

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОЛМЕСАРТАНА И РАМИПРИЛА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Маллион Ж.-М.¹, Омбони С.², Бартон Дж.³, ван Миегхем В.⁴, Наркиевич К.⁵, Панцер П.-К.⁶, Пуиг Х.Г.⁷, Стефанадис Х.⁸, Цвикер Р.⁹, от имени Рабочей группы исследования

Цель. Сравнить эффективность и безопасность олмесартана медоксомила (О) и рамиприла (Р) у пожилых пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

Методы. После двухнедельного плацебо-периода отмывания, 351 пожилой пациент, в возрасте 65–89 лет, с эссенциальной артериальной гипертензией (измеренные в положении сидя офисные уровни диастолического и систолического артериального давления (ДАД, САД) 90–109 мм рт.ст. и 140–179 мм рт.ст., соответственно) был рандомизирован в отношении 12-недельной двойной слепой терапии О (10 мг один раз в сутки) либо Р (2,5 мг один раз в сутки). После первых 2 и 6 недель терапии дозы препаратов могли быть удвоены у больных без нормализации артериального давления ($\geq 140/90$ мм рт.ст. для пациентов без сахарного диабета; $\geq 130/80$ мм рт.ст. для больных сахарным диабетом). Максимальные дозы О и Р составляли 40 и 10 мг/сут, соответственно. Оценка офисных уровней артериального давления выполнялась при рандомизации, а также через 2, 6 и 12 недель терапии. Суточное амбулаторное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось при рандомизации и через 12 недель лечения.

Результаты. При анализе данных в группах рандомизации (intention-to-treat), частота нормализации артериального давления через 12 недель терапии была достоверно выше в группе О ($n=170$), чем в группе Р ($n=175$): 38,8% против 26,3% ($p=0,013$). По окончании исследования снижение измеренных в положении сидя офисных уровней артериального давления, стандартизованное с учетом исходных значений давления, было сопоставимым в обеих группах терапии (САД: 16,6 мм рт.ст. (95% доверительный интервал – ДИ = 14,0–19,2 мм рт.ст.) для О против 13,0 (10,4–15,6) мм рт.ст.) для Р ($p=0,206$); ДАД: 11,8 (10,3–13,1) мм рт.ст. для О против 10,5 (9,0–12,0) мм рт.ст. для Р ($p=0,351$). Среди больных с пригодными для анализа данными СМАД (38 в группе О и 47 в группе Р) снижение среднесуточных уровней давления было достоверно ($p<0,01$) более выраженным при приеме О (8,9 (8,1–9,8) мм рт.ст. для САД; 5,7 (5,1–6,3) мм рт.ст. для ДАД), чем при лечении Р (6,7 (5,6–7,9) мм рт.ст. и 4,4 (3,7–5,1) мм рт.ст., соответ-

ственно). Большая антигипертензивная эффективность О была особенно выражена в последние 4 часа междозового интервала. Обе группы терапии были сопоставимы как по частоте развития побочных эффектов, связанных с приемом изучаемых препаратов (4,0% для О и 4,5% для Р), так и по числу пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании вследствие развития побочных эффектов (8 и 7, соответственно).

Заключение. У пожилых пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией О обеспечивает эффективный, продолжительный и хорошо переносимый контроль артериального давления и ассоциируется с достоверно более высокой частотой нормализации давления по сравнению с Р. Таким образом, О может рассматриваться в качестве препарата первой линии для лечения гипертензии у пожилых больных.

Адаптированный перевод из журнала

Blood Pressure, 2011; 20 (Ther Suppl 1): 3–11

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 74–84

Ключевые слова: амбулаторное мониторирование артериального давления, эссенциальная гипертензия, пожилые пациенты, олмесартан, рамиприл, офисное артериальное давление.

¹CHU, Гренобль, Франция; ²Итальянский институт телемедицины, Варезе, Италия; ³Отдел кардиологических исследований, больница Портиункула, Баллинаслоу Ко Галвей, Ирландия; ⁴Кардиологическая служба больницы Oost Limburg Campus св. Иоанна, Генк, Бельгия; ⁵Отдел гипертензий и диабетологии, медицинский университет, Гданьск, Польша; ⁶Киппенхайм, Германия; ⁷Отдел гипертензии, госпиталь университета де Ла Паз, Мадрид, Испания; ⁸Отдел кардиологии, больница Гиппократ, Афины, Греция; ⁹медицинская школа Университета Леопольда Ауенбургер, Грас, Австрия.

Артериальная гипертензия является широко распространенным фактором сердечно-сосудистого риска как в общей популяции, так и среди лиц пожилого возраста [1, 2]. В ряде рандомизированных клинических исследований была продемонстрирована связь антигипертензивной терапии и существенного снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пожилых пациентов с эссенциальной гипертензией [3–11]. Тем не менее, в условиях повседневной клинической практики лишь у небольшого числа пожилых больных удается добиться адекватного контроля артериального давления и эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [12, 13]. Это несоответствие может быть обусловлено тем, что у пожилых лиц сочетание множественных факторов сердечно-сосудистого риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, а также выраженной вариабельности артериального давления затрудняет оптимальный контроль давления (особенно в ранние утренние часы, соответствующие окончанию междозового интервала) [14, 15].

Таким образом, стойкий, продолжительный контроль артериального давления является важной целью антигипертензивной терапии у пожилых пациентов. Согласно результатам недавно выполненных мета-анализов крупных клинических исследований, препаратами выбора для данной возрастной группы больных могут быть блокаторы рецепторов ангиотензина II либо ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [16, 17]. Эти препараты продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость у пожилых пациентов с гипертензией [18–24].

К сожалению, сравнительная антигипертензивная эффективность этих двух классов препаратов остается недостаточно изученной. Число крупных клинических исследований, непосредственно сравнивавших эти два класса антигипертензивных лекарственных средств, относительно невелико [25–28]. У пожилых больных подобные исследования крайне малочисленны и невелики по объему [19, 22]. В частности, вплоть до настоящего времени остаются недостаточно изученными сравнительные эффекты бло-

каторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ на уровне артериального давления в течение всех суток и, в частности, в последние часы междозового интервала, по данным СМАД.

Целью настоящего исследования было сравнение антигипертензивной эффективности ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II у пожилых пациентов с систолической и диастолической гипертензией. В качестве изучаемого ингибитора АПФ был выбран рамиприл, поскольку результаты контролируемых исследований и данные клинической практики подтвердили эффективность и безопасность этого препарата в дозах 2,5–10 мг один раз в сутки. В качестве изучаемого блокатора рецепторов ангиотензина II был выбран олмесартан, поскольку высокая антигипертензивная эффективность и безопасность данного препарата (10–40 мг один раз в сутки) у пожилых больных с гипертензией была продемонстрирована как в ряде крупных, тщательно спланированных исследований, так и в условиях повседневной клинической практики [29–32].

С целью более точного сравнения этих двух препаратов, оценка их антигипертензивной эффективности дополнительно основывалась на данных амбулаторного мониторингирования артериального давления в течение всех суток и, в особенности, в ранние утренние часы.

Материал и методы

Участники и исследование

В исследование включались наблюдающиеся амбулаторно пожилые пациенты в возрасте 65–89 лет, с леченной и нелеченной мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией. Критериями гипертензии были измеренные в положении сидя офисные уровни диастолического артериального давления (ДАД) 90–109 мм рт.ст. и систолического артериального давления (САД) 140–179 мм рт.ст. по окончании двухнедельного плацебо-периода отмыывания.

Критериями исключения были следующие признаки: 1) вторичная гипертензия; 2) измеренные в положении сидя офисные уровни ДАД ≥ 110 мм рт.ст. либо САД ≥ 180 мм рт.ст.; 3) клинически выраженная сердечно-сосудистая патология (поражение клапанов сердца с выраженными нарушениями гемодинамики, требующие лечения тяжелые нарушения сердечного ритма либо сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда в предшествующие 6 месяцев); 4) цереброваскулярные осложнения в предшествующие 6 месяцев; 5) поражение почек (уровни креатинина сыворотки > 2 мг/дл); 6) двусторонний стеноз почечных артерий; 7) гипокалиемия (уровень калия сыворотки $< 3,5$ мЭкв/л) либо гиперкалиемия (уровень калия сыворотки $> 5,0$ мЭкв/л); 8) тяжелые сопутствующие заболевания (онкопато-

логия, СПИД, поражение печени, психиатрические заболевания и т.д.); 9) алкогольная либо наркотическая зависимость; 10) ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м²); 11) гиперчувствительность к ингибиторам АПФ либо блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Дизайн исследования

Данное международное, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах было выполнено на базе 31 клинического центра в Австрии (n=3), Бельгии (n=1), Германии (n=10), Греции (n=2), Ирландии (n=1), Испании (n=6), Польше (n=6) и Франции (n=2). В течение двухнедельного периода отмыывания все ранее назначенные антигипертензивные препараты замещались плацебо. После периода отмыывания начиналась 12-недельная фаза двойной слепой терапии олмесартаном (10 мг один раз в сутки) либо рамиприлом (2,5 мг один раз в сутки). После первых 2 и 6 недель активной терапии доза препаратов могла быть удвоена у больных без нормализации артериального давления (офисные уровни САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм рт.ст. для пациентов без сахарного диабета; САД ≥ 130 мм рт.ст. и ДАД ≥ 80 мм рт.ст. для больных сахарным диабетом). Максимальные дозы препаратов составляли 40 мг/сут для олмесартана и 10 мг/сут для рамиприла. Препараты принимались один раз в сутки, в период с 09:00 до 11:00 часов утра, после завтрака, запивая стаканом воды.

Во время скрининга, после получения информированного согласия, выполнялись сбор анамнеза, физикальное обследование, запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях и измерение уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений. Физикальное обследование выполнялось на каждом последующем визите, в то время как запись ЭКГ осуществлялась при рандомизации и через 12 недель двойной слепой терапии. Кроме того, при рандомизации и через 12 недель лечения оценивались показатели общего анализа крови, анализа мочи и такие биохимические параметры, как глюкоза крови, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, мочевины, мочевины, мочевая кислота, креатинин, натрий и калий сыворотки, сывороточные трансаминазы, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) и С-реактивный белок. В фазе двойной слепой терапии клинические визиты имели место через 2, 6 и 12 недель

после рандомизации. При рандомизации и на каждом последующем визите оценивались уровни артериального давления и частоты сердечных сокращений, частота развития побочных эффектов, особенности медикаментозного лечения сопутствующих заболеваний, а также приверженность антигипертензивной терапии.

По окончании плацебо-периода отмывания и через 12 недель двойной слепой терапии выполнялось суточное амбулаторное мониторирование артериального давления.

Данное исследование также включало открытую фазу наблюдения по завершении фазы двойной слепой терапии. В настоящей статье представлены результаты 12-недельной двойной слепой терапии, в то время как данные, полученные в ходе открытой фазы, будут опубликованы в отдельной статье.

Измерение уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений

Измерение офисных уровней артериального давления выполнялось с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра в утренние часы, приблизительно через 24 часа от последнего приема изучаемого препарата. На основании трех измерений, выполненных в положении сидя, с интервалами в 2 минуты, после 5-минутного отдыха, рассчитывались средние, референсные показатели офисного артериального давления. Уровни САД и ДАД регистрировались при выслушивании первого и пятого тонов Короткова, соответственно. Частота сердечных сокращений (ЧСС) оценивалась при пальпации пульса на лучевой артерии, во время двухминутного интервала между последними двумя измерениями офисного артериального давления.

Суточное амбулаторное мониторирование артериального давления выполнялось на недоминирующей руке, с использованием неинвазивной осциллометрической методики и стандартизованного оборудования [33]. Пациентам объяснялось, что во время автоматического измерения артериального давления рука должна быть неподвижной. Автоматическое измерение давления выполнялось через каждые 15 минут в дневное время (06:00–22:00) и через каждые 30 минут в ночные часы (22:00–06:00). Мониторирование начиналось утром, непосредственно после офисного измерения давления и приема активного препарата либо плацебо, в зависимости от фазы исследования. В течение суток пациенты вели обычный образ жизни, с заполнением дневника самонаблюдения, и через 24 часа возвращали прибор в клинику. Сбор данных амбулаторного мониторирования осуществлялся централизованно, через Интернет-сервер. Контроль качества и последующий анализ данных мониторирования давления также выполнялись централизованно.

Анализ данных

Основной конечной точкой, отражающей эффективность лечения, была сравнительная частота нормализации измеренных в положении сидя офисных уровней артериального давления через 12 недель двойной слепой терапии (САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст. для пациентов без сахарного диабета; САД <130 мм рт.ст. и ДАД <80 мм рт.ст. для больных сахарным диабетом).

Предполагалось, что частота нормализации давления составит 45% в одной группе терапии и 25% — в другой. При уровне значимости 0,05 для двустороннего теста хи-квадрат, 95% статистической силе исследования, доле больных с неполными клиническими данными 15% и частоте досрочного прекращения участия в исследовании 10%, число рандомизированных пациентов составило 380 (190 в каждой группе лечения).

Анализ данных выполнялся в группах рандомизации (intention-to-treat), т.е. у всех рандомизированных пациентов, получивших как минимум одну дозу изучаемых препаратов и с как минимум одним измерением офисного артериального давления после рандомизации. У больных, которые досрочно прекратили участие в исследовании, отсутствующие измерения заменялись последними доступными значениями, полученными после рандомизации (метод last observation carried forward). Дополнительно был выполнен анализ данных в группах терапии (per-protocol), т.е. у всех рандомизированных пациентов, выполнивших 12-недельную фазу двойного слепого лечения без серьезных нарушений протокола.

Дополнительные конечные точки исследования отражали сравнительную динамику следующих показателей: 1) доля пациентов с нормализацией ДАД (измеренные в положении сидя офисные уровни ДАД <90 мм рт.ст. для пациентов без сахарного диабета; <80 мм рт.ст. для больных сахарным диабетом) через 2, 6 и 12 недель двойной слепой терапии; 2) доля пациентов с нормализацией давления (см. выше) либо его ответом на лечение (снижение измеренных в положении сидя офисных уровней САД или ДАД на >20 и >10 мм рт.ст., соответственно) через 2, 6 и 12 недель двойной слепой терапии; 3) измеренные в положении сидя офисные уровни пульсового артериального давления, ПАД (рассчитанного как разница между уровнями САД и ДАД) через 12 недель терапии; 4) средние суточные, дневные (06:00–22:00) и ночные (22:00–06:00) уровни САД, ДАД и ПАД через 12 недель лечения; 5) почасовое среднее снижение САД и ДАД на фоне терапии; 6) уровни САД и ДАД в последние 4 часа междозового интервала через 12 недель терапии; 7) уровни ЧСС при офисном измерении и амбулаторном мониторировании; 8) значения индекса сглаживания для САД и ДАД через 12 недель лечения.

Таблица 1

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов в группах рандомизации (n=345)

	Олмесартан 10-40 мг (n=170)	Рамиприл 2,5-10 мг (n=175)
Возраст, лет (средняя величина $\pm$ CO)	72 $\pm$ 5	71 $\pm$ 5
Мужчины (n, %)	77 (45)	88 (50)
Рост, см (средняя величина $\pm$ CO)	166 $\pm$ 11	165 $\pm$ 10
Вес, кг (средняя величина $\pm$ CO)	79 $\pm$ 16	78 $\pm$ 12
Окружность талии, см (средняя величина $\pm$ CO)	101 $\pm$ 13	100 $\pm$ 12
Сопутствующие заболевания (n, %)	166 (98)	168 (96)
Терапия сопутствующих заболеваний (n, %)	138 (81)	149 (85)
Ранее назначенная антигипертензивная терапия (n, %)	149 (88)	151 (86)
Сахарный диабет (n, %)	30 (18)	49 (28)
Измеренное в положении сидя офисное САД, мм рт.ст. (средняя величина $\pm$ CO)	162 $\pm$ 10	159 $\pm$ 10
Измеренное в положении сидя офисное ДАД, мм рт.ст. (средняя величина $\pm$ CO)	95 $\pm$ 5	94 $\pm$ 4
Измеренное в положении сидя офисное ПАД, мм рт.ст. (средняя величина $\pm$ CO)	67 $\pm$ 10	65 $\pm$ 11
Измеренная в положении сидя офисная ЧСС, уд/мин (средняя величина $\pm$ CO)	75 $\pm$ 10	75 $\pm$ 11

Примечание: данные представлены для каждой из групп рандомизации по отдельности, в виде «средняя величина ($\pm$ CO)», либо в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин.

Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; CO – стандартное отклонение; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Анализу данных суточного мониторингирования артериального давления предшествовало удаление записей-артефактов, в соответствии с ранее описанными критериями [34]. Данные считались пригодными для анализа при наличии не менее 70% измерений давления, а также не менее двух записей в час в дневное время и не менее одной записи в час в ночное время.

Индекс сглаживания рассчитывался для каждого пациента как отношение усредненного снижения среднесуточного артериального давления на фоне терапии к его стандартному отклонению [35–37]. Этот показатель характеризуется нормальным распределением значений и более высокой воспроизводимостью, по сравнению с таким часто используемым параметром, как отношение остаточного антигипертензивного эффекта к максимальному (trough-to-peak ratio). Таким образом, индекс сглаживания позволяет более точно оценить равномерность суточного контроля артериального давления у каждого пациента [36, 37].

Анализ безопасности терапии выполнялся у всех рандомизированных пациентов путем оценки частоты побочных эффектов, а также изменений ЭКГ и лабораторных параметров на фоне лечения.

Сравнение частоты нормализации артериального давления, либо нормализации давления и его ответа на терапию, между двумя группами лечения выполнялось с помощью критерия хи-квадрат. Межгрупповые различия средних офисных и суточных уровней САД, ДАД и ПАД через 12 недель терапии оценивались с использованием ковариационного анализа при стандартизации по исходным значениям давления.

Ковариационный анализ также применялся для сравнительной оценки уровней давления через 2 и 6 недель лечения. Межгрупповые различия значений индекса сглаживания оценивались с помощью дисперсионного анализа. Дополнительный анализ данных был выполнен в подгруппе пациентов с сахарным диабетом. Различия всех изучаемых показателей считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$. Все данные представлены в виде «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение».

Результаты

Исходные демографические и клинические характеристики участников исследования

Исходный скрининг был выполнен у 419 пациентов. Поскольку 68 больных выбыли из исследования во время плацебо-периода отмывания, общее число рандомизированных пациентов составило 351. В целом, 294 участника полностью выполнили протокол 12-недельной фазы двойной слепой терапии. 57 пациентов досрочно прекратили участие в исследовании вследствие отзыва информированного согласия (n=9), недоступности для дальнейшего наблюдения (n=4), развития побочных эффектов (n=14), нарушений протокола исследования (n=7), неэффективности терапии (n=6), недостаточной приверженности протоколу (n=5) либо по иным причинам (n=12).

В анализ данных в группах рандомизации (intention-to-treat) вошли 345 пациентов (170 в группе олмесартана и 175 в группе рамиприла). В анализ данных в группах терапии (per-protocol) вошли 265 больных (137 и 128 в группах олмесартана и рамиприла,

Таблица 2

Исходные среднесуточные уровни артериального давления и частоты сердечных сокращений у пациентов с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторинга (n=85)

	Олмесартан 10-40 мг (n=38)	Рамиприл 2,5-10 мг (n=47)
САД, мм рт.ст. (средняя величина ± СО)	144±20	144±21
ДАД, мм рт.ст. (средняя величина ± СО)	82±14	84±14
ПАД, мм рт.ст. (средняя величина ± СО)	61±14	61±16
ЧСС, уд/мин (средняя величина ± СО)	74±12	76±14

Примечание: данные представлены для каждой из групп рандомизации по отдельности, в виде «средняя величина (± СО)».

Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; СО – стандартное отклонение; ЧСС – частота сердечных сокращений.

соответственно). Исходное амбулаторное мониторирование артериального давления было выполнено у 333 пациентов; у 85 (38 из группы олмесартана и 47 из группы рамиприла) были получены пригодные для анализа данные.

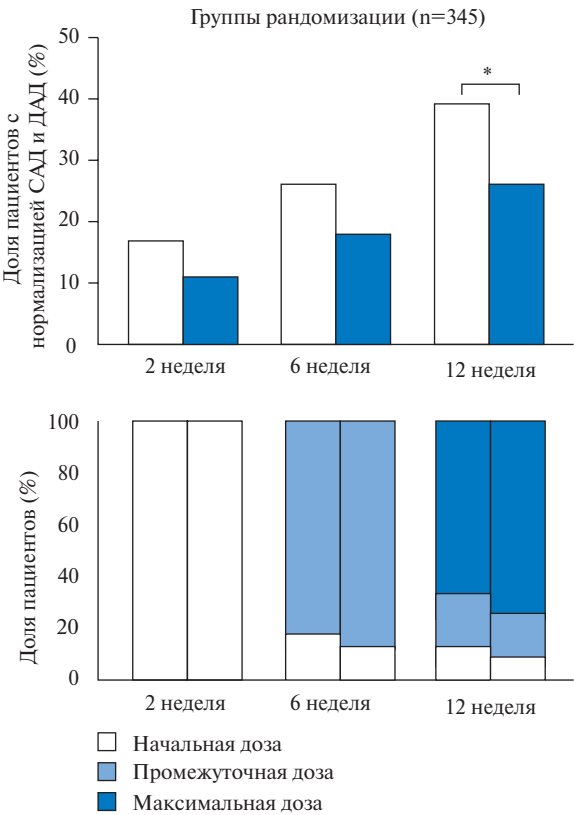


Рис. 1. Частота нормализации давления (измеренные в положении сидя офисные уровни систолического артериального давления (САД) <140 мм рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) <90 мм рт.ст. у пациентов без сахарного диабета; САД <130 мм рт.ст. и ДАД <80 мм рт.ст. у больных сахарным диабетом) через 2, 6 и 12 недель лечения олмесартаном (10–40 мг; n=170; светлые столбцы) либо рамиприлом (2,5–10 мг; n=175; темные столбцы). Данные представлены для групп рандомизации (intention-to-treat). Дополнительно представлено распределение пациентов в зависимости от принимаемой дозы препаратов (начальная доза – светлые столбцы; промежуточная доза – серые столбцы; максимальная доза – темные столбцы).

* $p<0,05$ для сравнения между группами терапии.

Как представлено в таблице 1, между двумя группами рандомизации не было зарегистрировано статистически значимых различий по таким исходным демографическим и клиническим характеристикам, как возраст, соотношение мужчин и женщин, рост, масса тела, окружность талии, наличие сопутствующих заболеваний, медикаментозная терапия (в том числе, прием антигипертензивных препаратов, назначенных до включения в исследование) и офисные уровни артериального давления. Доля участников, страдающих сахарным диабетом, была достоверно выше ($p=0,022$) в группе рамиприла.

У 85 больных, включенных в анализ данных суточного мониторирования артериального давления, также не было отмечено достоверных межгрупповых различий по среднесуточным уровням давления и ЧСС (табл. 2), а также по исходным демографическим и клиническим характеристикам (данные не представлены).

Дозировка изучаемых препаратов

Распределение пациентов в зависимости от дозы изучаемых препаратов на каждом клиническом визите представлено на рисунке 1 (нижняя панель). По окончании 12 недель терапии частота приема максимальной дозы препарата была выше в группе рамиприла (10 мг/сут; 73,9%), чем в группе олмесартана (40 мг/сут; 66,0%; $p=0,129$). Доля больных, продолжавших принимать олмесартан и рамиприл в начальных дозах (10 и 2,5 мг/сут, соответственно), достигала 12,8% и 8,3%. Промежуточные дозы олмесартана (20 мг/сут) и рамиприла (5 мг/сут) принимали, соответственно, 21,2% и 17,8% пациентов. По окончании фазы двойной слепой терапии средняя доза препарата составляла $31,9\pm11,7$ мг/сут в группе олмесартана (80% от максимальной дозы) и $8,5\pm2,6$ мг/сут в группе рамиприла (85% от максимальной дозы). Сходные результаты были получены для пациентов с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторирования артериального давления (данные не представлены).

**Нормализация артериального давления
и частота ответа давления на терапию**

Согласно результатам анализа данных в группах рандомизации, доля пациентов с нормализацией измеренных в положении сидя офисных уровней артериального давления продолжала увеличиваться на протяжении всего исследования. Через 12 недель двойной слепой терапии нормализация артериального давления была достигнута у 38,8% принимавших олмесартан больных, по сравнению с 26,3% получавших рамиприл пациентами ($p=0,013$).

Частота нормализации измеренных в положении сидя офисных уровней ДАД через 12 недель лечения составляла 65,9% в группе олмесартана и 57,1% в группе рамиприла ($p=0,095$). Среди пациентов с сахарным диабетом ($n=79$) частота нормализации ДАД была ниже, чем среди всех участников исследования, и существенно не различалась между двумя группами терапии (40,0% для олмесартана и 40,8% для рамиприла; $p=0,943$).

Кроме того, доля участников с нормализацией артериального давления либо ответом давления на терапию продолжала увеличиваться на протяжении всего исследования. На каждом визите этот показатель был выше в группе олмесартана, чем в группе рамиприла. По окончании фазы двойной слепой терапии межгрупповые различия достигали статистической значимости для всех рандомизированных пациентов (50,0% в группе олмесартана против 37,7% в группе рамиприла; $p=0,021$), но не для больных сахарным диабетом (60,0% против 55,1%, соответственно; $p=0,670$).

Результаты, полученные для групп рандомизации (intention-to-treat), были подтверждены при анализе данных в группах терапии (per-protocol) (данные не представлены).

**Измеренные в положении сидя
офисные уровни артериального давления и частоты
сердечных сокращений**

В обеих группах терапии офисные уровни САД и ДАД, измеренные в положении сидя, продолжали достоверно снижаться ($p<0,001$) на протяжении всего исследования. Через 2 недели лечения снижение уровней САД было достоверно более выраженным в группе олмесартана по сравнению с группой рамиприла ($p<0,05$).

По завершении исследования, через 12 недель после рандомизации, снижение измеренных в положении сидя уровней офисного артериального давления, стандартизованное с учетом исходных значений давления, было более выраженным в группе олмесартана, чем в группе рамиприла. Тем не менее, межгрупповые различия не достигали статистической значимости (САД: 16,6 мм рт.ст. (95% доверительный

Таблица 3
**Побочные эффекты, связанные с приемом изучаемых
препаратов, в группах рандомизации (в анализ
безопасности терапии вошли данные 351 пациента)**

	Олмесартан 10-40 мг (n=173)	Рамиприл 2,5-10 мг (n=178)
Головокружение	1	1
Гипертонический криз	-	1
Кашель	-	4
Диарея	1	-
Вздутие живота	1	-
Тошнота	-	1
Боль или дискомфорт в эпигастрии	1	1
Выпадение волос	1	-
Изолированное повышение уровней ГГТ	1	-
Головная боль	1	1
Запор	1	-
Нарушения эректильной функции	1	-
Дискомфорт в области плюсны	-	1
Общее число побочных эффектов	9	10
Общее число пациентов (%)	7 (4,0)	8 (4,5)

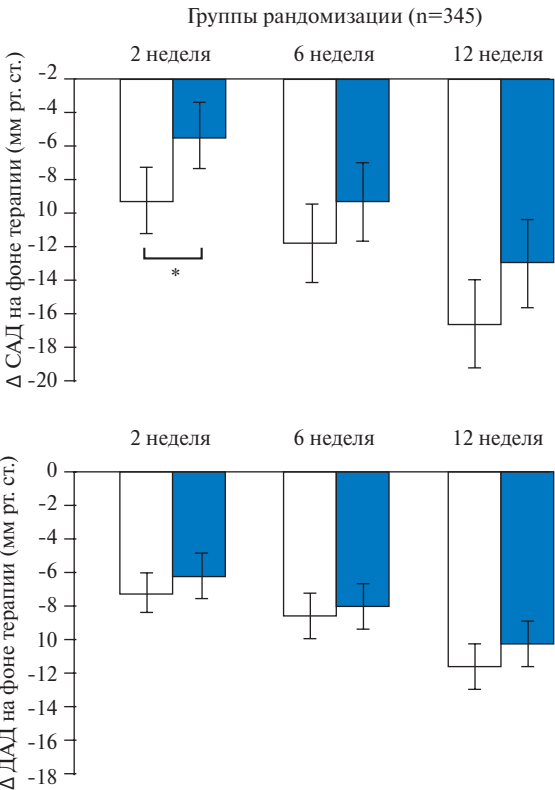


Рис. 2. Снижение измеренных в положении сидя офисных уровней систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), стандартизованное с учетом исходных значений давления, через 2, 6 и 12 недель лечения олмесартаном (10-40 мг; $n=170$; светлые столбцы) либо рамиприлом (2,5-10 мг; $n=175$; темные столбцы). Средние значения и 95% доверительные интервалы снижения давления представлены для групп рандомизации (intention-to-treat).

* $p<0,05$ для сравнения между группами терапии.

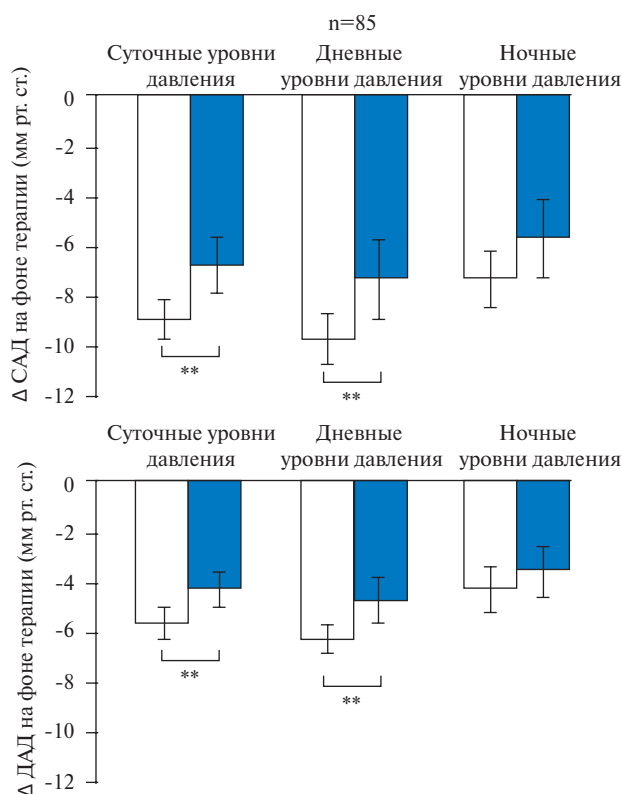


Рис. 3. Среднее снижение суточных, дневных и ночных уровней систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), стандартизованное с учетом исходных значений давления, через 12 недель терапии ольмесартаном (10–40 мг; $n=38$; светлые столбцы) либо рамиприлом (2,5–10 мг; $n=47$; темные столбцы). Средние значения и 95% доверительные интервалы снижения давления представлены для пациентов с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторинга.

** $p<0,01$ для сравнений между группами терапии.

интервал, ДИ, 14,0–19,2 мм рт.ст.) для ольмесартана против 13,0 (10,4–15,6) мм рт.ст. для рамиприла, $p=0,206$; ДАД: 11,8 (10,3–13,3) мм рт.ст. для ольмесартана против 10,5 (9,0–12,0) для рамиприла, $p=0,351$).

Сходная динамика была отмечена для измеренных в положении сидя офисных уровней ПАД (снижение на $4,8\pm 13,7$ мм рт.ст. в группе ольмесартана и $2,5\pm 14,3$ мм рт.ст. в группе рамиприла; $p=0,134$).

Измеренные в положении сидя уровни ЧСС несколько снизились на фоне приема ольмесартана (на $0,9\pm 8,8$ уд/мин) и не изменились при лечении рамиприлом ($+0,1\pm 10,2$ уд/мин; $p=0,341$ для сравнения между группами терапии).

Амбулаторное мониторирование артериального давления

У больных с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторирования давления сравнительная частота нормализации уровней ДАД, а также степень снижения измеренных в положении сидя офисных уровней САД и ДАД были сходными с соответствующими показателями для всех рандомизиро-

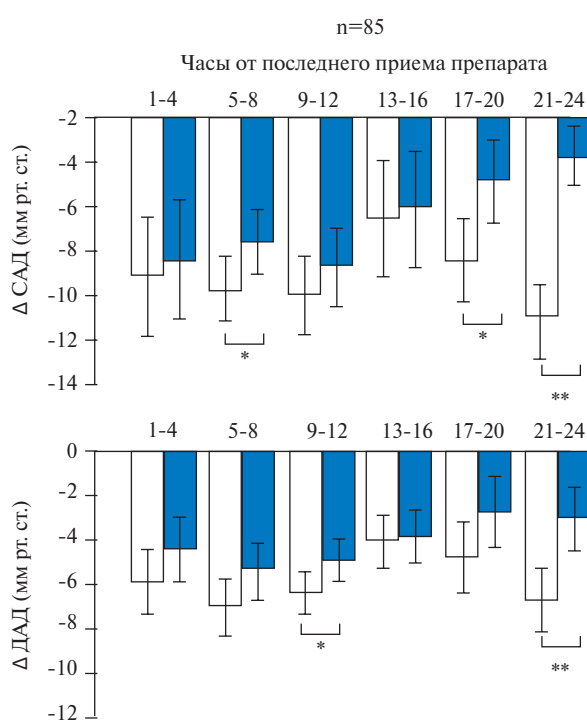


Рис. 4. Среднее снижение уровней систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), стандартизованное с учетом исходных значений давления, через 12 недель терапии ольмесартаном (10–40 мг; $n=38$; светлые столбцы) либо рамиприлом (2,5–10 мг; $n=47$; темные столбцы). Средние значения и 95% доверительные интервалы снижения давления представлены для пациентов с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторинга.

* $p<0,05$; ** $p<0,01$ для сравнений между группами терапии.

ванных пациентов; межгрупповые различия не достигали статистической значимости (данные не представлены).

В то же время, снижение средних уровней суточного, дневного и ночного САД и ДАД через 12 недель лечения ольмесартаном было более значительным, чем при приеме рамиприла. Межгрупповые различия были статистически значимыми для суточного и дневного артериального давления (рис. 3). Снижение среднесуточного ПАД было также более значительным в группе ольмесартана ($3,3$ ($2,7$ – $3,8$) мм рт.ст.), чем в группе рамиприла ($2,3$ ($1,6$ – $3,1$) мм рт.ст.; $p=0,053$). Среднесуточные уровни ЧСС несколько снижались как на фоне терапии ольмесартаном (на $0,5$ уд/мин (95% ДИ от $-1,2$ до $+0,2$ уд/мин)), так и при лечении рамиприлом (на $0,9$ ($0,5$ – $1,3$) уд/мин; $p=0,293$ для сравнения между группами терапии).

Как показано на рисунке 4, оба изучаемых препарата снижали уровни артериального давления на протяжении всех суток. Тем не менее, в последние 4 часа междозового интервала (время окончания ночного сна и утреннего пробуждения) достоверно более выражен-

ное снижение САД и ДАД наблюдалось в группе олмесартана (10,9 (9,6–12,9) мм рт.ст. и 6,9 (5,4–8,3) мм рт.ст., соответственно) по сравнению с группой рамиприла (3,7 (2,4–5,1) мм рт.ст. и 3,2 (1,7–4,6) мм рт.ст., соответственно) ($p<0,001$ для САД; $p<0,01$ для ДАД).

Равномерность контроля артериального давления в течение суток оценивалась с помощью индекса сглаживания. В группе олмесартана были зарегистрированы более высокие значения индекса сглаживания как для САД ($0,97\pm 1,52$ против $0,57\pm 0,94$ в группе рамиприла; $p=0,139$), так и для ДАД ($0,75\pm 0,94$ против $0,49\pm 0,85$, соответственно; $p=0,178$). Межгрупповые различия не достигали статистической значимости в связи с относительно небольшим объемом выборки и выраженной межиндивидуальной вариабельностью индекса сглаживания.

Безопасность и переносимость терапии

Анализ безопасности терапии, а также динамики лабораторных показателей был выполнен у всех пациентов, принявших как минимум одну дозу изучаемых препаратов ($n=351$).

В целом, побочные эффекты развились у 71 участника (20,2%), включая 32 пациентов из группы олмесартана и 39 больных из группы рамиприла. Общее число побочных эффектов составило 100 случаев (41 при приеме олмесартана и 59 при лечении рамиприлом). Как правило, побочные эффекты были слабо или умеренно выраженными (89,0%). Частота досрочного прекращения участия в исследовании вследствие развития побочных эффектов составила 4,3% ($n=15$; 8 и 7 случаев в группах олмесартана и рамиприла соответственно). Три случая развития побочных эффектов (3,0%) были расценены как тяжелые, но не связанные с приемом изучаемых препаратов.

Связанные с терапией побочные эффекты ($n=19$), составившие 19,0% от всех зарегистрированных побочных эффектов, развились у 15 участников (21,1% всех больных с побочными эффектами). Как правило, побочные эффекты, связанные с приемом изучаемых препаратов, были слабо или умеренно выраженными (94,7%). Частота развития побочных эффектов, связанных с терапией, была сопоставимой в обеих группах (табл. 3). Наиболее часто развивались кашель (только в группе рамиприла), головокружение, головная боль, а также диарея, тошнота и боль в эпигастрии. Случаев развития ортостатической гипотензии отмечено не было. Все зарегистрированные побочные эффекты являются типичными для изучаемых классов антигипертензивных препаратов (в частности, кашель нередко развивается при приеме ингибиторов АПФ).

Прием олмесартана либо рамиприла не оказывал существенного, клинически или статистически значимого, влияния на изучаемые лабораторные показатели.

Обсуждение

Данное исследование продемонстрировало, что у пожилых пациентов с систолической и диастолической гипертензией 12-недельная терапия олмесартаном медоксомилом (10–40 мг один раз в сутки) ассоциировалась с достоверно более высокой частотой нормализации измеренных в положении сидя офисных уровней артериального давления по сравнению с приемом рамиприла (2,5–10 мг один раз в сутки). Уровни артериального давления продолжали снижаться на протяжении всего исследования в обеих группах терапии. По окончании 12-недельной фазы двойной слепой терапии, снижение измеренных в положении сидя офисных уровней давления было недостоверно выше в группе олмесартана. При этом частота приема максимальной дозы препарата была ниже в группе олмесартана, чем в группе рамиприла (66% против 74%, соответственно).

Показатели нормализации офисных уровней артериального давления, зарегистрированные в нашем исследовании, имеют важное клиническое значение. Согласно результатам популяционных исследований, эффективность контроля артериального давления у получающих антигипертензивную терапию пожилых больных не превышает 20–30% [12]. В нашем исследовании контроль давления на фоне приема олмесартана был достигнут приблизительно у 40% (15% в подгруппе высокого риска – у больных сахарным диабетом).

В данном исследовании было выполнено непосредственное сравнение антигипертензивной эффективности олмесартана и ингибитора АПФ у достаточно большого числа пожилых пациентов. Полученные результаты согласуются с данными двух ранее выполненных исследований, напрямую сравнивавших эффективность блокаторов рецепторов к ангиотензину II и ингибиторов АПФ у лиц пожилого возраста [19, 22]. Кроме того, в исследовании, выполненном Heagerty и Mallion у пожилых больных с систолической и диастолической гипертензией (ДАД 100–114 мм рт.ст. и САД >150 мм рт.ст.) [31], 12-недельная терапия олмесартаном в дозе 20–40 мг/сут с возможным добавлением гидрохлортиазиды сопровождалась менее выраженным снижением офисных уровней давления и меньшей частотой нормализации ДАД, чем в нашем исследовании. В то же время, в исследовании Heagerty и Mallion доля пациентов, получавших монотерапию олмесартаном в дозе 40 мг/сут, была ниже, чем в нашем исследовании (40% против 66% соответственно), некоторые больные дополнительно принимали диуретик, и целевые уровни давления не различались у лиц с сахарным диабетом и без него. В двух других исследованиях была показана высокая антигипертензивная эффективность олмесартана у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией

[31, 32]. В одном из этих исследований эффективность олмесартана была сопоставимой с таковой для нитрендипина [32].

По окончании 12-недельной фазы двойной слепой терапии в группе олмесартана был отмечен не только более эффективный контроль офисных уровней артериального давления, но и достоверно более выраженное снижение давления на протяжении всех суток по сравнению с группой рамиприла. В частности, антигипертензивный эффект олмесартана был более продолжительным, что подтверждалось достоверно более выраженным снижением давления в последние 4 часа междозового интервала. Это обеспечивало лучший контроль артериального давления на протяжении всех суток, включая ранние утренние часы — период, соответствующий окончанию междозового интервала и повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, в особенности у пожилых больных. Кроме того, антигипертензивное действие олмесартана было более равномерным, чем для рамиприла, что подтверждалось более высокими значениями индекса сглаживания (межгрупповые различия не достигали статистической значимости). Полученные результаты согласуются с данными ранее выполненных исследований терапии олмесартаном лиц в возрасте до 65 лет [38–40].

Следует отметить, что показатели амбулаторного мониторингирования артериального давления не зависят от эффекта плацебо и являются более воспроизводимыми, чем офисные значения давления (в том числе, его остаточные офисные уровни) [41, 42].

Переносимость олмесартана и рамиприла была хорошей. Тем не менее, на фоне приема первого препарата кашель не развивался, в то время как в группе рамиприла кашель был наиболее частым побочным эффектом, связанным с терапией. Частота других побочных эффектов была сопоставимой в обеих группах. Таким образом, олмесартан характеризовался лучшей переносимостью и меньшей частотой типичных для данной группы препаратов побочных эффектов, а также большей эффективностью в отношении контроля артериального давления на протяжении всех суток.

Ограничения исследования

Данное исследование имело ряд ограничений. Во-первых, размер выборки был достаточным для оценки частоты развития основной конечной точки (нормализация офисных уровней артериального давления), но не дополнительных конечных точек, основанных на показателях амбулаторного мониторингирования давления. Тем не менее, демографические характеристики и частота основной конечной точки были сходными для лиц с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторингирования и для всех рандомизированных пациентов. Кроме того, суточ-

ное мониторирование артериального давления характеризуется отсутствием эффекта плацебо [41] и лучшей воспроизводимостью результатов [42]. В связи с этим, в исследованиях в параллельных группах, оценивающих антигипертензивную эффективность терапии по данным суточного мониторингирования давления, допустимо включение меньшего числа пациентов [43]. Во-вторых, дизайн исследования не предусматривал оценку измеренных в положении стоя уровней артериального давления — клинически значимого показателя у получающих антигипертензивную терапию пожилых больных. Тем не менее, нами не было зарегистрировано ни одного случая симптоматической гипотензии. При амбулаторном мониторингировании не регистрировались чрезмерно низкие уровни артериального давления. В-третьих, антигипертензивный эффект максимальной дозы рамиприла (10 мг/сут) в нашем исследовании мог не соответствовать таковому для максимальной дозы олмесартана (40 мг/сут). Нельзя исключить, что прием рамиприла в дозе, превышающей 10 мг/сут, мог бы сопровождаться более выраженным антигипертензивным эффектом. Тем не менее, сравнение изучаемых препаратов было выполнено для их максимальных доз, рекомендуемых в настоящее время.

Заключение

В данном крупном клиническом исследовании было продемонстрировано, что у пожилых пациентов с эссенциальной систолической и диастолической гипертензией олмесартана медоксомил, по сравнению с рамиприлом, характеризуется более высокой частотой нормализации офисных уровней артериального давления и обеспечивает более эффективный контроль давления на протяжении всех суток. Таким образом, олмесартан может рассматриваться в качестве эффективного препарата первой линии при лечении эссенциальной артериальной гипертензии у пожилых больных.

Благодарность

Данное исследование было выполнено при грантовой поддержке компании Menarini International.

Конфликт интересов

Все авторы получали грантовую поддержку от компаний-производителей олмесартана и рамиприла, с целью подготовки лекционного материала либо посещения научно-исследовательских конференций.

Приложение

Координатор исследования: J. M. Mallion (Grenoble); *Список исследователей и клинических центров:* Австрия: M. Baghestanian (Wien), B. Eber (Wels), R. Zweiker, V. Riegelnik (Graz); Бельгия: W. Van Mieghem (Genk); Франция: J. M. Mallion (Grenoble), G. DuCailar (Montpellier);

Германия: P. K. Panzer (Kippenheim), W. R. Kresse (Leverkusen), O. Carewicz (Dossenheim), J. Iserloh (Trier), K. H. Krause (Goch), E. Prechtel (Bonn), I. F. K. Naudts (Rodgau), A. Schmidt (Offenbach), U. Zimmermann (Heilbronn), E. Borbas (Munster); Греция: D. Kremastinos, H. Triantafyllidi (Athens), C. Stefanadis (Athens); Ирландия: J. Barton (Ballinasloe); Польша: K. Narkiewicz,

M. Chrostowska (Gdansk), P. Napora (Wroclaw), B. Gornikiewicz-Brzezicka (Elblag), I. Graczak (Warsaw), J. Klimkiewicz (Warsaw), M. Jesewska (Torun); Испания: J. L. Palma Gamiz (Madrid), J. Olivan (Sevilla), J. Garcia Puig (Madrid), B. Gil Extremera, P. Jimenez Lopez (Granada), J. Sobrino Martinez, M. Jesus Adrian (Santa Coloma Gramenet), A. Coca, M. Doménech (Barcelona).

Литература

1. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371:1513–1518.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217–223.
3. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:1145–1151.
4. Amery A, Birkenhåger W, Brixio P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*. 1985;1:1349–1354.
5. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results. MRC Working Party. *BMJ*. 1992;304:405–412.
6. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338:1281–1285.
7. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Pagé V, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens*. 1996;14:1237–1245.
8. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265:3255–3264.
9. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz GG, Birkenhåger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:757–764.
10. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med*. 2000;160:211–220.
11. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrescu D, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–1898.
12. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: Current outcomes and control in the community. *JAMA*. 2005;294:466–472.
13. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1056–1065.
14. Rashidi A, Wright JT Jr. Drug treatment of hypertension in older hypertensives. *Clin Geriatr Med*. 2009;25:235–244.
15. McDonald M, Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Prevalence, awareness, and management of hypertension, dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:256–263.
16. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: Metaanalysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336:1121–1123.
17. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338: b1665.
18. Malacco E, Vari N, Capuano V, Spagnuolo V, Borgnino C, Palatini P; Val-Syst study. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: The Val-Syst study. *Clin Ther*. 2003;25:2765–2780.
19. Lacourcière Y. A multicenter, randomized, double-blind study of the antihypertensive efficacy and tolerability of irbesartan in patients aged 50 or 65 years with mild to moderate hypertension. *Clin Ther*. 2000;22:1213–1224.
20. Neutel JM, Bedigian MP. Efficacy of valsartan in patients aged 50 or 65 years with systolic hypertension. *Clin Ther*. 2000;22:961–969.
21. Neldam S, Forsén B; Multicentre Study Group. Antihypertensive treatment in elderly patients aged 75 years or over: A 24-week study of the tolerability of candesartan cilexetil in relation to hydrochlorothiazide. *Drugs Aging*. 2001;18: 225–232.
22. Ruilope L, Jäger B, Prichard B. Eprosartan versus enalapril in elderly patients with hypertension: A double-blind, randomized trial. *Blood Press*. 2001;10:223–229.
23. Volpe M, Junren Z, Maxwell T, Rodriguez A, Gamboa R, Gomez-Fernandez P, et al. CDSP – 944 Study Group. Comparison of the blood pressure-lowering effects and tolerability of losartan- and amlodipine-based regimens in patients with isolated systolic hypertension. *Clin Ther*. 2003;25:1469–1489.
24. Neldam S, Edwards C; ATHOS Study Group. Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: Results from a large ambulatory blood pressure monitoring study. *Am J Geriatr Cardiol*. 2006;15: 151–160.
25. Malacco E, Santonastaso M, Vari NA, Gargiulo A, Spagnuolo V, Bertocchi F, et al. Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril Study. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: The Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther*. 2004;26:855–865.
26. Williams B, Lacourcière Y, Schumacher H, Gosse P, Neutel JM. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: A pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. *J Hum Hypertens*. 2009;23:610–619.
27. Townsend R, Haggert B, Liss C, Edelman JM. Efficacy and tolerability of losartan versus enalapril alone or in combination with hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Clin Ther*. 1995;17:911–923.
28. Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, Papademetriou V, Guthrie G. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther*. 1999;6:161–166.
29. Destro M, Preti P, D'Onofrio A, Christian Achiri NN, Ricci AR, Cagnoni F. Olmesartan medoxomil: Recent clinical and experimental acquisitions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5: 1149–1157.
30. Scott LJ, McCormack PL. Olmesartan medoxomil: A review of its use in the management of hypertension. *Drugs*. 2008;68:1239–1272.
31. Heagerty AM, Mallion JM. Olmesartan medoxomil in elderly patients with essential or isolated systolic hypertension: Efficacy and safety data from clinical trials. *Drugs Aging*. 2009;26:61–76.
32. Mallion JM, Heagerty A, Laeis P. Systolic blood pressure reduction with olmesartan medoxomil versus nitrendipine in elderly patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:2168–2177.
33. O'Brien E, Pickering T, Asmar R, Myers M, Parati G, Staessen J, et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit*. 2002;7:3–17.
34. Parati G, Omboni S, Palatini P, Rizzoni D, Bilo G, Valentini M, et al. Italian Society of Hypertension guidelines for conventional and automated blood pressure measurement in the office, at home and over 24 hours. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2008;15:283–310.
35. Rizzoni D, Castellano M, Muiesan ML, Porteri E, Agabiti-Rosei E. Beyond trough: peak ratio: A new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Press*. 1997;6:110–115.
36. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: A new, reproducible and officially relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens*. 1998;16: 1685–1691.
37. Omboni S, Parati G, Mancia G. The trough: peak ratio and the smoothness index in the evaluation of control of 24h blood pressure by treatment in hypertension. *Blood Press Monit*. 1998;3:201–204.
38. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, Fernandez C, Redon J. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: A systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2007;25:1327–1336.
39. Sellin L, Stegbauer J, Laeis P, Rump LC. Adding hydrochlorothiazide to olmesartan dose dependently improves 24-h blood pressure and response rates in mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:2083–2092.
40. 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.
41. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens*. 1995;8:311–315.
42. Mallion JM, Maitre A, de Gaudemaris R, Siché JP, Tremel F. Use of ambulatory blood pressure monitoring in the management of antihypertensive therapy. *Drugs*. 1992;44 Suppl 1: 12–16.
43. Coats AJ, Conway J, Somers VK, Isea JE, Sleight P. Ambulatory pressure monitoring in the assessment of antihypertensive therapy. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1989;3 Suppl 1:303–311.

ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY AND SAFETY OF OLMESARTAN AND RAMIPRILIN ELDERLY PATIENTS WITH MILD TO MODERATE SYSTOLIC AND DIASTOLIC ESSENTIAL HYPERTENSION

Mallion J-M.¹, Omboni S.², Barton J.³, van Mieghem W.⁴, Narkiewicz K.⁵, Panzer P-K.⁶, Puig J. G.⁷, Stefanadis Ch.⁸, Zwieler R.⁹ on behalf of the study group

Objective. To compare the efficacy and safety of olmesartan medoxomil (O) and ramipril (R) in elderly patients with essential arterial hypertension.

Methods. After a 2-week placebo washout, 351 elderly hypertensive patients aged 65–89 years (office sitting diastolic blood pressure, DBP, 90–109 mmHg and office sitting systolic blood pressure, SBP, 140–179 mmHg) were randomized double-blind to 12-week treatment with O 10 mg or R 2.5 mg once daily. After the first 2 and 6 weeks, doses could be doubled in non-normalized (blood pressure $\geq 140/90$ mmHg for non-diabetic and $\geq 130/80$ mmHg for diabetic) subjects, up to 40 mg for O and 10 mg for R. Office blood pressures were assessed at randomization, after 2, 6 and 12 weeks of treatment; 24-h ambulatory blood pressure (ABP) was recorded at randomization and after 12 weeks.

Results. At week 12, in the intention-to-treat population (170 patients O and 175 R) the rate of normalized subjects was significantly larger in the O group (38.8% vs 26.3% R; $p = 0.013$). Baseline-adjusted mean sitting office blood pressure reduction at final visit was not significantly greater under O [SBP: 16.6 (95% confidence interval 14.0/19.2) mmHg vs 13.0 (10.4/15.6) mmHg R, $p = 0.206$; DBP: 11.8 (10.3/13.3) mmHg vs 10.5 (9.0/12.0) mmHg, $p = 0.351$]. In the subgroup of patients with valid ABP recordings (38 O and 47 R), the reduction in 24-h average blood pressure was significantly ($p = 0.01$) larger with O [SBP: 8.9 (9.8/8.1) and DBP: 5.7 (6.3/5.1) mmHg] than with R [6.7 (7.9/5.6) and 4.4 (5.1/3.7) mmHg]. The superiority of O was particularly evident in the last 4 h from the dosing interval. The proportion of patients with drug-related adverse events was comparable in the two groups (4.0% O vs

4.5% R), as well as the number of patients discontinuing study drug because of a side-effect (8 O vs 7 R).

Conclusions. In elderly patients with essential arterial hypertension, O provides an effective, prolonged and well tolerated blood pressure control, with significantly better blood pressure normalization than R and represents a useful option among first-line drug treatments of hypertension in this age group.

Adopted translation from **BloodPressure, 2011; 20 (TherSuppl 1): 3–11**

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 74-84

Key words: ambulatory blood pressure monitoring, essential hypertension, elderly, olmesartan, ramipril, office blood pressure.

¹Cardiology and Arterial Hypertension, CHU de Grenoble, Grenoble, France; ²Italian Institute of Telemedicine, Varese, Italy; ³Cardiac Research Department, Portiuncula Hospital, Ballinasloe Co Galway, Ireland; ⁴Dienst Cardiologie, Ziekenhuis Oost Limburg Campus St. Jan, Genk, Belgium; ⁵Department of Hypertension and Diabetology Hypertension Unit, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ⁶Kippenheim, Germany; ⁷Internal Medicine and Hypertension Unit, Hospital Universitario de La Paz, Madrid, Spain; ⁸Department of Cardiology, Ippokratia Hospital, Athens, Greece; ⁹Leopold Auenbrugger University Medical School, Graz, Austria.