

Andrzej Januszewicz, Aleksander Prejbisz, Piotr Dobrowolski

Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

Olmesartan w terapii nadciśnienia tętniczego w 2021 r. – przegląd badań klinicznych i wskazań wynikających z obowiązujących wytycznych

Streszczenie

Antagoniści receptora angiotensyny II (sartany) należą do głównych grup leków hipotensyjnych stosowanych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Przedmiotem niniejszego opracowania jest jeden z młodszych przedstawicieli tej grupy – olmesartan, który został zarejestrowany przez *Food and Drug Administration* w 2002 r. Wiele badań klinicznych z zastosowaniem tego leku przeprowadzono w polskich ośrodkach. Z uwagi na wysoką skuteczność hipotensyjną, bardzo dobrą tolerancję i korzystny wpływ na regresję powikłań narządowych olmesartan stanowi cenne uzupełnienie dostępnych leków hipotensyjnych w naszym kraju.

Słowa kluczowe

nadciśnienie tętnicze, sartany, terapia skojarzona

Miejsce sartanów w terapii nadciśnienia tętniczego

Antagoniści receptora AT1, inaczej sartany, to jedna z pięciu głównych grup leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego. Zostały wprowadzone do użycia klinicznego na początku lat 90. XX wieku i mają ugruntowane miejsce w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. W ciągu ponad trzech dekad w dużych badaniach klinicznych udokumentowano ich skuteczność hipotensyjną, wpływ na zmniejszanie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz porównywalny z placebo profil tolerancji [1–3].

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 r. [4] podkreślają, że

w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym oraz w sytuacji współistnienia powikłań narządowych i/lub chorób towarzyszących sartany – obok inhibitorów konwertazy, antagonistów wapnia, β -blokerów i diuretyków – należą do podstawowych grup leków hipotensyjnych (pierwszego rzutu) [2–4].

Zaznaczono, że antagoniści receptora AT1 i inhibitory konwertazy są najczęściej stosowanymi preparatami w leczeniu nadciśnienia tętniczego i posiadają najwięcej wskazań w sytuacjach szczególnych. Sartany są szczególnie wskazane (preferowane w pierwszym rzucie) u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z: przerostem mięśnia lewej komory serca, przebytym udarem mózgu, cu-

krzycą, zespołem metabolicznym, cukrzycową i niecukrzycową chorobą nerek, niewydolnością nerek, albuminurią i białkomoczem. Zwraca się również uwagę na korzyści ze stosowania sartanów u chorych na astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i u mężczyzn z zaburzeniami w sferze seksualnej. Do sytuacji klinicznych, w których antagoniści receptora AT1 są lekami drugiego rzutu, zaliczono: chorobę niedokrwienną serca, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze w wieku podeszłym i izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze [2, 4].

W praktyce klinicznej należy pamiętać o bezwzględnych przeciwwskazaniach do stosowania sartanów, do których zalicza się ciążę i okres karmienia, hiperkaliemię (> 4,5 mmol/l), obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie jedynej tętnicy nerkowej. Wytyczne PTNT 2019 podkreślają ważne miejsce antagonistów receptora AT1 w leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w połączeniu z antagonistami wapnia oraz diuretykami tiazydopodobnymi i tiazydowymi – zagadnienie to zostanie omówione w dalszej części opracowania [2, 4].

Autorzy wytycznych PTNT 2019 zalecają również wykorzystanie w terapii nadciśnienia tętniczego preparatów złożonych: „w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia (badania STITCH i ACCOMPLISH), uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (metaanalizy)” [4].

Miejsce antagonistów receptora AT1 w terapii nadciśnienia tętniczego omawiają również wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESC/ESH) z 2018 r., które zaliczają sartany do pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych do rozpoczynania i kontynuacji leczenia tej choroby. Wynika to przede wszystkim z ich udokumentowanego wpływu na zmniejszanie śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zaznaczono jednak, że pomimo porównywalnej skuteczności hipotensyjnej oraz wpływu na ograniczanie powikłań sercowo-naczyniowych istnieją różnice pomiędzy poszczególnymi grupami leków w zakresie ich tolerancji przez chorych oraz częstości przerywania terapii [2].

W wytycznych ESC/ESH 2018 zaznaczono, że sartany są jednymi z najpowszechniej stosowanych leków hipotensyjnych obok inhibitorów konwertazy, a terapia oparta na antagonistach receptora AT1 wiąże się z porównywalną z placebo częstością

występowania objawów niepożądanych oraz znacznie niższą częstością przerywania leczenia.

Do szczególnie korzystnych działań sartanów zaliczono: zmniejszanie albuminurii, zwalnianie tempa rozwoju nefropatii cukrzycowej i niecukrzycowej, prewencję lub regresję wczesnych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego (m.in. przerostu mięśnia lewej komory serca oraz zmian strukturalnych tętniczek) [2, 4, 5].

Udokumentowano korzyści ze stosowania sartanów oraz inhibitorów konwertazy u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i niewydolnością serca.

Wytyczne ESC/ESH 2018 omawiają również zasady leczenia skojarzonego nadciśnienia tętniczego. Zaznaczono w nich, że podstawę terapii powinien stanowić sartan lub inhibitor konwertazy, do którego należy dołączyć antagonistę wapnia, diuretyk tiazydowy lub diuretyk tiazydopodobny. Takie połączenia są dostępne w preparatach złożonych, co bardzo upraszcza prowadzenie terapii, umożliwia bardziej elastyczny dobór dawek obydwu leków i ich zwiększanie [2].

Miejsce sartanów w terapii nadciśnienia tętniczego współistniejącego z cukrzycą przedstawiają najnowsze wytyczne ESC z 2019 r. [3]. Leki hamujące aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) są zalecane u chorych na cukrzycę typu 2, zwłaszcza przy obecności mikroalbuminurii i białkomoczu oraz współistniejącym przerostcie mięśnia lewej komory serca. Za optymalne przyjęto rozpoczynanie terapii nadciśnienia tętniczego od skojarzenia sartanu lub inhibitora konwertazy z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym albo tiazydopodobnym.

Przedmiotem niniejszego opracowania jest jeden z młodszych przedstawicieli tej grupy leków – olmesartan, który został zarejestrowany przez *Food and Drug Administration* (FDA) w 2002 r. Wiele badań klinicznych z zastosowaniem tego leku przeprowadzono w polskich ośrodkach, m.in. w Narodowym Instytucie Kardiologii w Warszawie [5–8].

Z uwagi na wysoką skuteczność hipotensyjną i korzystny wpływ na powikłania narządowe oraz progresję miażdżycy olmesartan stanowi cenne uzupełnienie leków hipotensyjnych dostępnych na naszym rynku.

Charakterystyka farmakologiczna olmesartanu

Olmesartan jest podawany w postaci proleku – medosomilu olmesartanu, który ulega hydrolizie w ścianie jelit do aktywnego metabolitu – olmesartanu. Olmesartan nie ulega dalszemu metabolizmowi [9, 10].

Medoksomil olmesartanu charakteryzuje się 26-procentową biodostępnością i w ponad 99% wiąże się z białkami osocza. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na jego biodostępność. Stężenie olmesartanu w osoczu osiąga stan stały po 5 dniach stosowania leku raz dziennie. Czas połowicznego działania wynosi 12–15 godzin, lek jest wydalany w 40% przez nerki i w 60% z żółcią [9, 10]. Olmesartan charakteryzuje się niskim powinowactwem wobec cytochromu P450, nawet w bardzo wysokim stężeniu nie hamuje CYP2C9. Wpływ stosowania leków zubożających kwas solny na farmakokinetykę olmesartanu był nieistotny. Wyniki badań wskazują, że nie jest konieczna zmiana dawki u chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek, a także z łagodnym upośledzeniem funkcji wątroby [9, 10].

Skuteczność hipotensyjna olmesartanu

Olmesartan, podobnie jak inne leki blokujące receptor angiotensyny II typu 1, znalazł zastosowanie w terapii nadciśnienia tętniczego, jest skuteczny w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym jego cięższych postaci [11, 12]. Dawka leku stosowana w leczeniu nadciśnienia tętniczego mieści się zazwyczaj w zakresie 10–40 mg [13–22].

Skuteczność hipotensyjną olmesartanu w monoterapii i w leczeniu skojarzonym oceniono w wielu badaniach klinicznych. Efekt hipotensyjny olmesartanu osiągnąć jest stosunkowo szybko – w badaniu z zastosowaniem domowych pomiarów ciśnienia tętniczego stosowanie olmesartanu w dawce 20 mg wiązało się z uzyskaniem *plateau* efektu hipotensyjnego po 9 dniach terapii. Amplituda efektu hipotensyjnego w tym badaniu wyniosła 14,7 mm Hg dla skurczowego ciśnienia tętniczego [13, 14, 23–26].

Skuteczność hipotensyjna olmesartanu w porównaniu z innymi sartanami

Olmesartan charakteryzuje się porównywalną lub bardziej wyrażoną skutecznością hipotensyjną w stosunku do innych sartanów [27–34].

Badanie Smitha i wsp. [35] objęło 588 chorych na nadciśnienie tętnicze. Pacjentów przydzielono losowo do grup, w których stosowano: olmesartan w dawce 20 mg, losartan – 50 mg, walsartan – 80 mg i irbesartan – 150 mg. W 8-tygodniowej obserwacji wykazano istotnie bardziej wyrażone obniżenie ciśnienia tętniczego oceniane za pomocą całodobowej rejestracji w grupie leczonej olmesartanem w porównaniu

z grupami, w których stosowano losartan i walsartan. Efekt hipotensyjny olmesartanu był liczbowo, ale nie statystycznie większy niż efekt irbesartanu. Należy podkreślić, że olmesartan silniej obniżał ciśnienie również podczas ostatnich 4 i 2 godzin rejestracji, a więc w godzinach porannych. Wskazuje to na rozciągający się na 24 godziny istotny efekt hipotensyjny tego leku. Zapewnienie przez olmesartan lepszej kontroli ciśnienia tętniczego w godzinach wczesnoporannych jest istotne z klinicznego punktu widzenia, ponieważ w tym okresie doby częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych jest największa.

Należy odnotować interesujące badanie, które przeprowadzono również w polskich ośrodkach, obejmujące 643 chorych na nadciśnienie tętnicze. Chorzy losowo otrzymywali 20 mg olmesartanu lub 8 mg kandesartanu przez 8 tygodni. W toku obserwacji stwierdzono bardziej wyrażony efekt hipotensyjny olmesartanu niż kandesartanu – istotność statystyczną uzyskano dla różnicy w wysokości skurczowego ciśnienia tętniczego z okresu dnia oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego z okresu doby i dnia. Warto podkreślić dobrą tolerancję leczenia, częstość zdarzeń niepożądanych była niska i porównywalna pomiędzy grupami [8].

Dwa badania o akronimie COTO [36], obejmowały odpowiednio 165 i 152 chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z cukrzycą. W pierwszym badaniu (CO) chorzy byli przez 16 tygodni leczeni kandesartanem w dawce 8 mg, następnie olmesartanem w dawce 20 mg przez 16 tygodni, a potem ponownie kandesartanem w dawce 8 mg przez 16 tygodni. W drugim badaniu (TO) chorzy byli przez 16 tygodni leczeni telmisartanem w dawce 40 mg, następnie olmesartanem w dawce 20 mg przez 16 tygodni, a potem ponownie telmisartanem w dawce 40 mg przez 16 tygodni.

Wykazano, że leczenie olmesartanem w porównaniu z leczeniem telmisartanem i kandesartanem charakteryzuje się bardziej wyrażonym obniżeniem ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych i domowych, a także silniejszym obniżeniem albuminurii. Obserwowane różnice dotyczyły zarówno pierwszego, jak i kolejnego okresu leczenia telmisartanem i kandesartanem [8, 36, 37].

Wpływ na powikłania narządowe i markery stanu zapalnego

W toku dotychczasowych badań wykazano korzystny wpływ stosowania olmesartanu na:

- parametry stanu zapalnego (m.in. badanie EUTOPIA [38]),

- rozwój i progresję miażdżycy (m.in. badania OLIVUS i MORE [6]),
- przebudowę ściany naczyniowej [39–43],
- parametry elektrokardiograficzne przebudowy lewej komory (m.in. badanie ROADMAP [7, 44–48]),
- albuminurię (m.in. badanie ROADMAP [7, 44–48]).

Duże zainteresowanie wzbudziły opublikowane w 2004 r. wyniki badania z randomizacją i podwójnie ślepą próbą EUTOPIA [38], które przeprowadzono również w ośrodkach klinicznych w Polsce. Do badania włączono 199 chorych z nadciśnieniem tętniczym i z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy lub z cukrzycą, lub z hipercholesterolemią. Ponadto chorzy musieli charakteryzować się zwiększonymi parametrami stanu zapalnego (m.in. zwiększonym stężeniem wysoko czułego CRP > 3 mg/l). Wykazano, że leczenie olmesartanem było związane z istotnym zmniejszeniem stężenia w surowicy wysoce czułego białka CRP, wysoce czułego TNF- α , IL-6 i MCP-1, niezależnie od przyjmowania lub nie statyny. Autorzy badania podsumowali, że stosowanie olmesartanu wpływa na zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego, co może być związane z korzystnym oddziaływaniem na układ sercowo-naczyniowy.

Warto w tym miejscu przytoczyć wyniki badania, w którym porównano wpływ stosowania olmesartanu i atenololu na przebudowę tętnic oporowych. Pogrubienie ściany tętnic oporowych jest stosunkowo wcześniej występującym powikłaniem nadciśnienia tętniczego związanym z jego utrwaleniem. Po roku terapii stwierdzono istotne zmniejszenie względnej grubości ściany tętnicy jedynie w grupie olmesartanu. Wyniki badania wskazują, że blokowanie receptorów AT1 za pomocą olmesartanu korzystnie wpływa na zmienioną ścianę tętnic oporowych u chorych na nadciśnienie tętnicze [49].

Raff i wsp. [50] przeprowadzili ocenę wpływu leczenia olmesartanem na elektrokardiograficzne wykładniki przerostu mięśnia lewej komory u chorych włączonych do badania ROADMAP. Analizą objęto 1513 chorych włączonych do badania ROADMAP. W grupie leczonej olmesartanem w porównaniu z placebo wykazano mniejszą częstość zwiększenia iloczynu Cornell do wartości mieszczących się w najwyższym kwartylu. Oceniając poszczególne wykładniki przebudowy mięśnia lewej komory, wykazano ich istotne zmniejszenie w grupie leczonej olmesartanem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Zapobieganie rozwojowi mikroalbuminurii – badanie ROADMAP

Badanie kliniczne z randomizacją i z zastosowaniem podwójnie ślepej ROADMAP [7, 44–48] przeprowadzono w 19 krajach w Europie, uczestniczyły w nim również ośrodki z Polski. Objęto ono 4449 chorych na cukrzycę typu 2 charakteryzujących się wydalaniem albuminy z moczem w zakresie wartości prawidłowych (normoalbuminuria) niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego, którzy zostali losowo przydzieleni do dwóch grup: otrzymujących olmesartan lub placebo. Główny punkt końcowy stanowił czas do rozwinięcia mikroalbuminurii. Mediana okresu obserwacji wynosiła 3,2 roku. W grupie otrzymującej olmesartan do rozwoju mikroalbuminurii doszło u 8,2% chorych (mediana czasu 722 dni), natomiast w grupie placebo u 9,8% chorych (mediana czasu 576 dni). Warto odnotować, że w badaniu ROADMAP wykazano w analizie *post hoc* korzystny wpływ leczenia olmesartanem w porównaniu z placebo u chorych na cukrzycę typu 2 na częstość ocenianych łącznie zdarzeń: ostrego zespołu wieńcowego, niemego zawału serca, hospitalizacji z powodu niewydolności serca i rewaskularyzacji wieńcowej [5].

Tolerancja leczenia olmesartanem

Olmesartan charakteryzuje się korzystnym profilem tolerancji, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych była na ogół porównywalna z placebo. Chilman-Blair i wsp. [14] przeprowadzili analizę 7 badań klinicznych (3095 chorych), w których stosowano olmesartan lub placebo. Wykazali porównywalną częstość zgłaszania zdarzeń niepożądanych przez chorych leczonych olmesartanem i chorych otrzymujących placebo. Najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból głowy (olmesartan 7,8% chorych vs placebo 9,4% chorych). Analizą Puchlera i wsp. objęto 3095 chorych leczonych olmesartanem lub stosujących placebo w badaniach klinicznych z czasem obserwacji 6–52 tygodni. Wykazano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących olmesartan i placebo niezależnie od dawki olmesartanu z wyjątkiem zaburzeń żołądkowo-jelitowych (olmesartan 8,6% vs placebo 5,2%) [51, 52].

Leczenie skojarzone oparte na olmesartanie

Zgodnie z wytycznymi ESC/ESH z 2018 r. [2] praktycznie terapię nadciśnienia tętniczego u zdecy-

dowanej większości chorych należy rozpocząć od leczenia skojarzonego. W wytycznych PTNT z 2019 r. [4] zaadaptowano strategię terapii nadciśnienia tętniczego z zaleceń ESC/ESH z 2018 r., opartą na trzech prostych krokach.

W przypadku nieskuteczności leczenia za pomocą skojarzenia inhibitora konwertazy angiotensyny lub sartanu z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym albo tiazydopodobnym kolejnym optymalnym krokiem jest leczenie skojarzone trzema lekami: lekiem hamującym układ RAA, antagonistą wapnia i diuretykiem tiazydowym lub tiazydopodobnym [53–59].

Olmesartan plus amlodypina

Wytyczne ESC/ESH z 2018 r. wskazują, że skojarzenie sartanu i antagonisty wapnia (np. olmesartanu i amlodypiny) może być zastosowane jako pierwszy etap leczenia w następujących sytuacjach klinicznych: niepowikłane nadciśnienie tętnicze, stan po udarze mózgu i z chorobą tętnic obwodowych, choroba wieńcowa, przewlekła choroba nerek [2].

Olmesartan jest jednym z najsilniej działających hipotensyjnie sartanów, przez co w skojarzeniu z drugim silnym lekiem hipotensyjnym – amlodypiną – pozwala osiągnąć docelowe wartości ciśnienia tętniczego u większości chorych [60–67].

W badaniu COACH [68], do którego włączono 1940 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym, oceniono skuteczność hipotensyjną amlodypiny i olmesartanu w monoterapii i w leczeniu skojarzonym. Wykazano najbardziej wyrażone obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych stosujących amlodypinę w dawce 10 mg oraz olmesartan w dawce 40 mg w leczeniu skojarzonym. Także u chorych leczonych skojarzeniem olmesartanu w dawce 20 mg i amlodypiny w dawce 5 mg obniżenie ciśnienia tętniczego było większe niż u chorych leczonych najwyższymi dawkami tych leków w monoterapii. Ponadto stwierdzono, że 67–80% pacjentów stosujących olmesartan i amlodypinę osiąga w ciągu 8 tygodni wartości ciśnienia < 140/90 mm Hg wśród chorych z niepowikłanym nadciśnieniem i < 130/80 mm Hg wśród chorych z nadciśnieniem i współistniejącą cukrzycą.

Obowiązujące wytyczne wskazują na konieczność uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego w ciągu 3 miesięcy, a omawiane skojarzenie pozwala na uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego u większości chorych z nadciśnieniem umiarkowanym i ciężkim w zaleconym czasie [2, 4].

Istotnym czynnikiem, który wpływa na wytrwałość terapeutyczną, są działania niepożądane. Wykazano korzystny wpływ dołączenia olmesartanu do amlodypiny na częstość występowania obrzęków obwodowych. W badaniu COACH częstość występowania obrzęków w toku stosowania 10 mg amlodypiny w monoterapii była istotnie wyższa niż u chorych otrzymujących skojarzenie 10 mg amlodypiny z 20 mg lub 40 mg olmesartanu [68].

W badaniu AZTEC [69], do którego włączono 185 chorych na nadciśnienie tętnicze, badano skuteczność hipotensyjną skojarzenia olmesartanu z amlodypiną. U wszystkich badanych na początku terapii włączono amlodypinę w dawce 5 mg i w efekcie osiągnięto wartości ciśnienia < 140/90 mm Hg jedynie u 23,8% chorych. Następnie dołączono olmesartan, zwiększając dawkę co 3 tygodnie. Leczenie skojarzone amlodypiną w dawce 5 mg i olmesartanem w dawce 20 mg obniżyło ciśnienie do wartości < 140/90 mm Hg u prawie połowy chorych, a amlodypiną w dawce 5 mg i olmesartanem w dawce 40 mg – u 67% chorych. Zastosowanie leczenia skojarzonego 10 mg amlodypiny i 40 mg olmesartanu pozwoliło na osiągnięcie wartości docelowych u 76,8% chorych. Należy podkreślić, że leczenie skojarzone amlodypiną z olmesartanem było skuteczne w obniżaniu ciśnienia, ale również bezpieczne, nawet w najwyższych dawkach (amlodypina 10 mg plus olmesartan 40 mg). W trakcie przyjmowania 40 mg olmesartanu i 10 mg amlodypiny nie obserwowano epizodów hipotonii [69].

Ważnym elementem leczenia nadciśnienia tętniczego jest osiąganie docelowych wartości ciśnienia tętniczego w ciągu całej doby. W badaniu AZTEC stwierdzono, że połączenie amlodypiny i olmesartanu jest skuteczne pod tym względem, co potwierdzono w 24-godzinny monitorowaniu ciśnienia tętniczego [69].

Należy również odnotować badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą przeprowadzone w 9 krajach w Europie, w tym w Polsce [62]. Badaniem objęto chorych na umiarkowane i ciężkie nadciśnienie tętnicze. Leczenie rozpoczynano od amlodypiny w dawce 5 mg. Jeżeli po 8 tygodniach terapii ciśnienie tętnicze było wyższe od 140/90 mm Hg, chorzy byli losowo przydzielani do grup otrzymujących olmesartan i amlodypinę (różne kombinacje dawek) lub placebo i amlodypinę. Jeżeli po kolejnych 8 tygodniach leczenia nadal nie udało się obniżyć ciśnienia tętniczego do wartości docelowych, intensyfikowano terapię (w grupie placebo plus amlodypina chorzy mogli otrzymać olmesartan

z amlodypiną). Stwierdzono istotnie bardziej wyrażone obniżenie ciśnienia tętniczego w grupach stosujących olmesartan i amlodypinę w porównaniu z grupą leczoną amlodypiną w monoterapii. Intensyfikacja terapii wiązała się z dodatkowym obniżeniem ciśnienia tętniczego i uzyskaniem wartości docelowych u większego odsetka chorych.

W badaniach dotyczących połączenia olmesartanu i amlodypiny wykazano, że skuteczność hipotensyjna tego skojarzenia zależy od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego [62].

Mourad i wsp. [70] przeanalizowali wyniki opisanego powyżej badania Volpe i wsp. [62]. Wykazano związek pomiędzy nasileniem efektu hipotensyjnego a wyjściowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Autorzy badania podkreślają szczególnie istotnie wyrażony efekt hipotensyjny skojarzenia olmesartanu z amlodypiną (w dawkach 40 mg/10 mg lub 40 mg/5 mg) u chorych z wyższymi wyjściowo wartościami ciśnienia tętniczego.

W tym kontekście interesujące są też wyniki badania obserwacyjnego SERVE, w którym oceniono skuteczność hipotensyjną preparatów złożonych opartych na olmesartanie i amlodypinie w codziennej praktyce. Do badania włączono 8241 chorych z nieskutecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym za pomocą stosowanego dotychczas leczenia hipotensyjnego (91% chorych stosowało wcześniej leczenie hipotensyjne, 23% chorych stosowało wcześniej preparat złożony oparty na leku hamującym układ RAA i antagoniście wapnia lub diuretyku). Okres obserwacji wynosił 12–18 tygodni (mediana 110 dni). Średnie obniżenie ciśnienia tętniczego wyniosło 29/13,5 mm Hg, a wielkość obniżenia zależała od wyjściowych wartości ciśnienia. Najsilniej wyrażone obniżenie ciśnienia tętniczego obserwowano u chorych z wartościami ciśnienia tętniczego mieszczącymi się w zakresie nadciśnienia tętniczego 3. stopnia [71].

Warto odnotować analizę badania Volpe i wsp. [62], którą przedstawili Bilo i wsp. [61], dotyczącą wpływu leczenia skojarzonego za pomocą olmesartanu i amlodypiny na wysokość ciśnienia tętniczego w całodobowej rejestracji. Analizą objęto 626 chorych, którzy byli nieskutecznie leczeni amlodypiną i których losowo przydzielono do grup otrzymujących amlodypinę (5 mg) lub olmesartan i amlodypinę (10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg i 40 mg/5 mg). Po 8 tygodniach dawki stosowanych leków mogły być zwiększone, a do amlodypiny w monoterapii mógł być dołączony olmesartan. Wykazano istotnie bardziej wyrażone obniżenie ciśnienia tę-

niczego z okresu doby w całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego w porównaniu ze stosowaniem amlodypiny w monoterapii. Stosowanie leczenia skojarzonego za pomocą olmesartanu i amlodypiny było związane z istotnie bardziej wyrażonym obniżeniem ciśnienia tętniczego w godzinach przedpołudniowych i porannych w porównaniu ze stosowaniem amlodypiny. Oszacowano, że dla ciśnienia skurczowego wskaźnik T/P dla olmesartanu i amlodypiny wynosi 0,80 dla 20 mg/5 mg i 0,78 dla 10 mg/5 mg. Świadczy to o stabilnym, utrzymującym się przez 24 godziny efekcie hipotensyjnym tego skojarzenia [61, 62].

Olmesartan plus diuretyk tiazydowy

W ostatnich latach przedmiotem dużego zainteresowania było wprowadzenie do terapii nadciśnienia preparatu złożonego z olmesartanu oraz diuretyku tiazydowego – hydrochlorotiazydu [72, 73].

Cechuje się on dużą skutecznością hipotensyjną, a dotychczasowe badania kliniczne oparte na całodobowym automatycznym monitorowaniu ciśnienia tętniczego wskazują na długotrwały efekt hipotensyjny omawianego preparatu stosowanego w jednej dawce dobowej, łagodny początek działania oraz brak niekorzystnego wpływu na dobowy rytm ciśnienia tętniczego [72–74].

Skuteczność tego połączenia udokumentowano w wielu badaniach klinicznych przeprowadzonych u chorych na nadciśnienie pierwotne. Wybrane programy omówiono poniżej.

Do badania Izzo i wsp. [53] włączono 170 chorych ze skurczowym ciśnieniem tętniczym ≥ 160 mm Hg. Chorzy otrzymywali przez pierwsze 3 tygodnie 20 mg olmesartanu na dobę. Jeśli podczas kolejnych wizyt ciśnienie wynosiło $\geq 120/80$ mm Hg, intensyfikowano leczenie, zwiększając dawkę olmesartanu, a następnie dołączając do terapii hydrochlorotiazyd. Leczenie skojarzone olmesartanem z hydrochlorotiazydem było istotnie skuteczniejsze niż monoterapią olmesartanem.

Interesujące jest również badanie Rumpa i wsp. [75], którym objęto chorych na nadciśnienie tętnicze 2. i 3. stopnia. Badanie to zostało przeprowadzone m.in. w Polsce. Chorzy otrzymywali przez pierwsze 8 tygodni olmesartan w dawce 40 mg na dobę, a następnie byli losowo przydzielani do trzech grup, w których stosowano olmesartan i hydrochlorotiazyd w zróżnicowanych dawkach, lub jednej, w której kontynuowano terapię olmesartanem. Wykazano wyższą skuteczność leczenia skojarzeniami olmesartanu i hydrochlorotiazydu

w porównaniu ze stosowaniem olmesartanu w monoterapii.

Wytyczne ESC/ESH z 2018 r. [2] wskazują, że skojarzenie sartanu i diuretyku tiazydowego (np. olmesartanu i hydrochlorotiazydu) może być zastosowane jako pierwszy etap leczenia w następujących sytuacjach klinicznych: niepowikłane nadciśnienie tętnicze, większość przypadków nadciśnienia z powikłaniami narządowymi i cukrzycą, stan po udarze mózgu i z chorobą tętnic obwodowych, choroba wieńcowa, przewlekła choroba nerek.

Olmesartan plus amlodypina plus diuretyk tiazydowy

Wytyczne ESC/ESH z 2018 r. [2] wskazują taki sposób postępowania m.in. na podstawie badań dotyczących leczenia skojarzonego olmesartanem, hydrochlorotiazydem i amlodypiną [53–59].

Warto przytoczyć wyniki badania TRINITY [59], do którego włączono 2492 chorych na nadciśnienie tętnicze w średnim wieku 55 lat i ze średnim ciśnieniem tętniczym 168,5/101 mm Hg. W badanej grupie porównano schemat postępowania oparty na rozpoczęciu leczenia od skojarzenia 2 leków [olmesartan plus amlodypina lub olmesartan plus hydrochlorotiazyd (HCTZ), lub amlodypina plus HCTZ]. Po 4 tygodniach kontynuowano leczenie dwoma lekami hipotensyjnymi lub dołączono trzeci lek (wszyscy chorzy w podgrupach trzech leków hipotensyjnych otrzymywali niezależnie od wyjściowego skojarzenia: olmesartan plus amlodypinę plus HCTZ). Wykazano istotnie większą skuteczność leczenia hipotensyjnego trzema lekami w porównaniu ze stosowaniem dwóch leków po 12 tygodniach terapii (średnie obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych leczonych trzema lekami hipotensyjnymi wynosiło 37,1/21,8 mm Hg).

Analiza tego badania wskazuje, że u chorych, u których po 4 tygodniach terapii dwoma lekami hipotensyjnymi nie zostanie osiągnięty cel terapeutyczny, kontynuacja terapii dwulekowej (niezależnie od stosowanego skojarzenia) w porównaniu z dołączeniem trzeciego leku wiąże się z uzyskaniem wartości docelowych ciśnienia tętniczego w 12-tygodniowej obserwacji w znacznie niższym odsetku. U ponad połowy chorych, u których nie uzyskano kontroli ciśnienia tętniczego w wyniku terapii dwoma lekami hipotensyjnymi, dołączenie trzeciego leku (zastosowanie skojarzenia olmesartan plus amlodypina plus

HCTZ) pozwalało na uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego w ciągu kolejnych 8 tygodni. W całej badanej populacji chorych stosujących leczenie prowadzone w dwóch krokach – dwa, a następnie trzy leki hipotensyjne – po 12 tygodniach (a więc tak jak zalecają wytyczne) wartości ciśnienia skurczowego < 140 mm Hg i rozkurczowego < 90 mm Hg uzyskano u odpowiednio 74% i 86% pacjentów.

Warto w tym miejscu przywołać także interesujące badanie Neutel i wsp., w którym u chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. i 2. stopnia leczenie intensyfikowano (w przypadku nieuzyskiwania ciśnienia \leq 130/85 mm Hg), przechodząc stopniowo od monoterapii olmesartanem poprzez leczenie skojarzone olmesartanem i HCTZ do leczenia skojarzonego za pomocą olmesartanu, HCTZ i amlodypiny [76, 77].

Wśród chorych z wyjściowymi wartościami ciśnienia mieszczącymi się w zakresie 2. stopnia nadciśnienia tętniczego wartości ciśnienia \leq 130/85 mm Hg, a więc obecnie obowiązujące, uzyskano u 54% pacjentów leczonych olmesartanem i HCTZ oraz u 81% pacjentów leczonych olmesartanem, amlodypiną i HCTZ.

Wyniki tego badania podkreślają fakt, że konieczne jest szybkie intensyfikowanie terapii i że możliwe jest uzyskanie dobrej kontroli ciśnienia tętniczego za pomocą intensyfikowanej terapii opartej na dwóch lub trzech lekach hipotensyjnych [76, 77].

Podsumowanie

Olmesartan to antagonist receptorów angiotensyny II charakteryzujący się wysoką skutecznością hipotensyjną. Wykazano, że jest co najmniej tak samo skuteczny jak inne leki z tej grupy, a w porównaniu z niektórymi z nich bardziej skuteczny. Ponadto wywiera korzystny wpływ na powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego, m.in. zmniejsza nasilenie elektrokardiograficznych cech przebudowy lewej komory i opóźnia rozwój mikroalbuminurii. Olmesartan stanowi interesujące uzupełnienie dostępnych leków hipotensyjnych. Wysoka skuteczność hipotensyjna i korzystny profil tolerancji wskazują na możliwość jego zastosowania zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w monoterapii i leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego m.in. u chorych: bez powikłań narządowych i z powikłaniami narządowymi, z cukrzycą, w wieku podeszłym i po przebytym udarze mózgu.

Piśmiennictwo

- Makani H, Bangalore S, Supariwala A i wsp. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 1732-1742.
- Williams B, Mancia G, Spiering W i wsp. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104.
- 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255-323.
- Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2019; 5: 1-86.
- Haller H, Ito S, Izzo JL, Jr. i wsp. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-917.
- Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T i wsp. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007; 1: 97-106.
- Januszewicz A, Ritz E, Viberti G i wsp. Office and ambulatory pulse pressure – association with clinical characteristics and cardiovascular risk factors in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes (ROADMAP study). *J Hum Hypertens* 2011; 25: 679-685.
- Brunner HR, Stumpe KO, Januszewicz A. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. *Clin Drug Investig* 2003; 23: 419-430.
- Laeis P, Puchler K, Kirch W. The pharmacokinetic and metabolic profile of olmesartan medoxomil limits the risk of clinically relevant drug interaction. *J Hypertens Suppl* 2001; 19: S21-S32.
- von Bergmann K, Laeis P, Puchler K i wsp. Olmesartan medoxomil: influence of age, renal and hepatic function on the pharmacokinetics of olmesartan medoxomil. *J Hypertens Suppl* 2001; 19: S33-S40.
- Malacco E, Omboni S, Mallion JM i wsp. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate hypertension grouped according to renal function status: a retrospective analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2012; 19: 213-222.
- Malacco E, Omboni S, Volpe M i wsp. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. *J Hypertens* 2010; 28: 2342-2350.
- Brunner HR, Laeis P. Clinical efficacy of olmesartan medoxomil. *J Hypertens Suppl* 2003; 21: S43-S46.
- Chilman-Blair K, Rabasseda X. Olmesartan, an AT1-selective antihypertensive agent. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 745-761.
- Wang JG, Sun NL, Ke YN i wsp. Long-term efficacy of olmesartan medoxomil in Chinese hypertensive patients as assessed by clinic, ambulatory and home blood pressure measurements. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 729-734.
- Walker AM, Liang C, Clifford CR i wsp. Cardiac mortality in users of olmesartan, other angiotensin-receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 348-356.
- Mallion JM, Omboni S, Barton J i wsp. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan and ramipril in elderly patients with mild to moderate systolic and diastolic essential hypertension. *Blood Press Suppl* 2011; 1: 3-11.
- Kereiakes DJ, Neutel J, Stoakes KA i wsp. The effects of an olmesartan medoxomil-based treatment algorithm on 24-hour blood pressure levels in elderly patients aged 65 and older. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 411-421.
- Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Matsui K i wsp. Angiotensin II receptor blocker-based therapy in Japanese elderly, high-risk, hypertensive patients. *Am J Med* 2012; 125: 981-990.
- Omboni S, Malacco E, Mallion JM i wsp. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly mild to moderate essential hypertensive patients with or without metabolic syndrome: a pooled post hoc analysis of two comparative trials. *Drugs Aging* 2012; 29: 981-992.
- Omboni S, Malacco E, Mallion JM i wsp. Twenty-four hour and early morning blood pressure control of olmesartan vs. ramipril in elderly hypertensive patients: pooled individual data analysis of two randomized, double-blind, parallel-group studies. *J Hypertens* 2012; 30: 1468-1477.
- Omboni S, Malacco E, Mallion JM i wsp. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly mild to moderate essential hypertensive patients with or without metabolic syndrome. *Drugs Aging* 2012; 29: 981-992.
- Derosa G, Cicero AF, Carbone A i wsp. Olmesartan/amlodipine combination versus olmesartan or amlodipine monotherapies on blood pressure and insulin resistance in a sample of hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 2013; 35: 301-307.
- Derosa G, Cicero AF, Carbone A i wsp. Results from a 12 months, randomized, clinical trial comparing an olmesartan/amlodipine single pill combination to olmesartan and amlodipine monotherapies on blood pressure and inflammation. *Eur J Pharm Sci* 2014; 51: 26-33.
- Derosa G, Mugellini A, Pesce RM i wsp. Olmesartan combined with amlodipine on oxidative stress parameters in type 2 diabetics, compared with single therapies. *Medicine* 2016; 95: e3084.
- Jiao Y, Ke Y, Sun N i wsp. Reduction of the morning blood pressure surge treated with olmesartan in Chinese patients with mild to moderate essential hypertension – a multicenter, open-label, single treatment group clinical study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 653-659.
- Lin JW, Chang CH, Caffrey JL i wsp. Examining the association of olmesartan and other angiotensin receptor blockers with overall and cause-specific mortality. *Hypertension* 2014; 63: 968-976.
- Padwal R, Lin M, Etminan M i wsp. Comparative effectiveness of olmesartan and other angiotensin receptor blockers in diabetes mellitus. *Hypertension* 2014; 63: 977-983.
- Wang L, Zhao JW, Liu B i wsp. Antihypertensive effects of olmesartan compared with other angiotensin recep-

- tor blockers: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 335-344.
30. Graham DJ, Zhou EH, McKean S i wsp. Cardiovascular and mortality risk in elderly Medicare beneficiaries treated with olmesartan versus other angiotensin receptor blockers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 331-339.
 31. Oparil S. Comparative antihypertensive efficacy of olmesartan: comparison with other angiotensin II receptor antagonists. *J Hum Hypertens* 2002; 16 Suppl 2: S17-S23.
 32. Redon J, Weber MA, Reimtz PE i wsp. Comparative effectiveness of an angiotensin receptor blocker, olmesartan medoxomil, in older hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2018; 20: 356-365.
 33. Redon J, Pichler G. Comparative study of the efficacy of olmesartan/amlodipine vs. perindopril/amlodipine in peripheral and central blood pressure parameters after missed dose in type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2016; 29: 1055-1062.
 34. Redon J, Pichler G. Comparative study of the efficacy of olmesartan/amlodipine vs. perindopril/amlodipine in peripheral blood pressure after missed dose in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2016; 34: 359-367.
 35. Smith DH, Dubiel R, Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 41-50.
 36. Daikuhara H, Fukunaga K, Ohshima T. Difference in the effects of switching from candesartan to olmesartan or telmisartan to olmesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: the COTO study. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 219-226.
 37. Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T i wsp. Comparative effect of olmesartan and candesartan on lipid metabolism and renal function in patients with hypertension: a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 74.
 38. Lorenzen JM, Neunhöffer H, David S i wsp. Angiotensin II receptor blocker and statins lower elevated levels of osteopontin in essential hypertension – results from the EUTOPIA trial. *Atherosclerosis* 2010; 209: 184-188.
 39. Raff U, Walker S, Ott C i wsp. Olmesartan improves pulse wave velocity and lowers central systolic blood pressure and ambulatory blood pressure in patients with metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015; 17: 98-104.
 40. Derosa G, Cicero AF, Carbone A i wsp. Variation of some inflammatory markers in hypertensive patients after 1 year of olmesartan/amlodipine single-pill combination compared with olmesartan or amlodipine monotherapies. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7: 32-39.
 41. Derosa G, Cicero AF, Carbone A i wsp. Effects of an olmesartan/amlodipine fixed dose on blood pressure control, some adipocytokines and interleukins levels compared with olmesartan or amlodipine monotherapies. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 48-55.
 42. Khan BV, Merchant N, Rahman ST i wsp. Changes in central aortic pressure, endothelial function and biomarkers in hypertensive African-Americans with the cardiometabolic syndrome: comparison of amlodipine/olmesartan versus hydrochlorothiazide/losartan. *Cardiorenal Med* 2013; 3: 221-231.
 43. Naya M, Tsukamoto T, Morita K i wsp. Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1144-1149.
 44. Grassi G. The ROADMAP trial: olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 2421-2424.
 45. Haller H, Viberti GC, Mimran A i wsp. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens* 2006; 24: 403-408.
 46. Menne J, Haller H. Olmesartan and intestinal adverse effects in the ROADMAP study. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 1230-1231.
 47. Menne J, Ritz E, Ruilope LM i wsp. The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) observational follow-up study: benefits of RAS blockade with olmesartan treatment are sustained after study discontinuation. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000810.
 48. Ritz E, Viberti GC, Ruilope LM i wsp. Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *Diabetologia* 2010; 53: 49-57.
 49. Cuspidi C, Sala C, Lonati L i wsp. Metabolic syndrome, left ventricular hypertrophy and carotid atherosclerosis in hypertension: a gender-based study. *Blood Press* 2013; 22: 138-143.
 50. Raff U, Ott C, Ruilope LM i wsp. Prevention of electrocardiographic left ventricular remodeling by the angiotensin receptor blocker olmesartan in patients with type 2 diabetes. *J Hypertens* 2014; 32: 2267-2276; discussion 2276.
 51. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF i wsp. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 732-738.
 52. Zanelli M, Negro A, Santi R i wsp. Letter: sprue-like enteropathy associated with angiotensin II receptor blockers other than olmesartan. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 471-473.
 53. Izzo JL, Jr., Chrysant SG, Kereiakes DJ i wsp. 24-hour efficacy and safety of Triple-Combination Therapy With Olmesartan, Amlodipine, and Hydrochlorothiazide: the TRINITY ambulatory blood pressure substudy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 873-880.
 54. Volpe M, Santolamazza C, Mastromarino V i wsp. Triple combination therapies based on olmesartan: a personalized therapeutic approach to improve blood pressure control. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017; 24: 255-263.
 55. Volpe M, Santolamazza C, Mastromarino V i wsp. Monotherapy and dual combination therapies based on olmesartan: a comprehensive strategy to improve blood pressure control. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017; 24: 243-253.
 56. Volpe M, Miele C, Haag U. Efficacy and safety of a stepped-care regimen using olmesartan medoxomil, amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with moderate-to-severe hypertension: an open-label, long-term study. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 381-391.
 57. Sohn IS, Kim CJ, Oh BH i wsp. Efficacy and safety study of olmesartan medoxomil, amlodipine, and hydrochlorothiazide combination therapy in patients with hy-

- pertension not controlled with olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide combination therapy: results of a randomized, double-blind, multicenter trial. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 16: 129-138.
58. Chrysant SG, Izzo JL, Jr., Kereiakes DJ i wsp. Efficacy and safety of triple-combination therapy with olmesartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide in study participants with hypertension and diabetes: a subpopulation analysis of the TRINITY study. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6: 132-141.
 59. Chrysant SG, Littlejohn T, 3rd, Izzo JL, Jr. i wsp. Triple-combination therapy with olmesartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide in black and non-black study participants with hypertension: the TRINITY randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 233-243.
 60. Kreutz R. Olmesartan/amlodipine: a review of its use in the management of hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 183-192.
 61. Bilo G, Koch W, Hoshida S i wsp. Efficacy of olmesartan/amlodipine combination therapy in reducing ambulatory blood pressure in moderate-to-severe hypertensive patients not controlled by amlodipine alone. *Hypertens Res* 2014; 37: 836-844.
 62. Volpe M, Brommer P, Haag U i wsp. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil combined with amlodipine in patients with moderate to severe hypertension after amlodipine monotherapy: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 11-25.
 63. Rohatagi S, Carrothers TJ, Kshirsagar S i wsp. Evaluation of population pharmacokinetics and exposure-response relationship with coadministration of amlodipine besylate and olmesartan medoxomil. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 823-836.
 64. Rohatagi S, Lee J, Shenouda M i wsp. 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; 48: 1309-1322.
 65. Bramlage P, Wolf WP, Fronk EM i wsp. Improving quality of life in hypertension management using a fixed-dose combination of olmesartan and amlodipine in primary care. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2779-2790.
 66. Bramlage P, Wolf WP, Stuhr T i wsp. Effectiveness and tolerability of a fixed-dose combination of olmesartan and amlodipine in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 803-811.
 67. Daikuhara H, Kikuchi F, Ishida T. The combination of Olmesartan and a Calcium channel blocker (azelnidipine) or candesartan and a calcium channel blocker (amlodipine) in type 2 diabetic hypertensive patients: the OLCA study. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9: 280-286.
 68. Chrysant SG, Melino M, Karki S i wsp. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther* 2008; 30: 587-604.
 69. Punzi H, Neutel JM, Kereiakes DJ i wsp. Efficacy of amlodipine and olmesartan medoxomil in patients with hypertension: the AZOR Trial Evaluating Blood Pressure Reductions and Control (AZTEC) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010; 4: 209-221.
 70. Mourad JJ, Le Jeune S. Effective Systolic blood pressure reduction with olmesartan medoxomil/amlodipine combination therapy. *Clin Drug Invest* 2009; 29: 419-425.
 71. Chrysant SG, Lee J, Melino M i wsp. Efficacy and tolerability of amlodipine plus olmesartan medoxomil in patients with difficult-to-treat hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 730-738.
 72. Chrysant S. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2004; 17: 252-259.
 73. Martinez-Martin FJ, Rodriguez-Rosas H, Peiro-Martinez I i wsp. Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study. *J Hum Hypertens* 2010; 25: 346-353.
 74. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H i wsp. Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 2014; 32: 2054-2063.
 75. Rump LC, Girerd X, Sellin L i wsp. Effects of high dose olmesartan medoxomil plus hydrochlorothiazide on blood pressure control in patients with grade 2 and grade 3 hypertension. *J Hum Hypertens* 2011; 25: 565-574.
 76. Punzi HA. Efficacy and safety of olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in patients with hypertension not at goal with mono, dual or triple drug therapy: results of the CHAMPIOn study. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2014; 8: 12-21.
 77. Kereiakes DJ, Chrysant SG, Izzo JL, Jr. i wsp. Olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in participants with hypertension and diabetes, chronic kidney disease, or chronic cardiovascular disease: a subanalysis of the multicenter, randomized, double-blind, parallel-group TRINITY study. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 134.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz
 Klinika Nadciśnienia Tętniczego
 Narodowy Instytut Kardiologii
 ul. Alpejska 42
 04-628 Warszawa
 e-mail: ajanu@op.pl