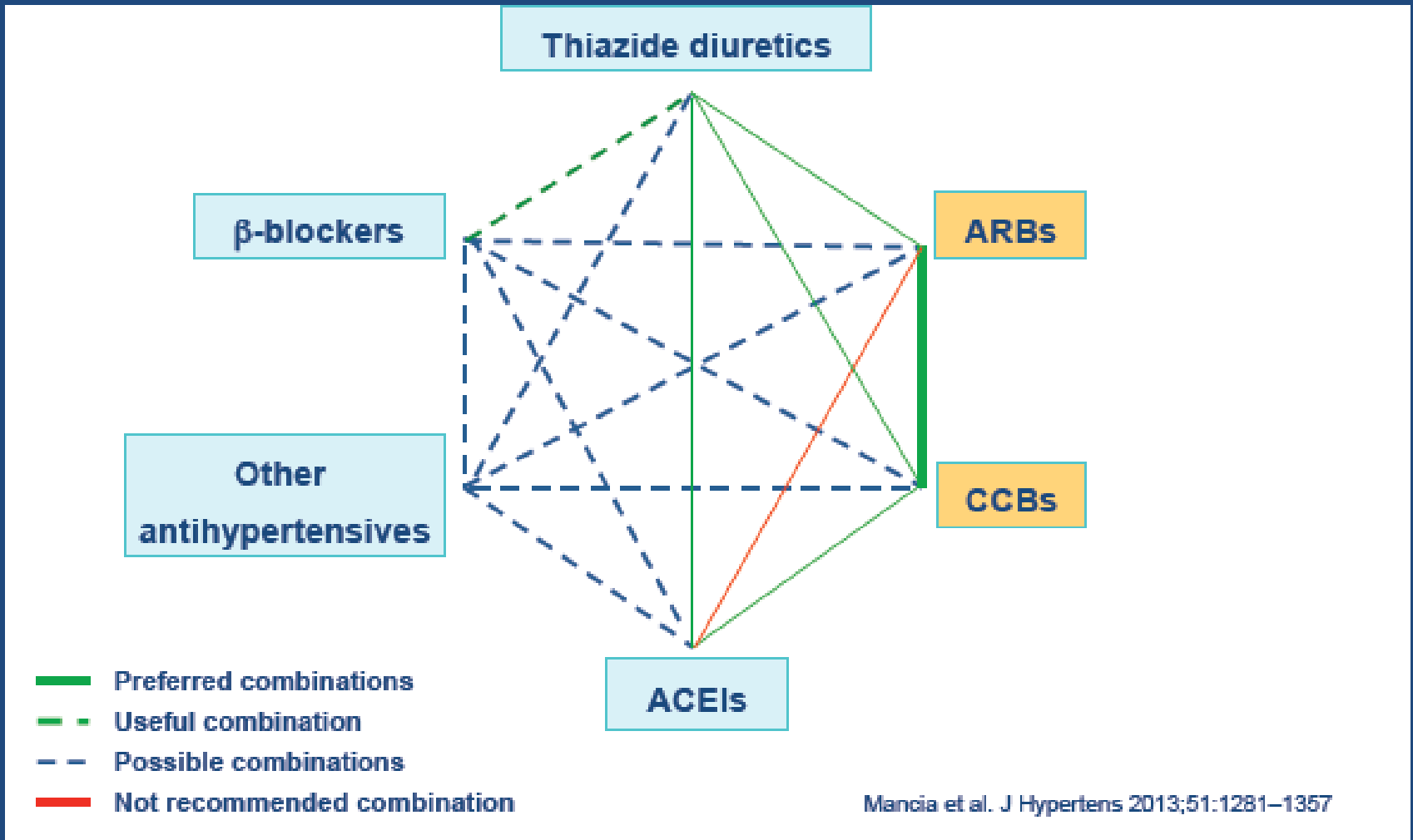
Other risk factors (RF), asymptomatic organ damage (OD) or disease	Blood Pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130-139 or DBP 85-89	Grade 1 HT SBP 140-159 or DBP 90-99	Grade 2 HT SBP 160-179 or DBP 100-109	Grade 3 HT SBP ≥ 180 or DBP ≥ 110
No other RF		Low risk	Moderate risk	High risk
1-2 RF	Low risk	Moderate risk	Moderate to High risk	High risk
≥ 3 RF	Low to moderate risk	Moderate to high risk	High risk	High risk
OD, CKD stage 3 or diabetes	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Symptomatic CVD, CKD stage ≥ 4 or diabetes with OD/RFs	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

Комбинирана терапия в ESH препоръки 2013



Moving from a less intensive to a more intensive therapeutic strategy should be done whenever BP target is not achieved

Препоръчвани комбинации ESH 2013



Медикаменти на избор при специфични състояния

Адапт. по:
Mancia G. et al, Journal of
Hypertension 2013,
31:1281-1357

Табл. 19 Медикаменти на избор при специфични състояния

Състояние	Медикамент
Асимптомна органна увреда	
Лева камерна хипертрофия	АСЕ инхибитор, калциев антагонист, АРБ
Асимптомна атеросклероза	Калциев антагонист, АСЕ инхибитор
Микроалбуминурия	АСЕ инхибитор, АРБ
Ренална дисфункция	АСЕ инхибитор, АРБ
Клинично изявен СС инцидент	
Предшестващ инсулт	Всеки медикамент, ефективно понижаващ АН
Предшестващ миокарден инфаркт	ББ, АСЕ инхибитор, АРБ
Стенокардия	ББ, калциев антагонист
Сърдечна недостатъчност	Диуретик, ББ, АСЕ инхибитор, АРБ, минералкортикоиден рецепторен антагонист
Аортна аневризма	ББ
Предсърдно мъждене, превенция	Да се обсъди АРБ, АСЕ инхибитор, ББ или минералкортикоиден рецепторен антагонист
Предсърдно мъждене, контрол на камерната честота	ББ, недихидропиридинов КА
Протеинурия /ТСБЗ	АСЕ инхибитор, АРБ
Периферно артериално заболяване	АСЕ инхибитор, калциев антагонист
Други	
ИСХ (възрастни)	Диуретик, калциев антагонист
Метаболитен синдром	АСЕ инхибитор, АРБ, калциев антагонист
Захарен диабет	АСЕ инхибитор, АРБ
Бременност	Метилдопа, ББ, калциев антагонист
Черна раса	Диуретик, калциев антагонист

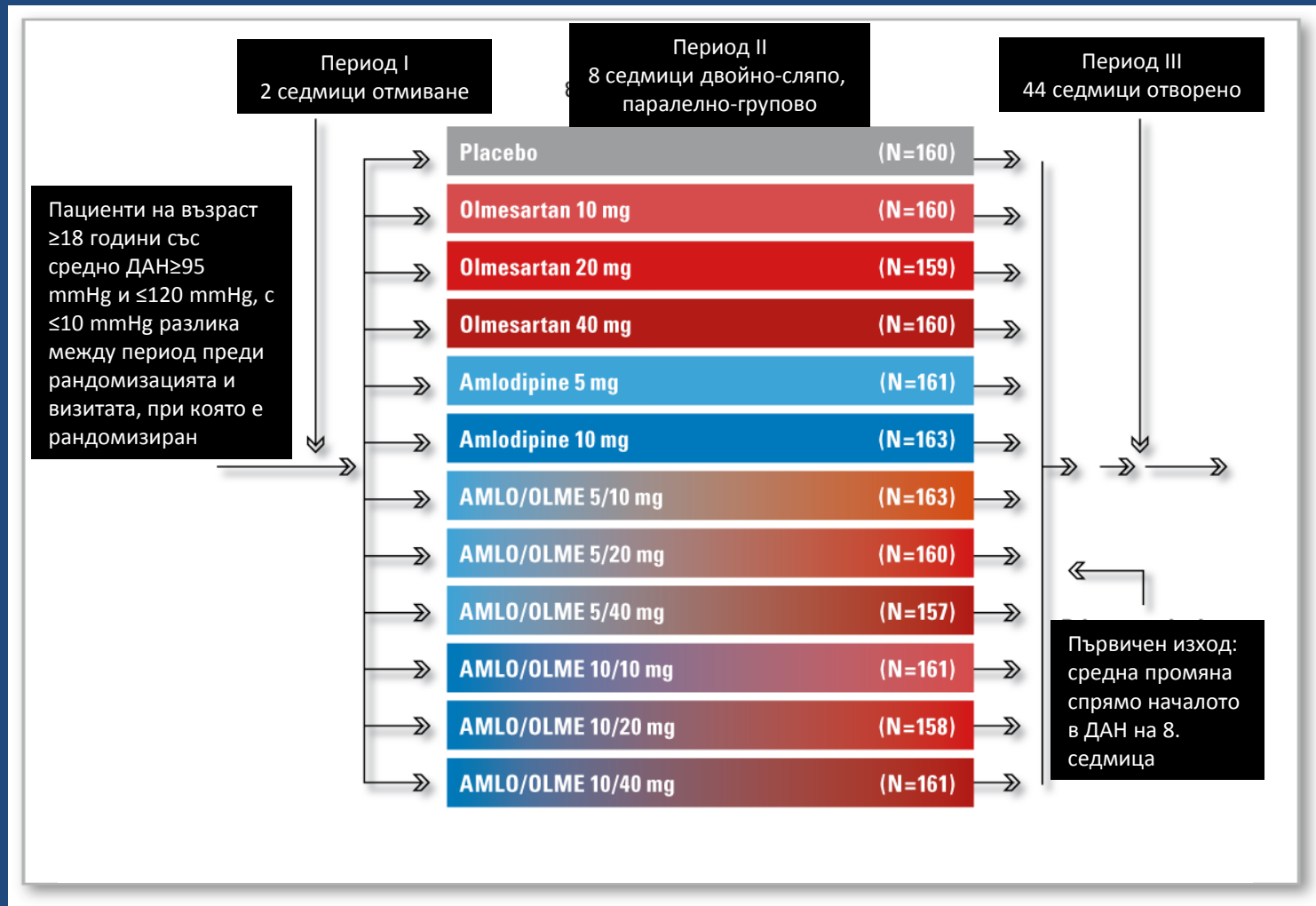
АСЕ=ангиотензин конвертиращ ензим; АРБ=ангиотензин рецепторен блокер;
ББ=бета-блокер; АН=артериално налягане; ИСХ=изолирана систолна хипертония;
СС=сърдечносъдов; ТСБЗ=терминален стадий на бъбречно заболяване

Olmесартан/Амлодипин
Подходящата комбинация при
висок СС риск

Проучването SOACH 2008:
Tesradan[®] е по-ефективен за
намаление на артериалното
налягане при хипертоници спрямо
монотерапия с olmesartan или
amlodipine

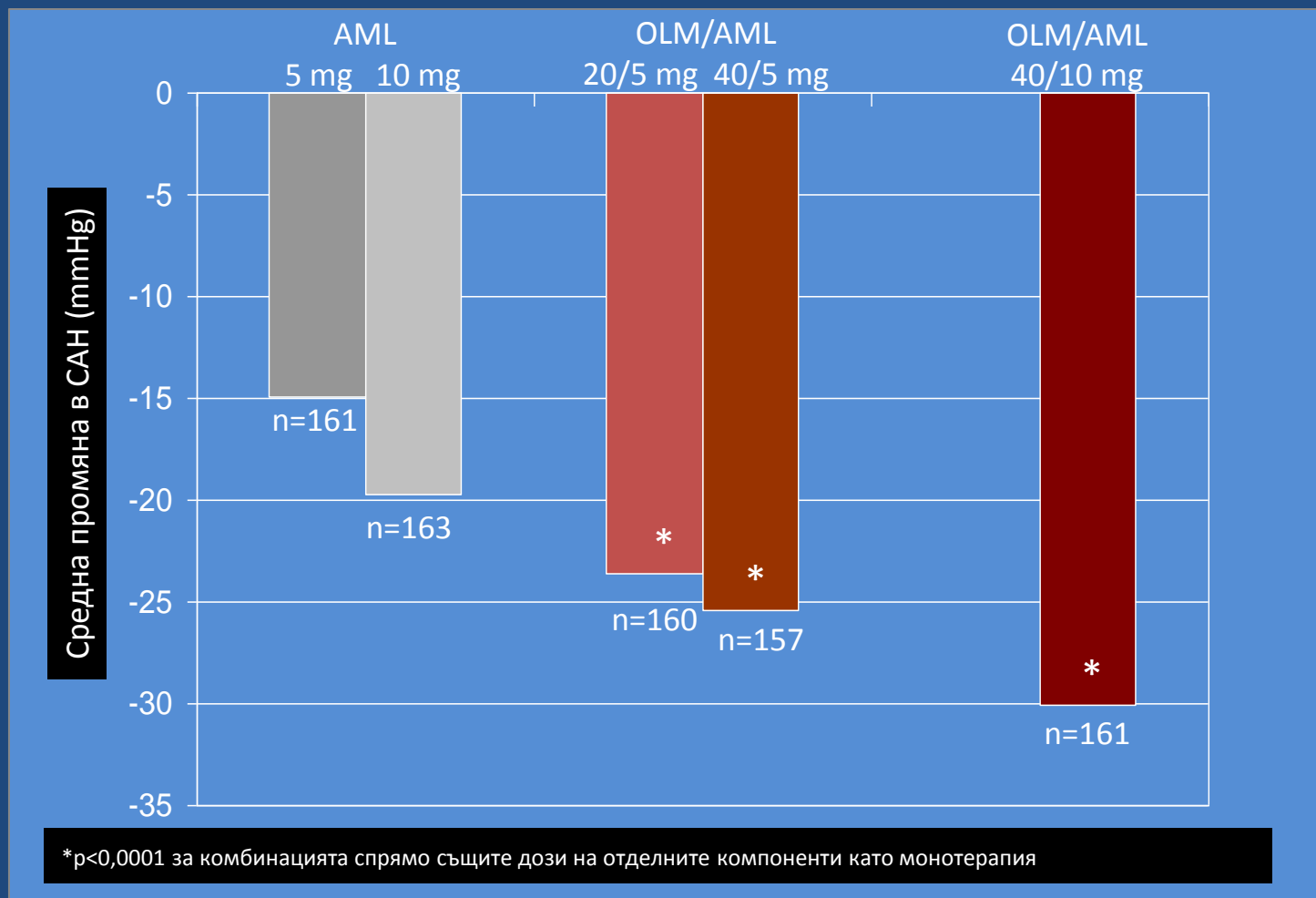
Дизайн на проучването СОАСН

Дизайн на СОАСН: многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, факториално проучване. Общо 1940 пациенти с хипертония са рандомизирани за 8 седмици на placebo, olmesartan 10, 20 или 40 mg един път дневно, amlodipine 5 или 10 mg един път дневно или всяка една от техните възможни комбинации. ДАН: диастолично налягане в седнало положение.



Tesradan® е по-ефективен за понижаване на САН спрямо монотерапията след 8 седмици

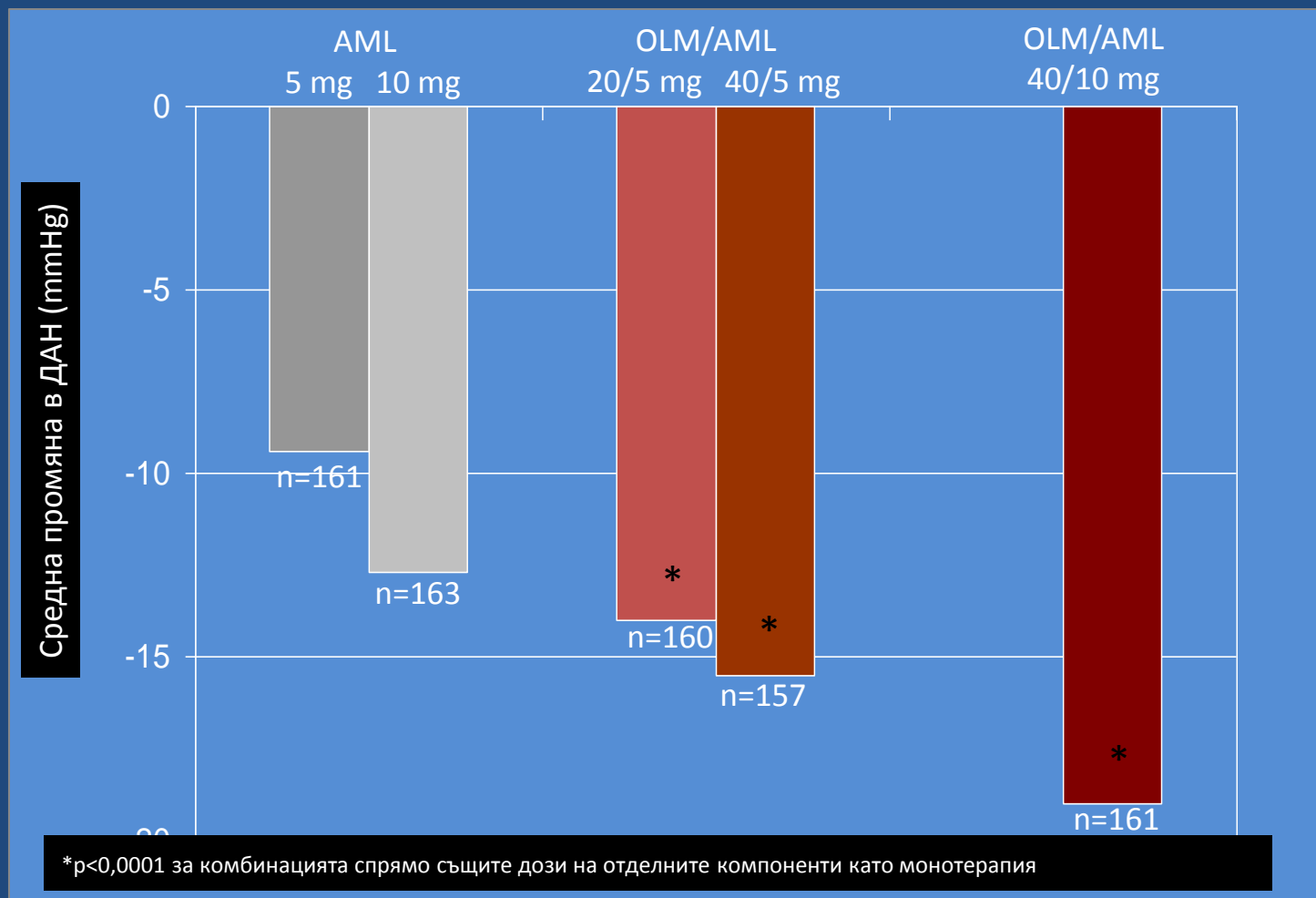
Данни за ефективност от 8-седмичното проучване COACH: многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, факториално проучване. Общо 1940 пациенти с хипертония са рандомизирани за 8 седмици на плацебо, olmesartan 10, 20 или 40 mg един път дневно, amlodipine 5 или 10 mg един път дневно или други техни възможни комбинации. САН – систолно артериално налягане в седнало положение; OLM – olmesartan; AML - amlodipine



Не са изобразени резултатите за всички проучвани лекарства, дози и комбинации.

Tesradan® е по-ефективен за понижаване на ДАН спрямо монотерапията след 8 седмици

Данни за ефективност от 8-седмичното проучване COACH: многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, факториално проучване. Общо 1940 пациенти с хипертония са рандомизирани за 8 седмици на placebo, olmesartan 10, 20 или 40 mg един път дневно, amlodipine 5 или 10 mg един път дневно или други техни възможни комбинации. ДАН – диастолично артериално налягане в седнало положение; OLM – olmesartan; AML - amlodipine



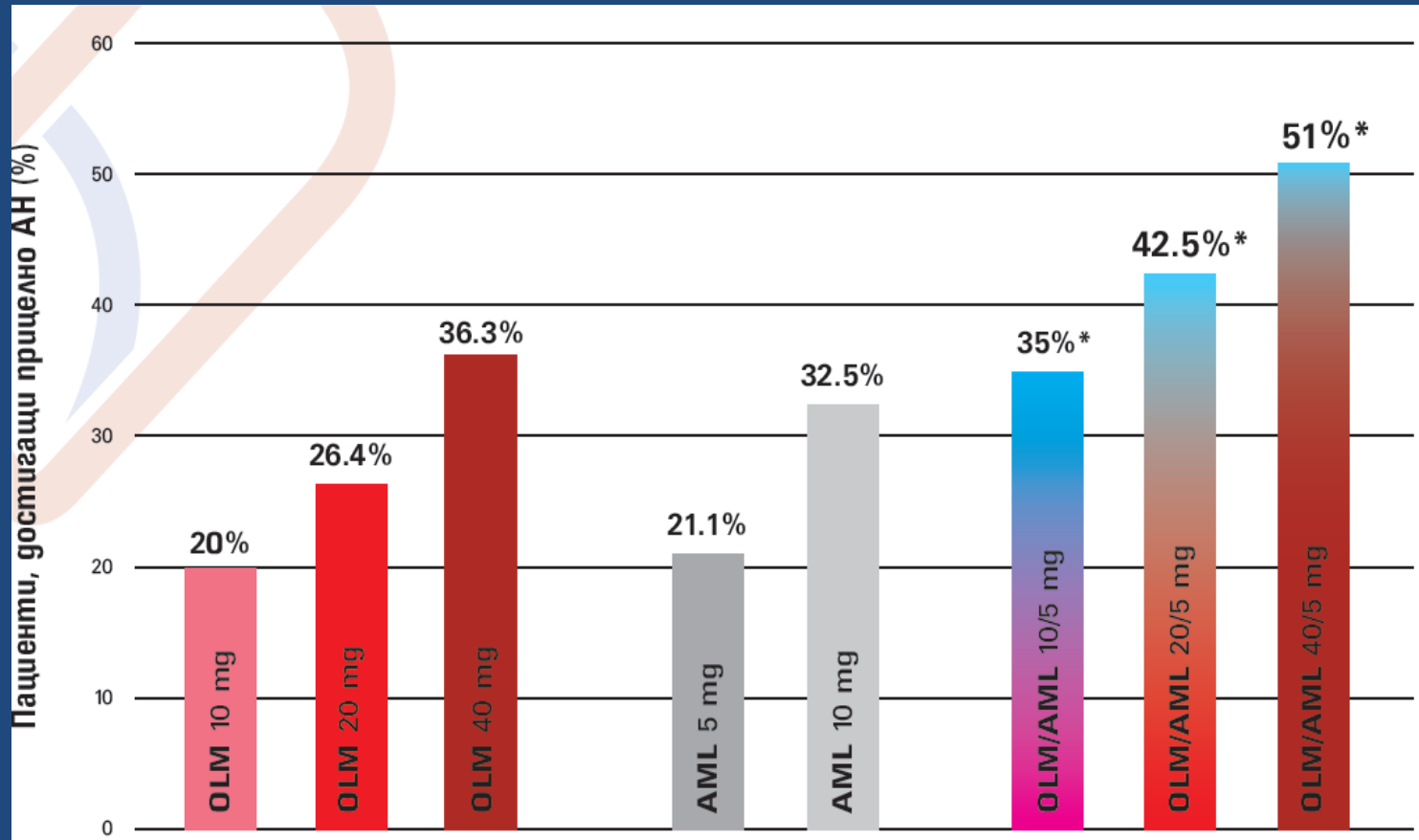
Не са изобразени резултатите за всички проучвани лекарства, дози и комбинации.

При всички степени на хипертония над 50% от пациентите достигат прицелно АН на 8. седмица

Процент пациенти, които достигат прицелни стойности на АН в проучването СОАСН – многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано факториално проучване. Общо 1940 пациенти с хипертония са рандомизирани да получават за 8 седмици placebo, olmesartan 10, 20 или 40 mg един път дневно, amlodipine 5 или 10 mg един път дневно или всички възможни комбинации.

АН – артериално налягане

Прицелно АН е <140/90 mmHg, за пациенти с диабет <130/80 mmHg в седнало положение.



* $p < 0,05$ спрямо монотерапия в същата доза

Не са изобразени резултатите за всички проучвани лекарства, дози и комбинации.

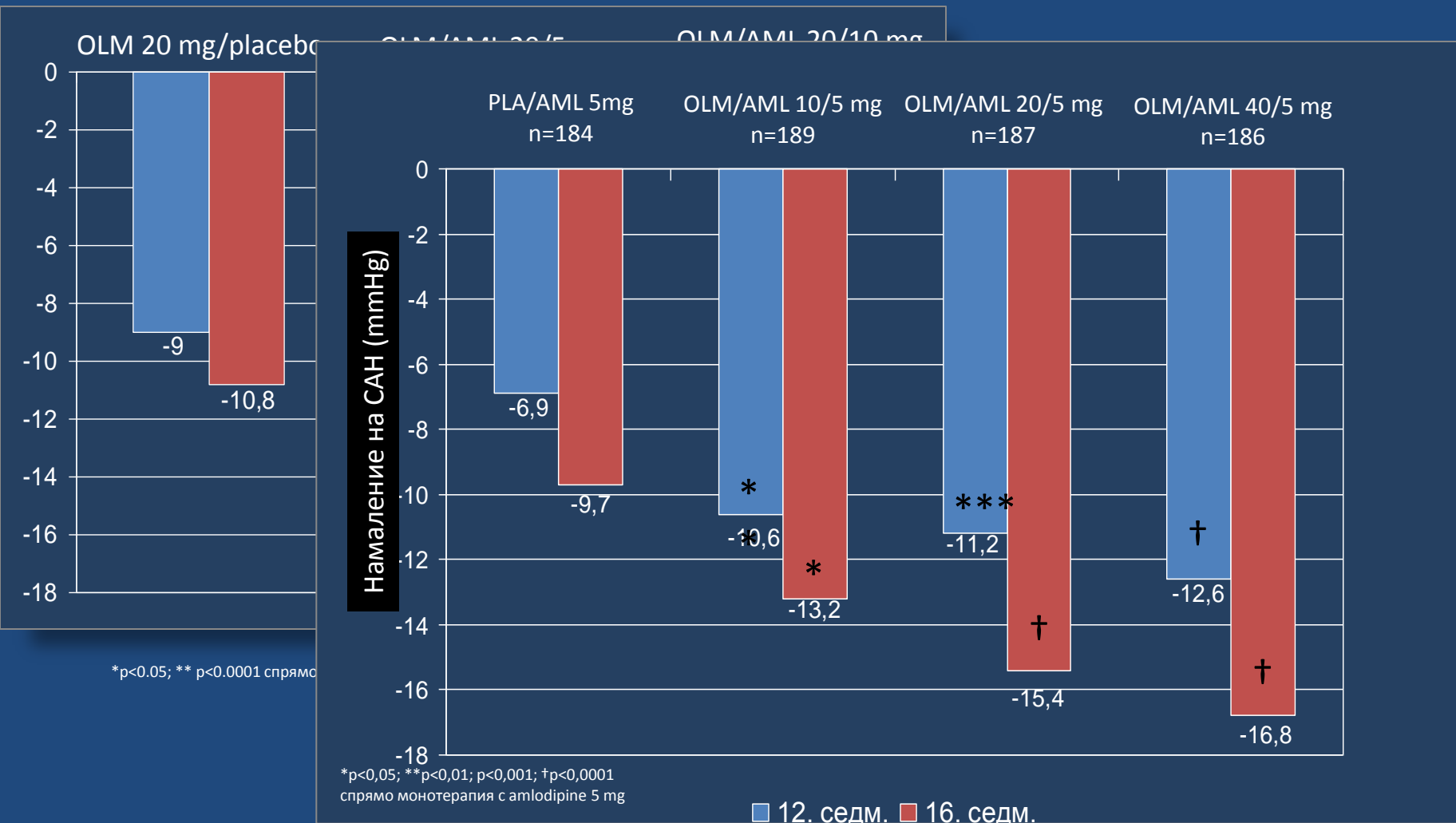
Изводи от проучването СОАСН

1. При пациенти с лека до тежка хипертония, Tesradan[®] е сигнификантно по-ефективен от монотерапия и плацебо за понижаване на АН и достигане на прицелни нива на АН.
2. Tesradan[®] е с добра поносимост и се свързва с по-ниска честота на оток спрямо монотерапия с високи дози amlodipine (10 mg).

АН – артериално налягане

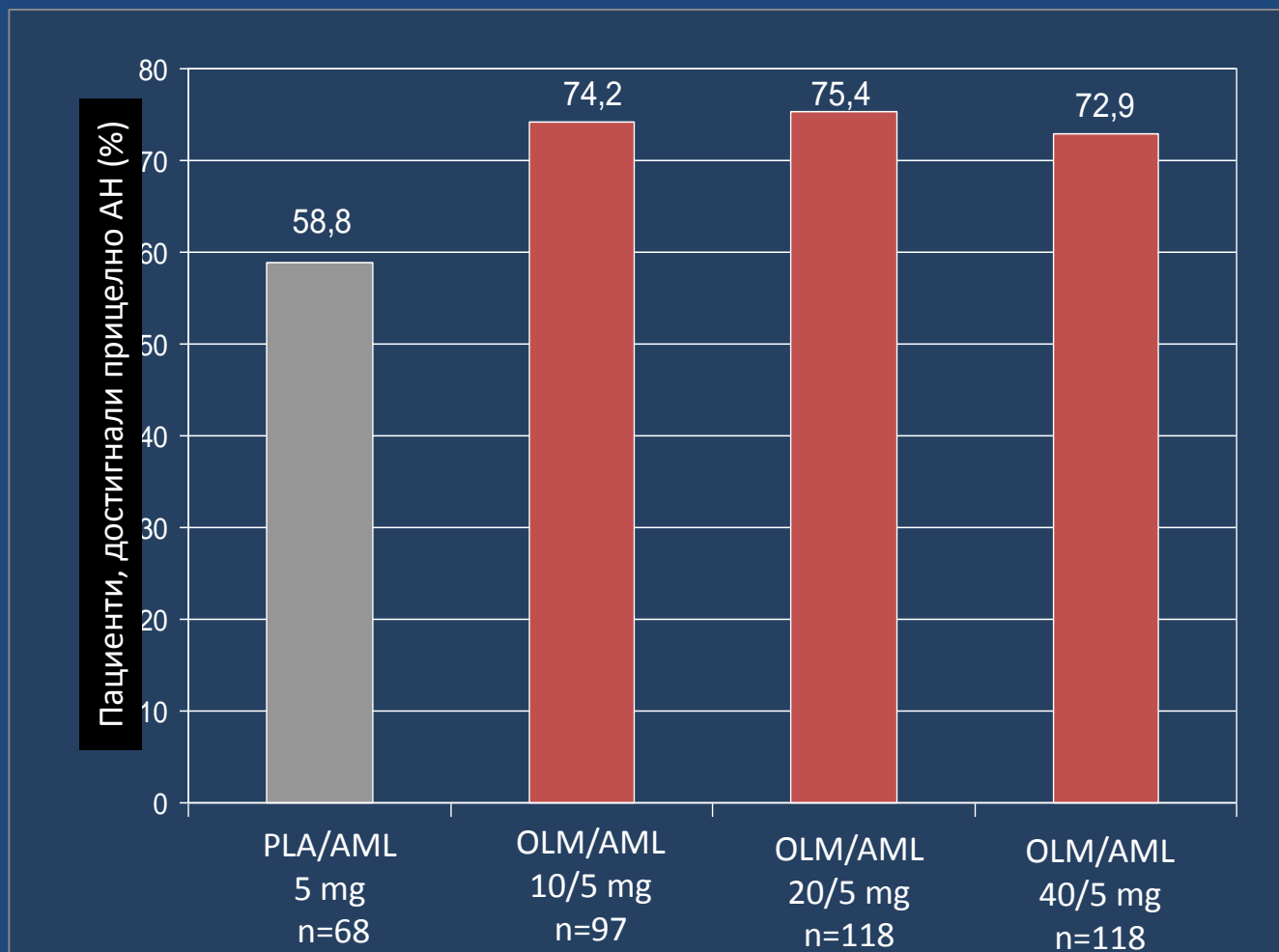
Прицелно АН е <140/90 mmHg, за пациенти с диабет <130/80 mmHg в седнало положение.

Тесрадан® е по-ефективен за понижаване на САЩ спрямо монотерапията с Olmesartan и Amlodipine



Tespadan® води до достигане на прицелното АН в над 70% от пациентите на 24. седмица (първите 8 седмици – монотерапия с amlodipine)

Рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово, многоцентрово проучване. Пациенти с умерена до тежка хипертония, неотговарящи (АН \geq 140/90 mmHg) на 8-седмична монотерапия с amlodipine (5 mg/ден, n=755) се рандомизират на amlodipine 5 mg плюс placebo или olmesartan (10–40 mg) за 8 седмици. Дозата се увеличава до olmesartan/amlodipine 20/5 mg, 40/5 mg или 40/10 mg на 16. седмица при пациенти, които не отговарят на лечението (АН \geq 140/90 mmHg). Графиката показва процент пациенти, които достигат прицелно АН в края на период III, 24 седмици от началото на проучването, като първите 8 седмици са на монотерапия с amlodipine). АН – артериално налягане в седнало положение; САН – систолно АН; ДАН – диастолно АН; Прицелно АН – САН<140 mmHg и ДАН<90 mmHg; при диабетици – САН<130 mmHg и ДАН<80 mmHg; OLM – olmesartan; AML – amlodipine; PLA – placebo

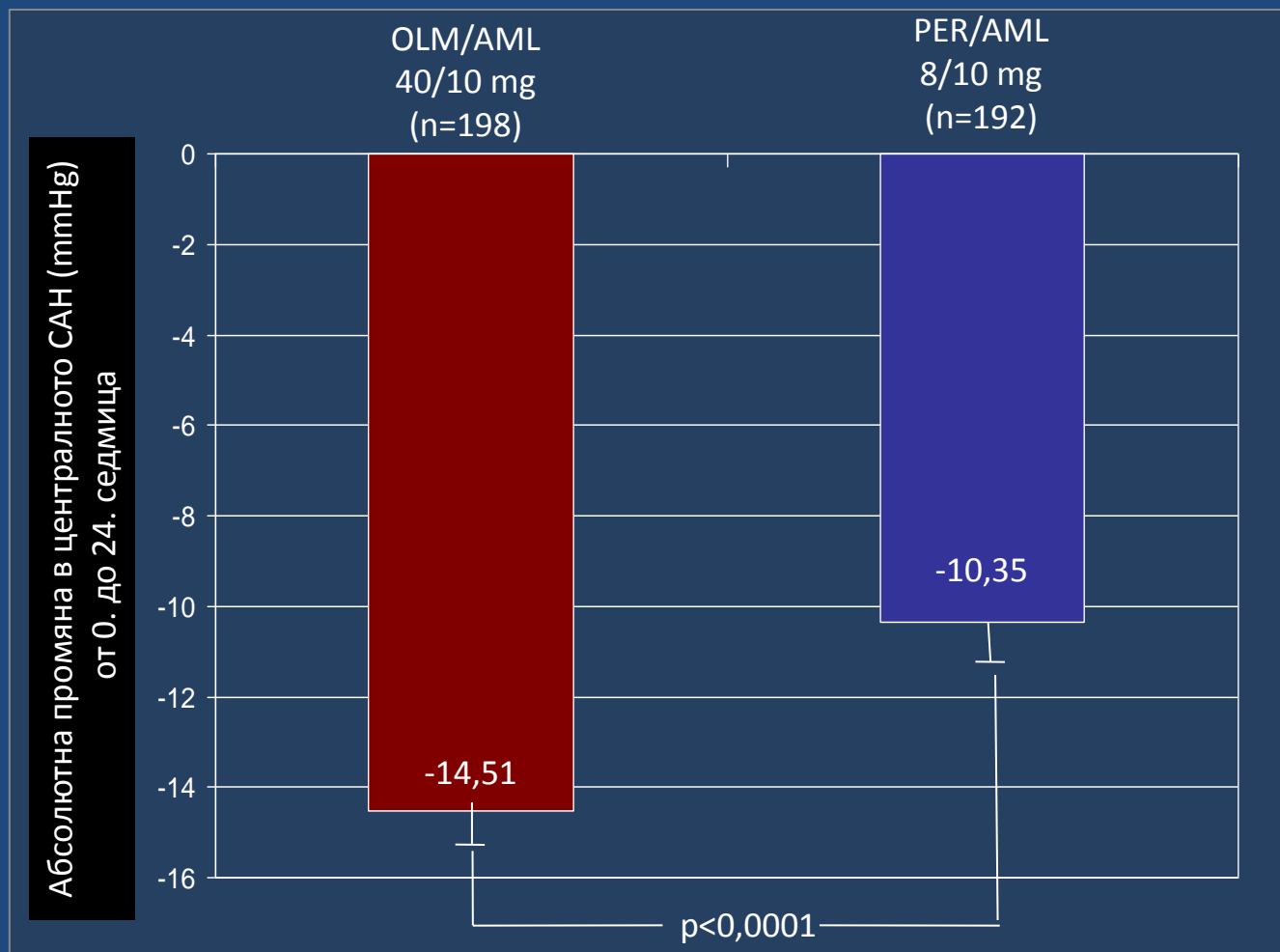


Не всички от изследваните дозировки са налични на пазара в България.

SEVITENSION : Tespadan® води до сигнификантно по-голямо намаление на централното САН спрямо perindopril/amlopidine на 24-та седмица

Рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово, многоцентрово проучване. Включени са нелекувани хипертоници със САН \geq 160 mmHg и \leq 200 mmHg или ДАН \geq 100 mmHg и \leq 115 mmHg или лекувани хипертоници със САН \geq 140 mmHg или ДАН \geq 90 mmHg (САН \geq 130 mmHg или ДАН \geq 80 mmHg при пациенти с диабет или хронично бъбречно увреждане) и с \geq 3 рискови фактора. Включени са в 2-4 седмичен встъпителен период, през който постепенно се преустановява предхождащото антихипертензивно лечение и в края на период всички пациенти са на отворено лечение 10 mg amlodipine. След това при САН/ДАН \geq 140/90 mmHg или \geq 130/80 mmHg за диабетици или при хронично бъбречно увреждане, са рандомизирани двойно-сляпо (1:1) за 24 седмици на фиксирана комбинация olmesartan/amlodipine 40 mg/10 mg веднъж дневно (n=244) или на комбинация perindopril/amlodipine 8 mg/10 mg (n=242) веднъж дневно. На 4. и на 8. седмица при недостатъчен контрол на АН е добавен съответно 12,5 mg и 12,5/25 mg hydrochlorothiazide.

АН – артериално налягане; САН – систолно АН; OLM – olmesartan; AML – amlodipine; PER - perindopril



Първична цел

Изводи от SEVETENSION

- **Tespadan[®] е по-добър от комбинацията PER/AML за понижаване на централното САН при хипертоници с допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори и неконтролирано АН при монотерапия с amlodipine (първична цел).**

АН – артериално налягане;
САН – систолно АН;
ДАН – диастолно АН;
АМАН – АН, определено
чрез амбулаторно
мониторинг;
Нормализирано АН –
САН/ДАН<140/90 mmHg;
OLM – olmesartan;
AML – amlodipine;
PER - perindopril

TESPADAN ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ВИСОКОРИСКОВИ БОЛНИ С ХИПЕРТОНИЯ В РЕАЛНИЯ ЖИВОТ

Проучване SERVE в Германия

- 8237 болни с неконтролирана АХ (от 2187 лекарски практики) са получавали фиксирана комбинация olmesartan-amlodipine в дози 20/5 mg (51.3%), 40/5 mg (30.6%), 40/10 mg (17.9%);
- Степен 2 АХ 39.8%; Степен 1 АХ 18.3%; Степен 3 АХ 18.6%; ИСХ 19.1%;
- Проследени за 12-18 седм , средно 114 дни.

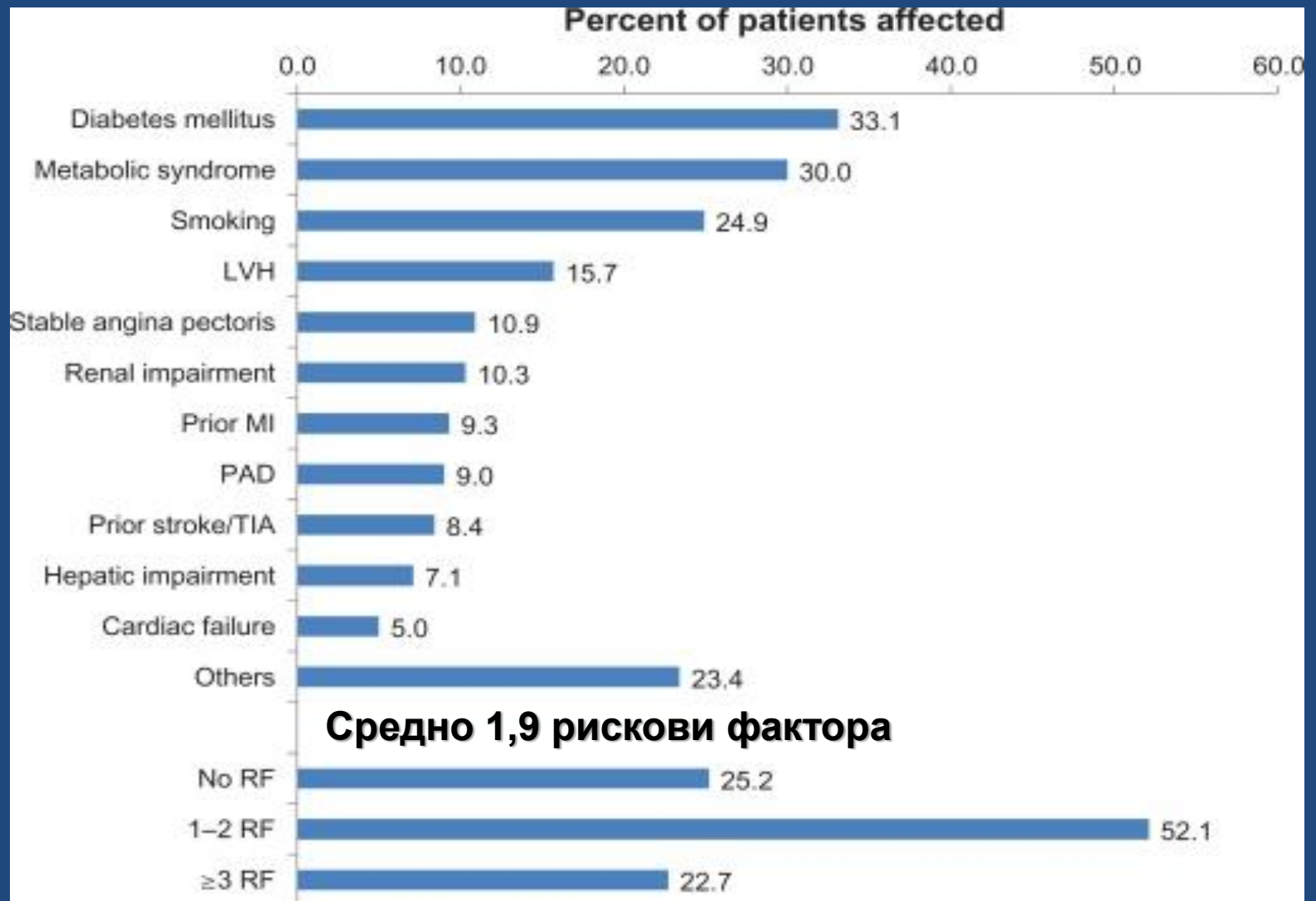
Исходни данни

	n	
Възраст (години)		62.8 ± 11.8
Възраст ≥ 65 год.	3841	46.6
Женски пол (%)	3966	48.1
ВМІ (kg/m ²)		29.0 ± 4.7
Затлъстяване (%)	2835	34.8
Обиколка на талия		
Мъже (% ≥ 102 cm)	2119	59.4
Жени (% ≥ 88 cm)	2567	79.2
Хипертония (%)	8236	99.9
>5 години (%)	3801	47.5

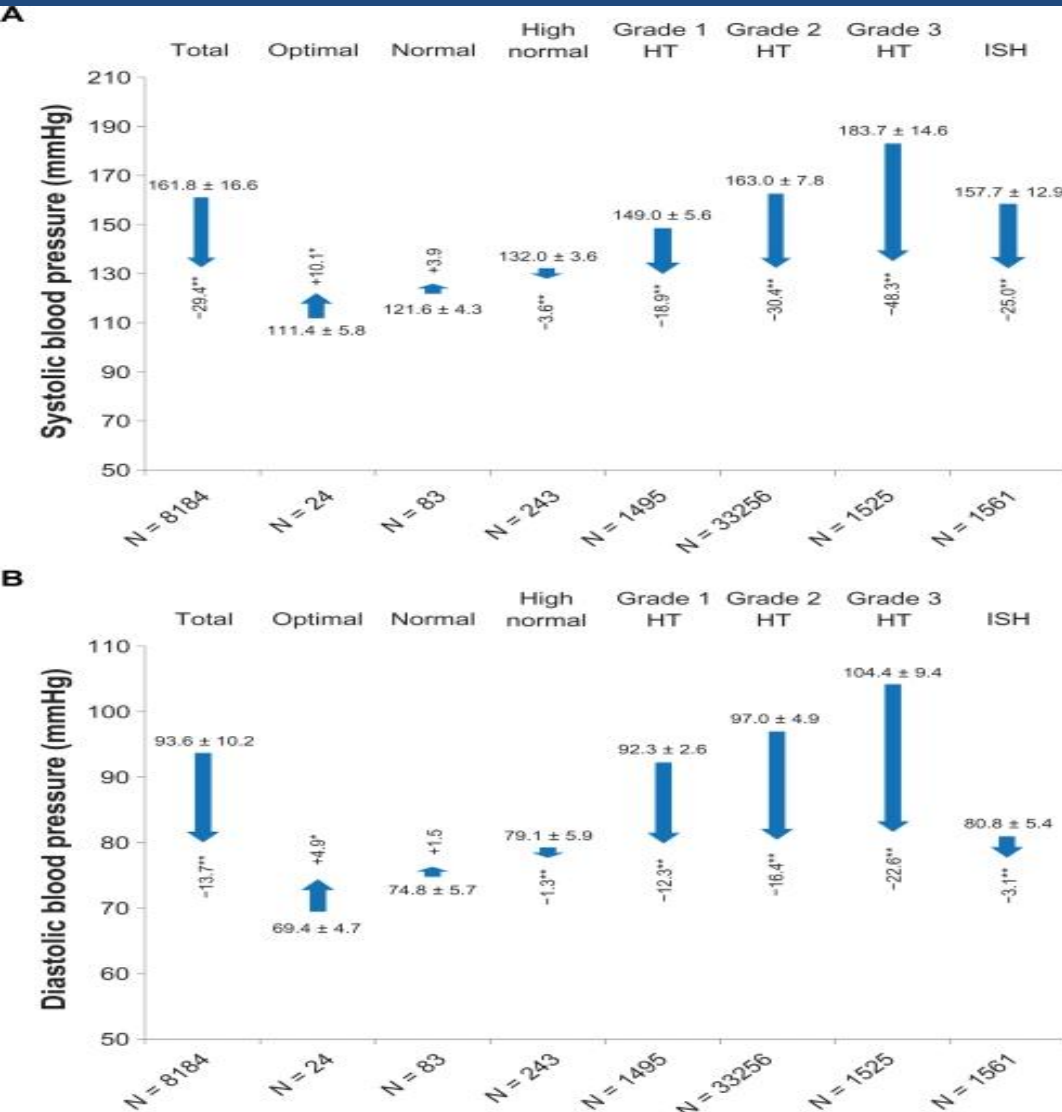
Причини за промяна в терапията

- Липса на ефективност - 73.8%,
- Нетолерантност към предходна терапия - 17.3%,
- Недостатъчно съдействие - 14.2%,
- Преминаване от свободна към фиксирана комбинация - 17.4%.

Рискови фактори



Промяна в АН



↓ АН 29.4/13.7 mm Hg

Степен 1 ↓ 18.9/12.3

Степен 2 ↓ 30.4/16.4

Степен 3 ↓ 48.3/22.6

ИСХ ↓ 25.0/3.1

Сравнение между SERVE и COACH

	Δ Systolic BP			Δ Diastolic BP				
	SERVE	<i>P</i> value versus baseline	SERVE subgroup**	COACH	SERVE	<i>P</i> value versus baseline	SERVE subgroup**	COACH
BP at baseline	161.8 ± 16.6		166.3 ± 15.4	163.8 ± 16.1	93.6 ± 10.2		108.0 ± 5.9	101.6 ± 5.2
Olmesartan-amlodipine 20/5 mg (n = 3254)	-27.6 ± 16.3	<0.0001	-31.9 ± 15.4 (n = 989)	-23.6 ± 14.9 (n = 160)	-13.2 ± 10.6 (n = 3254)	<0.0001	-19.5 ± 8.1 (n = 989)	-14.0 ± 9.1 (n = 160)
Olmesartan-amlodipine 40/5 mg (n = 2749)	-29.5 ± 16.5	<0.0001	-33.0 ± 15.2 (n = 766)	-25.4 ± 14.7 (n = 157)	-13.5 ± 10.5 (n = 2749)	<0.0001	-18.8 ± 8.1 (n = 766)	-15.5 ± 8.2 (n = 157)
Olmesartan-amlodipine 40/10 mg (n = 2083)	-31.0 ± 18.8	<0.0001	-35.0 ± 18.0 (n = 467)	-30.1 ± 15.9 (n = 161)	-14.1 ± 11.7 (n = 2083)	<0.0001	-19.8 ± 9.7 (n = 467)	-19.0 ± 8.9 (n = 161)

** пациенты с критерии за COACH

Bramlage P, et al. Vasc Health Risk Manag. 2010; 6: 803–811

Tespadan®

- Мощна алтернатива за адитивен антихипертензивен ефект^{1,2}
- При всички степени хипертония над 50% от пациентите достигат прицелно АН за 8 седмици³
- При умерена до тежка хипертония на 70% от пациентите достигат прицелно АН за 24 седмици¹
- При умерена до тежка хипертония до 82,2% от пациентите достигат прицелно САН за 52 седмици⁴
- По-ниска честота на периферен оток спрямо монотерапия с amlodipine от 2 до 4 пъти¹

1. Volpe M. et al, Clin Drug Invest 2009;29(1):11-25

2. КХП

3. Chrysant G. et al, Clin Therapeutics 2008;30(4):587-604

4. Mourad JJ et al, Clin Drug Invest 2009;29(6):419-425

5. Barrios V et al, Clin Drug Invest 2009;29(7):427-439

6. Fogari R et al, J Hum Hyertens 2007;21(3):220-224