

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОЛМЕСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА И РАМИПРИЛА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ESPORT

Малакко Э.¹, Омбони С.², Вульпе М.³, Отье А.⁴, Занчетти А.⁵, от имени Рабочей группы исследования ESPORT

Цель. Сравнить эффективность и безопасность блокатора рецепторов к ангиотензину II олмесартана медоксомила (О) и ингибитора АПФ рамиприла (Р) у пожилых пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

Материал и методы. После двухнедельного плацебо-периода отмыкания, 1102 пожилых пациента в возрасте 65–89 лет, с леченной и нелеченной артериальной гипертензией (измеренные в положении сидя офисные уровни диастолического артериального давления (ДАД) 90–109 мм рт. ст. и/или систолического артериального давления (САД) 140–179 мм рт. ст.), были рандомизированы в отношении двойной слепой терапии О (10 мг/сут однократно) либо Р (2,5 мг/сут однократно), в течение 12 недель. При отсутствии нормализации артериального давления – АД (<140/90 мм рт. ст. для пациентов без сахарного диабета и <130/80 мм рт. ст. для больных сахарным диабетом) после первых 2 и 6 недель терапии доза препаратов удваивалась; максимальные дозы составляли 40 мг/сут для О и 10 мг/сут для Р. Офисное измерение АД выполнялось при рандомизации, а также через 2, 6 и 12 недель терапии. Суточное амбулаторное мониторирование АД выполнялось при рандомизации и через 12 недель лечения.

Результаты. При анализе данных в группах терапии intention-to-treat (ИТТ), снижение офисных уровней САД и ДАД, стандартизованное с учетом исходных значений давления, через 12 недель терапии было более выраженным ($p < 0,01$) в группе О ($n=542$), чем в группе Р ($n=539$). Так, в группе О снижение САД и ДАД составило, соответственно, 17,8 мм рт. ст. (95%-й доверительный интервал – ДИ 16,8–18,9 мм рт. ст.) и 9,2 (8,6–9,8) мм рт. ст. по сравнению с 15,7 (14,7–16,8) и 7,7 (7,1–8,3) мм рт. ст. в группе Р. Частота нормализации АД была также выше в группе О, чем в группе Р (52,6% против 46,0%, соответственно; $p < 0,05$). У больных с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторирования АД (318 в группе О и 312 в группе Р) снижение среднесуточных уровней давления было более выраженным ($p < 0,05$) при приеме О (САД: 11,0 (9,9–12,2) мм рт. ст.; ДАД: 6,5 (5,8–7,2) мм рт. ст.) по сравнению с терапией Р (САД: 9,0 (7,9–

10,2) мм рт. ст.; ДАД: 5,4 (4,7–6,1) мм рт. ст.). Большая антигипертензивная эффективность О была особенно выражена в последние 6 часов междозового интервала. Стойкий контроль АД на протяжении всех суток при приеме О подтверждался более высокими значениями индекса сглаживания. Доля пациентов с побочными эффектами, связанными с приемом изучаемых препаратов, была одинаковой в обеих группах (3,6% для О и 3,6% для Р). Число больных, досрочно прекративших участие в исследовании вследствие развития побочных эффектов, было сопоставимым для групп О (14) и Р (19).

Заключение. У пожилых пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией терапия олмесартаном обеспечивает эффективный, продолжительный контроль АД на фоне хорошей переносимости лечения. Таким образом, в данной клинической группе олмесартан может рассматриваться в качестве антигипертензивного препарата первой линии.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 52-62

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

Отделение внутренних болезней, Больница L. Sacco, Университет Милана¹, Милан; Итальянский институт телемедицины², Варезе; Кафедра кардиологии, II медицинский факультет, Университет Рима «La Sapienza» и IRCCS Neuromed³, Поццилли, Изарния; Кафедра внутренних болезней III, Университет Сиены⁴, Сиена; Центр клинической физиологии и гипертензии, Университет Милана и Итальянский институт аукологии⁵, Милан, Италия

Адаптированный перевод из журнала Journal of Hypertension 2010, 28:2342–2350

Известно, что развитие и прогрессирование эссенциальной гипертензии ассоциируется с пожилым возрастом. Распространенность этого заболевания достигает 55% у мужчин и 62% у женщин старше 65 лет [1]. Согласно результатам рандомизированных исследований, выполненных у лиц с эссенциальной артериальной гипертензией в возрасте 65 лет и старше, антигипертензивная терапия приводит к выраженному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2–10]. В то же время, как показал целый ряд эпидемиологических исследований [11–14], охват антигипертензивной терапией и контроль артериального давления у пациентов с гипертензией остается неадекватным, в особенности у пожилых больных.

У большинства пожилых пациентов имеет место сочетание нескольких факторов сердечно-сосудистого риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Следовательно, у этой категории больных антигипертензивная терапия должна быть не только эффективной, но и хорошо переносимой [15]. Кроме того, гипертензия

у пожилых пациентов характеризуется повышенной вариабельностью артериального давления и сложностью контроля давления в ранние утренние часы. Этот период соответствует окончанию междозового интервала и ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, достижение стойкого, продолжительного снижения артериального давления является главной целью антигипертензивной терапии у пожилых больных [16].

В ряде недавно выполненных мета-анализов было продемонстрировано, что все основные классы антигипертензивных препаратов обладают сопоставимой эффективностью в отношении контроля артериального давления и профилактики сердечно-сосудистых осложнений как у более молодых больных, так и у пожилых пациентов (65 лет и старше) [17, 18]. Среди современных антигипертензивных препаратов ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) характеризуются наилучшей переносимостью [19], в том числе у пожилых больных [20]. В то же время число исследований с достаточным объемом

выборки, которые бы непосредственно сравнивали препараты этих двух классов, невелико [21–24]. У пожилых пациентов подобные исследования крайне малочисленны и невелики по объему [25, 26].

БРА олмесартана медоксомил подавляет действие ренин-ангиотензиновой системы на уровне ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (АТ-1) [27, 28]. Пероральный прием олмесартана медоксомила (10–40 мг/сут, однократно) рекомендуется для лечения взрослых пациентов с артериальной гипертензией. Результаты крупных, тщательно спланированных исследований и данные клинической практики подтверждают высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость пероральной терапии олмесартаном медоксомилом, в том числе у пожилых пациентов с систолической и диастолической, либо изолированной систолической гипертензией [27–30].

Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности БРА олмесартана медоксомила у пожилых пациентов с эссенциальной гипертензией, в сравнении с ингибитором АПФ рамиприлом — препаратом, широко применяемым в повседневной клинической практике и контролируемых исследованиях, в дозе 2,5–10 мг один раз в сутки. С целью более точного сравнения этих двух препаратов, оценка эффективности основывалась не только на рутинных показателях офисного артериального давления по окончании 24-часового междоузового интервала, но и на результатах амбулаторного мониторингирования давления в течение суток и, в особенности, в ранние утренние часы.

Методы

Участники исследования

В исследование включались амбулаторные пациенты обоего пола в возрасте от 65 до 89 лет с эссенциальной гипертензией 1–2 ст. (диастолическое артериальное давление (ДАД) в положении сидя 90–109 мм рт. ст. и/или систолическое артериальное давление (САД) в положении сидя 140–179 мм рт. ст., после двухнедельного плацебо-периода отмывания). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской 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 рандомизированное (1:1), двойное слепое исследование в параллельных группах было выполнено на базе 102 итальянских клинических центров. В начале исследования пациенты, принимавшие

ранее назначенные антигипертензивные препараты, прекращали терапию и начинали прием плацебо. За двухнедельным плацебо-периодом отмывания следовала 12-недельная фаза рандомизированной терапии олмесартаном медоксомилом либо рамиприлом в начальных дозах 10 и 2,5 мг/сут, соответственно (однократный прием в 09:00–11:00 часов утра). Доза препаратов могла быть удвоена, если через 2 и 6 недель активной терапии уровни офисного САД и ДАД составляли ≥ 140 и ≥ 90 мм рт. ст., соответственно, у пациентов без сахарного диабета. Для больных сахарным диабетом соответствующие цифры составляли ≥ 130 и ≥ 80 мм рт. ст. Максимальная суточная доза составляла 40 мг для олмесартана медоксомила и 10 мг для рамиприла.

Физикальное обследование, измерение уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений осуществлялись на каждом визите. Регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях и забор клинических образцов крови выполнялись при рандомизации и на заключительном визите.

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

Офисное измерение уровней артериального давления выполнялось врачом-исследователем приблизительно через 24 часа от последнего приема изучаемого препарата, с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра. При каждом измерении манжетка сфигмоманометра помещалась на уровне сердца. На основании трех измерений, выполненных в положении сидя, с интервалами в 2 минуты, после 5-минутного отдыха, рассчитывались средние, референсные показатели офисного артериального давления. При выслушивании первого и пятого тонов Короткова регистрировались значения САД и ДАД, соответственно. Измерение частоты сердечных сокращений осуществлялось в положении сидя, во время двухминутного интервала между последними двумя измерениями офисного артериального давления.

Суточное амбулаторное мониторингирование артериального давления выполнялось при рандомизации и на последнем визите с использованием неинвазивной осциллометрической методики и стандартизованного оборудования [31] на недоминирующей руке. Пациентам объяснялось, что во время автоматического измерения артериального давления рука должна быть неподвижной. Автоматическое измерение давления выполнялось через каждые 15 минут в днев-

ное время (06:00–22:00) и через каждые 30 минут в ночные часы (22:00–06:00) [32]. Мониторирование начиналось утром, непосредственно после офисного измерения давления и приема активного препарата либо плацебо. В течение суток пациенты вели обычный образ жизни и через 24 часа возвращали прибор в клинику.

Анализ данных

Первичной конечной точкой, отражающей эффективность лечения, была сравнительная динамика исходных офисных уровней САД и ДАД в положении сидя через 12 недель двойной слепой терапии.

Предполагалось, что терапия олмесартаном медоксомилом будет, по меньшей мере, так же эффективна, что и лечение рамиприлом. Критериями сопоставимой эффективности этих двух препаратов были различия уровней САД до 3 мм рт. ст. (обычно регистрируемое стандартное отклонение – 13 мм рт. ст.) и ДАД до 2 мм рт. ст. (стандартное отклонение – 11 мм рт. ст.). Использование двустороннего критерия с уровнем значимости 0,05 и статистической силой исследования 95%, позволило рассчитать число пациентов для рандомизации: 1222 пациента (включая 20% выбывших из исследования), по 611 пациентов в каждой из групп.

Анализ данных выполнялся в группах терапии intention-to-treat (ITT). В анализ включались все пациенты, получившие как минимум одну дозу изучаемых препаратов и как минимум с одним измерением офисного артериального давления после рандомизации. У больных, досрочно прекративших участие в исследовании, отсутствующие измерения заменялись последними доступными значениями (метод переноса последнего измерения вперед – LOCF-анализ). Данные, полученные в группах терапии (per-protocol), куда вошли все рандомизированные пациенты, выполнившие 12-недельную фазу двойного слепого лечения без серьезных нарушений протокола, были использованы для подтверждающего анализа.

Вторичные конечные точки отражали сравнительную динамику следующих показателей: доля пациентов с нормализацией артериального давления (измеренные в положении сидя офисные уровни САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. для пациентов без сахарного диабета; <130 и <80 мм рт. ст. для больных сахарным диабетом) через 2, 6 и 12 недель двойной слепой терапии; доля пациентов с нормализацией артериального 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; средние суточные, дневные и ночные уровни САД и ДАД через 12 недель лечения; почасовое среднее снижение САД

и ДАД на фоне терапии; уровни САД и ДАД в последние 6 часов междозового интервала через 12 недель терапии; значения индекса сглаживания для САД и ДАД через 12 недель лечения [33–35].

Анализу данных суточного мониторирования артериального давления предшествовало удаление записей-артефактов в соответствии с ранее описанными критериями [32]. При времени мониторирования не менее 23 часов и наличии не менее 70% измерений давления записи считались пригодными для анализа.

Индекс сглаживания, отражающий равномерность контроля давления в течение суток, рассчитывался для каждого пациента как отношение усредненного снижения среднесуточного артериального давления на фоне терапии к его стандартному отклонению [33–35]. Этот показатель характеризуется нормальным распределением значений и более высокой воспроизводимостью по сравнению с таким часто используемым параметром, как отношение остаточного антигипертензивного эффекта к максимально-му (trough-to-peak ratio). Таким образом, индекс сглаживания позволяет более точно оценить равномерность суточного контроля артериального давления у каждого пациента [34, 35].

Анализ безопасности терапии выполнялся у всех рандомизированных пациентов путем расчета частоты побочных эффектов, а также изменений ЭКГ и лабораторных параметров на фоне лечения. Межгрупповые различия средних офисных и суточных уровней САД и ДАД через 12 недель терапии оценивались с использованием ковариационного анализа при стандартизации по исходным значениям давления. Поскольку эффективность терапии не зависела от клинического центра, данный показатель не был включен в модель статистического анализа. Межгрупповые различия значений индекса сглаживания оценивались с помощью дисперсионного анализа. Сравнение частоты нормализации артериального давления, либо нормализации давления и его ответа на терапию, между двумя группами лечения выполнялось с помощью критерия χ^2 . Дополнительный анализ данных был проведен в подгруппах пациентов, в зависимости от возраста и типа гипертензии. Различия всех изучаемых показателей считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$. Все данные представлены в виде «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение», либо «среднее значение (95% доверительный интервал)».

Результаты

Исходные демографические и клинические характеристики участников исследования

Исходный скрининг был выполнен у 1242 пациентов, однако 140 больных выбыли из исследования во время плацебо-периода отмыывания. Таким обра-

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики участников исследования в группах терапии ИТТ (n=1081)

	Олмесартан 10–40 мг (n=542)	Рамиприл 2,5–10 мг (n=539)
Возраст, лет (средняя величина ± CO)	72±5	72±5
Мужчины (n,%)	278 (51)	274 (51)
Рост, см (средняя величина ± CO)	166±8	166±8
Вес, кг (средняя величина ± CO)	72±10	73±11
ИМТ, кг/м ² (средняя величина ± CO)	26±3	27±3
Окружность талии, см (средняя величина ± CO)	95±11	95±11
Сопутствующие заболевания (n,%)	420 (78)	420 (78)
Терапия сопутствующих заболеваний (n,%)	308 (57)	334 (62)
Ранее назначенная антигипертензивная терапия (n,%)	388 (72)	384 (72)
Сахарный диабет (n,%)	108 (20)	105 (20)
Измеренное в положении сидя офисное САД, мм рт. ст. (средняя величина ± CO)	156±10	156±10
Измеренное в положении сидя офисное ДАД, мм рт. ст. (средняя величина ± CO)	91±7	90±7

Примечание: данные представлены для каждой из групп терапии ИТТ по отдельности, в виде «средняя величина ± CO», либо в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин. ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; CO – стандартное отклонение.

зом, общее число рандомизированных пациентов составило 1102. Из них 980 полностью выполнили протокол 12-недельной фазы двойной слепой терапии. Оставшиеся 122 пациента досрочно прекратили участие в исследовании вследствие отзыва информированного согласия (n=42), недоступности для дальнейшего наблюдения (n=22), развития побочных эффектов (n=20), нарушений протокола исследования (n=14), неэффективности терапии (n=11), недостаточной приверженности протоколу (n=8) либо по иным причинам (n=5).

В целом, в анализ данных в группах терапии ИТТ вошел 1081 пациент (542 в группе олмесартана медоксомила и 539 в группе рамиприла). В анализ данных в группах терапии (per-protocol) вошли 917 больных (468 и 449 в группах олмесартана медоксомила и рамиприла соответственно). Исходное амбулаторное мониторирование артериального давления было выполнено у 817 пациентов; у 630 (318 из группы олмесартана медоксомила и 312 из группы рамиприла) были получены пригодные для анализа данные.

Как показано в таблице 1, между двумя группами терапии ИТТ не было отмечено статистически значимых различий по исходным демографическим и клиническим характеристикам. При включении в исследование доля больных, принимавших ранее назначенные антигипертензивные препараты, была достаточно высокой, что объяснялось пожилым возрастом участников. Доля лиц, страдающих сахарным диабетом, достигала примерно 20%.

У больных, включенных в анализ данных суточного мониторирования артериального давления, также не было отмечено достоверных межгрупповых различий по возрасту (средний возраст – 71,7±5,0 лет в группе олмесартана и 72,0±5,0 – в группе рамиприла), полу (доля мужчин 55,3% и 52,2% соответствен-

но), распространенности сахарного диабета (19,5% и 18,6%), а также уровням офисного САД (156,1±9,4 и 156,0±9,3 мм рт. ст.) и ДАД (91,5±7,2 и 90,7±7,3 мм рт. ст.). Демографические и клинические характеристики этих пациентов были сходны с таковыми для всех участников исследования (табл. 1).

Дозирование изучаемых препаратов

Распределение пациентов в зависимости от дозы изучаемых препаратов на каждом визите представлено на рис. 1 (нижняя панель). По окончании 12 недель терапии 42,5% пациентов, рандомизированных в отношении приема олмесартана медоксомила, принимали максимальную дозу этого препарата (40 мг/сут). В группе рамиприла частота приема максимальной дозы (10 мг/сут) составила 51,6% (p=0,01). Доля больных, продолжавших принимать олмесартан и рамиприл в начальных дозах (10 и 2,5 мг/сут соответственно), достигала 25,1% и 19,7%, соответственно. Промежуточные дозы олмесартана (20 мг/сут) и рамиприла (5 мг/сут) принимали, соответственно, 32,4% и 28,7% пациентов. По окончании фазы двойной слепой терапии средняя доза препарата составляла 25,9±12,6 мг/сут в группе олмесартана (63% от максимальной дозы) и 7,1±3,1 мг/сут – в группе рамиприла (71% от максимальной дозы). Среди больных с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторирования артериального давления доля лиц, принимавших максимальные дозы олмесартана и рамиприла (42,7% и 51,6% соответственно), а также средняя доза препарата по окончании фазы двойной слепой терапии (26,0±12,6 мг/сут для олмесартана и 7,1±3,1 мг/сут для рамиприла) соответствовали таковым у всех участников исследования.

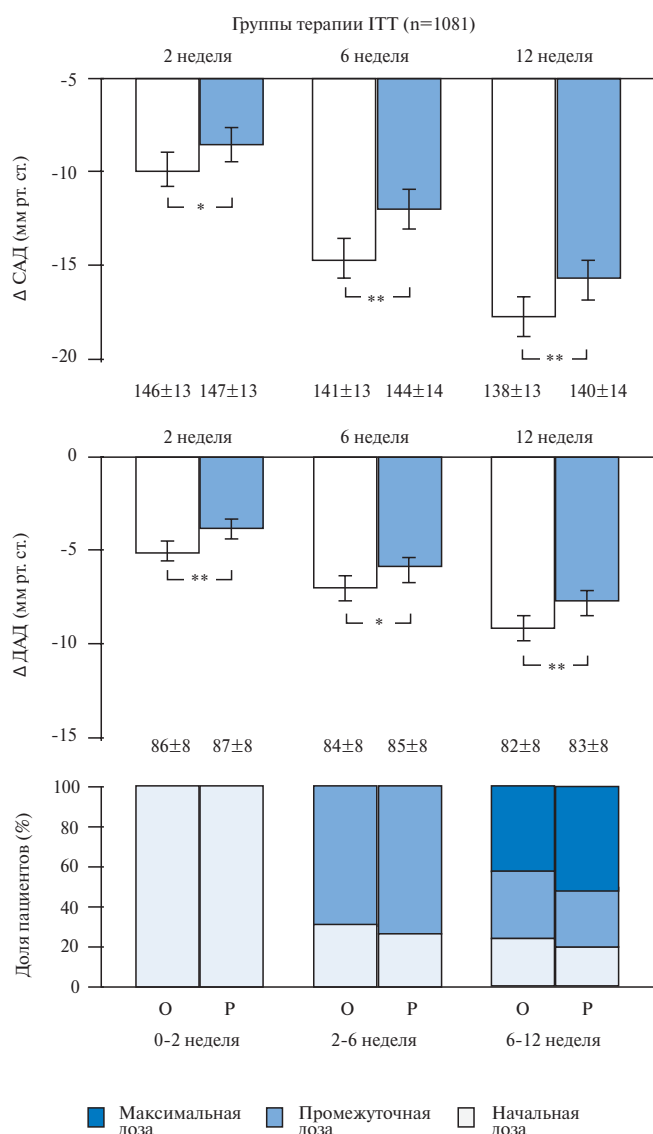


Рис. 1. Снижение измеренных в положении сидя офисных уровней систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), стандартизованное с учетом исходных значений давления, через 2, 6 и 12 недель лечения олмесартаном, О (10–40 мг; n=542; белые столбцы) либо рамиприлом, Р (2,5–10 мг; n=539; голубые столбцы). Средние значения и 95% доверительные интервалы снижения давления представлены для групп терапии ИТТ. Средние уровни САД и ДАД указаны под каждым столбцом. Дополнительно представлено распределение пациентов в зависимости от принимаемой дозы препаратов (начальная доза – светло-голубые столбцы; промежуточная доза – голубые столбцы; максимальная доза – синие столбцы).

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

Измеренные в положении сидя офисные уровни артериального давления и частота сердечных сокращений

Как показано на рис. 1, в обеих группах терапии ИТТ офисные уровни САД и ДАД, измеренные в положении сидя, продолжали достоверно снижаться ($p < 0,01$) на протяжении всего исследования. На каждом клиническом визите степень снижения офисного артериального давления, стан-

дартизованная с учетом исходных значений давления, была более выраженной для олмесартана медоксомила, чем для рамиприла. По завершении исследования, через 12 недель терапии, стандартизованное снижение измеренных в положении сидя уровней офисного САД было достоверно более выраженным ($p = 0,01$) в группе олмесартана (17,8 мм рт. ст. (95%-й доверительный интервал-ДИ- 16,8–18,9 мм рт. ст.)), чем в группе рамиприла (15,7 (14,7–16,8) мм рт. ст.). Сходные результаты были получены для офисных уровней ДАД, которые снижались на 9,2 (8,6–9,8) мм рт. ст. в группе олмесартана и на 7,7 (7,1–8,3) мм рт. ст. в группе рамиприла ($p = 0,01$).

На каждом визите абсолютные показатели САД и ДАД были несколько ниже в группе олмесартана. По окончании исследования средний уровень САД < 140 мм рт. ст., соответствующий рекомендуемым целевым значениям, был достигнут только в группе олмесартана.

В каждой возрастной группе пациентов снижение уровней САД и ДАД было более выраженным у принимавших олмесартан больных, по сравнению с получавшими рамиприл участниками исследования. Эти межгрупповые различия достигали статистической значимости у больных в возрасте 65–69 лет для САД и ДАД, а также у пациентов старшей возрастной группы (70 лет и старше) для ДАД (табл. 2). В целом, у 68% участников исследования имела место систоло-диастолическая гипертензия. У 31,5% была диагностирована изолированная систолическая гипертензия, в то время как доля больных с диастолической гипертензией составляла лишь 0,5%. В группе лиц с систоло-диастолической гипертензией снижение уровней артериального давления было достоверно более выраженным при терапии олмесартаном медоксомилом. У пациентов с изолированной систолической гипертензией межгрупповые различия по степени снижения давления не достигали статистической значимости (табл. 2).

По окончании исследования измеренные в положении сидя офисные уровни частоты сердечных сокращений несколько снизились в обеих группах (с $70,3 \pm 9,2$ до $69,0 \pm 8,5$ уд/мин для олмесартана и с $70,3 \pm 9,6$ до $69,6 \pm 8,9$ уд/мин для рамиприла). Различия между группами терапии не были статистически значимыми ($p = 0,24$).

Нормализация артериального давления и частота ответа на терапию

Как показано на рис. 2, доля пациентов с нормализацией САД и ДАД продолжала увеличиваться на протяжении всего исследования в соответствии с повышением доз монотерапии олмесартаном либо рамиприлом. На каждом клиническом

Таблица 2

Снижение уровней систоло-диастолического артериального давления (САД, ДАД), стандартизованное с учетом исходных значений давления, через 12 недель терапии олмесартаном либо рамиприлом: связь с возрастом и типом гипертензии

	САД (мм рт. ст.)			ДАД (мм рт. ст.)		
	Олмесартан 10–40 мг (n=542)	Рамиприл 2,5–10 мг (n=539)	p	Олмесартан 10–40 мг (n=542)	Рамиприл 2,5–10 мг (n=539)	p
Возраст (лет)						
65–69 (n=222/216)	18,3 (16,7–19,9)	15,2 (13,6–16,8)	0,01	9,0 (8,1–9,9)	7,5 (6,5–8,4)	0,02
≥70 (n=320/323)	17,5 (16,1–18,9)	16,1 (14,7–17,5)	0,17	9,3 (8,5–10,1)	7,9 (7,1–8,7)	0,01
Тип гипертензии						
Систолическая и диастолическая (n=378/351)	19,3 (18,1–20,5)	16,7 (15,4–18,0)	0,01	11,4 (10,7–12,1)	9,8 (9,1–10,5)	0,01
Изолированная систолическая (n=155/183)	15,1 (12,9–17,2)	14,0 (11,9–16,0)	0,47	4,4 (3,2–5,5)	3,1 (2,1–4,2)	0,12

Примечание: данные представлены для групп терапии ИТТ в виде «среднее значение (95% доверительный интервал)»; значения *p* представлены для сравнений между двумя группами терапии.

визите частота нормализации давления была выше в группе олмесартана. По окончании 12-недельной фазы двойной слепой терапии нормализация измеренных в положении сидя офисных уровней артериального давления была достигнута у 52,6% принимавших олмесартан больных, по сравнению с 46,0% получавших рамиприл пациентов (*p*=0,03).

Кроме того, по окончании исследования доля участников с нормализацией артериального давления либо ответивших на терапию была достоверно выше в группе олмесартана медоксомила, чем в группе рамиприла (59,0% против 52,9%, соответственно; *p*=0,04) (рис. 2). Частота отсутствия ответа на терапию (без нормализации АД) была относительно низкой как для олмесартана (6,4%), так и для рамиприла (6,9%).

У больных с систоло-диастолической гипертензией частота нормализации офисных уровней артериального давления по окончании исследования была значимо выше в группе олмесартана медоксомила (53,2%), чем в группе рамиприла (44,7%; *p*=0,02). У лиц с изолированной систолической гипертензией эти межгрупповые различия не достигали статистической значимости (50,3% против 47,0%, соответственно; *p*=0,54). Частота нормализации артериального давления либо ответа на терапию у лиц с систоло-диастолической гипертензией составляла 62,2% в группе олмесартана медоксомила и 54,1% в группе рамиприла (*p*=0,03). У пациентов с изолированной систолической гипертензией эти показатели достигали, соответственно, 51,0% и 49,2% (*p*=0,74).

Результаты анализа динамики офисных уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также нормализации давления и ответа на терапию, полученные для групп терапии ИТТ, были подтверждены при анализе данных в группах per-protocol (данные не представлены).

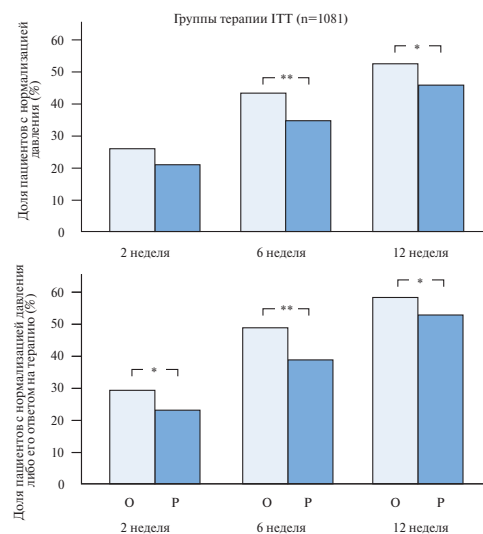


Рис. 2. Частота нормализации давления (измеренные в положении сидя офисные уровни САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. у пациентов без сахарного диабета; САД <130 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом), а также нормализации давления или его ответа на терапию (измеренные в положении сидя офисные уровни САД <140 мм рт. ст. и 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; либо снижение измеренных в положении сидя офисных уровней САД и ДАД на >20 и >10 мм рт. ст., соответственно) через 2, 6 и 12 недель лечения олмесартаном, О (10–40 мг; n=542; светло-голубые столбцы) либо рамиприлом, Р (2,5–10 мг; n=539; голубые столбцы). Данные представлены для групп терапии ИТТ.

Примечание: * *p*<0,05; ** *p*<0,01 для сравнений между двумя группами терапии.

Амбулаторное мониторирование артериального давления

У больных с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторирования давления снижение измеренных в положении сидя офисных уровней САД и ДАД было достоверно более выраженным при терапии олмесартаном медоксомилом (19,3 (18,0–20,6) мм рт. ст. и 10,1 (9,4–10,8) мм рт. ст., соответственно), чем

Таблица 3

Средние уровни амбулаторного систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) при рандомизации и по завершению 12-недельной фазы двойной слепой терапии (среднее значение $\pm$ СО), а также стандартизованное с учетом исходных значений давления снижение САД и ДАД на фоне лечения (среднее значение 95% доверительный интервал)

	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт. ст.)	
	Олмесартан 10–40 мг (n=318)	Рамиприл 2,5–10 мг (n=312)	Олмесартан 10–40 мг (n=318)	Рамиприл 2,5–10 мг (n=312)
Среднесуточные уровни давления				
Исходно	141,2±13,9	140,6±12,8	80,9±9,2	80,6±9,4
После 12 недель терапии	130,0±12,5	131,7±12,6	74,3±7,7	75,2±8,2
Снижение на фоне лечения	11,0 (9,9–12,2)	9,0 (7,9–10,2)	6,5 (5,8–7,2)	5,4 (4,7–6,1)
p	0,02		0,03	
Дневные уровни давления				
Исходно	145,6±13,8	144,3±13,0	84,2±9,4	83,3±9,7
После 12 недель терапии	133,7±12,8	135,0±12,9	77,1±8,1	77,9±8,6
Снижение на фоне лечения	11,5 (10,3–12,7)	9,7 (8,5–10,9)	6,9 (6,1–7,6)	5,7 (4,9–6,4)
p	0,03		0,02	
Ночные уровни давления				
Исходно	131,8±16,9	132,2±15,2	73,8±10,4	74,2±10,6
После 12 недель терапии	122,2±14,8	124,8±14,4	68,3±8,6	69,4±9,1
Снижение на фоне лечения	9,7 (8,3–11,0)	7,3 (6,0–8,7)	5,6 (4,8–6,4)	4,7 (3,9–5,5)
p	0,02		0,15	

Примечание: значения p представлены для сравнений между двумя группами терапии.

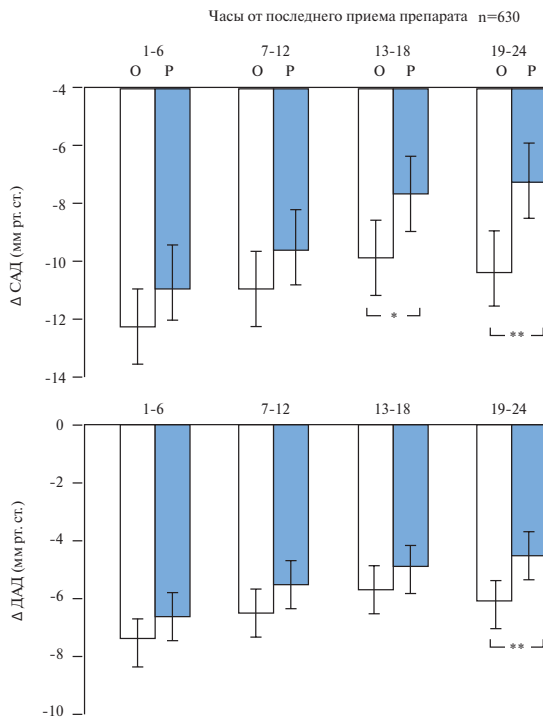


Рис. 3. Среднее снижение уровней систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), стандартизованное с учетом исходных значений давления, через 12 недель терапии олмесартаном, О (10–40 мг; n=318; светлые столбцы) либо рамиприлом, Р (2,5–10 мг; n=312; темные столбцы). Результаты представлены для пациентов с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторингирования давления.

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

при лечении рамиприлом (16,8 (15,5–18,1) мм рт. ст. и 8,4 (7,7–9,2) мм рт. ст., соответственно) (для САД и ДАД $p=0,01$). Снижение средних уровней суточного, дневного и ночного САД и ДАД на фоне терапии олмесартаном медоксомилом было более значительным, чем при приеме рамиприла. Межгрупповые различия были статистически значимыми на всех визитах, за исключением показателей ночного ДАД (табл. 3).

Как показано на рис. 3, оба изучаемых препарата снижали уровни артериального давления на протяжении всех суток. Тем не менее, в последние 6 часов междозового интервала (время окончания ночного сна и утреннего пробуждения) достоверно более выраженное снижение САД и ДАД отмечалось в группе олмесартана медоксомила (10,5 (9,0–11,8) мм рт. ст. и 6,1 (5,3–7,0) мм рт. ст. соответственно), чем в группе рамиприла (7,3 (5,9–8,7) мм рт. ст. и 4,5 (3,6–5,3) мм рт. ст. соответственно) (для САД и ДАД $p=0,01$).

Равномерность контроля артериального давления в течение суток оценивалась с помощью индекса сглаживания. В группе олмесартана были зарегистрированы достоверно более высокие значения индекса сглаживания, как для САД (0,82 $\pm$ 0,98 против 0,62 $\pm$ 0,89 в группе рамиприла; $p=0,01$), так и для ДАД (0,68 $\pm$ 0,80 против 0,51 $\pm$ 0,74 соответственно; $p=0,01$). Эти данные подтверждают более выраженный и равномерный антигипертензивный эффект олмесартана медоксомила по сравнению с рамиприлом.

Среднесуточные уровни частоты сердечных сокращений существенно не изменились как на фоне при-

ема олмесартана (стандартизованное по исходным значениям снижение на 0,4 уд/мин; 95% ДИ от –1,1 до +0,3 уд/мин), так и при терапии рамиприлом (снижение на 0,1 уд/мин; 95% ДИ от –0,8 до +0,7 уд/мин) ($p=0,52$ для межгрупповых сравнений).

Безопасность и переносимость терапии

Анализ безопасности терапии, а также динамики лабораторных показателей, был выполнен у всех рандомизированных пациентов ($n=1102$). В целом, побочные эффекты развились у 136 участников (12,3%), включая 75 пациентов из группы олмесартана медоксомила и 61 больного из группы рамиприла. Общее число побочных эффектов составило 175 (98 при приеме олмесартана медоксомила и 77 при лечении рамиприлом). Как правило, побочные эффекты были слабо выраженными (68,6%). Частота досрочного прекращения участия в исследовании вследствие развития побочных эффектов составила 3,0% ($n=33$; 14 и 19 случаев в группах олмесартана медоксомила и рамиприла соответственно).

У 40 участников развились побочные эффекты, связанные с терапией. Как правило, эти побочные эффекты ($n=40$) были слабо выраженными, и лишь один случай был расценен как тяжелый. Частота развития побочных эффектов, связанных с приемом изучаемых препаратов, была сопоставимой в обеих группах лечения (табл. 4). Наиболее часто развивались кашель (13 случаев в группе рамиприла против 2 случаев в группе олмесартана медоксомила), головокружение, астения, гипертонический криз либо гипотензия. Все эти побочные эффекты являются типичными для изучаемых классов антигипертензивных препаратов (в частности, кашель нередко развивается при приеме ингибиторов АПФ).

Терапия олмесартаном медоксомилом либо рамиприлом не оказывала существенного, клинически значимого влияния на изучаемые лабораторные показатели.

Обсуждение

Данное исследование продемонстрировало, что у пожилых пациентов с артериальной гипертензией 12-недельная терапия олмесартаном медоксомилом (10–40 мг один раз в сутки) более эффективно снижала уровни артериального давления, чем прием рамиприла (2,5–10 мг один раз в сутки). Большая выраженность антигипертензивного действия олмесартана медоксомила проявлялась уже через 2 недели от начала терапии, что подтверждает быстрое развитие терапевтического эффекта у пожилых больных [28–30]. Кроме того, выраженность антигипертензивного эффекта олмесартана медоксомила нарастала на протяжении всего исследования, несмотря на то, что частота приема максимальной дозы препарата (40 мг/сут для олмесартана и 10 мг/сут

Таблица 4

Побочные эффекты, связанные с приемом изучаемых препаратов, в группах терапии ИТТ (в анализ безопасности терапии вошли данные 1102 пациентов)

	Олмесартан 10–40 мг ($n=549$)	Рамиприл 2,5–10 мг ($n=553$)
Головокружение	4	2
Бессонница	-	1
Отрыжка	1	-
Гипертонический криз	-	1
Гипотензия	3	-
Кашель	2	13
Диарея или тошнота	2	-
Боль в эпигастрии	1	1
Диспепсия	1	-
Оральная эритема	1	-
Нарушения вкуса	1	-
Астения	2	1
Головная боль	1	-
Нарушения походки	1	-
Отсутствие эффекта препарата	-	1
Общее число побочных эффектов	20	20
Общее число пациентов (%)	20 (3,6)	20 (3,6)

для рамиприла) была ниже в группе олмесартана (43% против 52% в группе рамиприла). По окончании исследования средние дозы изучаемых препаратов составили, соответственно, 63% и 71% от максимальных доз.

Кроме того, доля пациентов с нормализацией артериального давления ($<140/90$ мм рт. ст. у лиц без сахарного диабета; $<130/80$ мм рт. ст. у больных сахарным диабетом), как и доля участников, ответивших на терапию, была выше при приеме олмесартана. Эти данные имеют важное клиническое значение, поскольку, согласно результатам популяционных исследований, эффективность контроля артериального давления у получающих антигипертензивную монотерапию пожилых больных не превышает 30–40% [11, 12]. В нашем исследовании контроль давления был достигнут чаще, чем у каждого второго пациента (59%).

Данное исследование является первым клиническим испытанием, в котором результаты непосредственного сравнения антигипертензивного действия БРА и ингибитора АПФ у достаточно большого числа пожилых пациентов убедительно продемонстрировали большую эффективность БРА. В большинстве ранее выполненных исследований антигипертензивной эффективности БРА у пожилых больных эти препараты сравнивались с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов [36–38] либо диуретиками [39]. В двух двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях, непосредственно сравнивавших БРА и ингибиторы АПФ

у пожилых пациентов, эффективность изучаемых препаратов была сопоставимой [25, 26]. Так, в первом исследовании эффективность и переносимость 8-недельной терапии ирбесартаном (150–300 мг один раз в сутки) либо эналаприлом (10–20 мг один раз в сутки) была изучена у больных в возрасте 65 лет и старше ($n=141$), с измеренными в положении сидя уровнями ДАД 95–110 мм рт. ст. [25]. По окончании исследования среднее снижение исходных уровней ДАД составило 9,6 мм рт. ст. в группе ирбесартана и 9,8 мм рт. ст. в группе эналаприла. Измеренные в положении сидя уровни САД в среднем снизились на 10,1 и 11,6 мм рт. ст. соответственно. Частота нормализации давления была сопоставимой в обеих группах терапии. На фоне приема ирбесартана кашель развивался достоверно реже, чем при лечении эналаприлом. Во втором исследовании эффективность и безопасность эпросартана (600–800 мг один раз в сутки) и эналаприла (10–20 мг один раз в сутки) сравнивались у 334 пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше. Все участники страдали эссенциальной гипертензией (измеренные в положении сидя уровни САД и ДАД ≥ 160 мм рт. ст. и 90–114 мм рт. ст., соответственно) [26]. Через 12 недель двойной слепой терапии среднее снижение исходных уровней ДАД составило 9,4 мм рт. ст. в группе эпросартана и 9,6 мм рт. ст. в группе эналаприла. Среднее снижение уровней САД составило, соответственно, 18,0 и 17,4 мм рт. ст. Частота нормализации артериального давления и ответа давления на терапию была сопоставимой в обеих группах. Частота развития побочных эффектов была выше при приеме эналаприла [26]. Таким образом, в этих двух исследованиях БРА и ингибиторы АПФ обладали сопоставимой эффективностью при лучшей переносимости БРА. В нашем исследовании олмесартан продемонстрировал большую антигипертензивную эффективность и меньшую частоту развития кашля по сравнению с рамиприлом.

На эффективность терапии олмесартаном медоксомилом не влиял возраст пациентов. Так, этот препарат сопоставимо снижал уровни артериального давления у больных 65–69 лет и у пациентов в возрасте 70 лет и старше. Кроме того, олмесартан эффективно контролировал уровни артериального давления в относительно небольшой подгруппе пациентов высокого риска — у больных с изолированной систолической гипертензией. У этих пациентов различия между группами олмесартана и рамиприла не достигали статистической либо клинической значимости. Терапия олмесартаном медоксомилом эффективно контролировала уровни артериального давления как по данным офисного измерения давления, так и согласно результатам суточного амбулаторного мониторинга. В частности, антигипертензивный эффект олмесартана медоксомила,

по сравнению с рамиприлом, был более равномерным и продолжительным, что обеспечивало лучший контроль variability артериального давления на протяжении всех суток, включая последние часы междозового интервала. Эти данные согласуются с результатами ранее выполненных исследований амбулаторного мониторинга артериального давления у молодых пациентов на фоне терапии олмесартаном медоксомилом [40–42]. Кроме того, в нашем исследовании, включившем относительно большое число пожилых больных с гипертензией, были подтверждены результаты недавно выполненного открытого исследования, которое сравнивало эффективность 14-недельной терапии телмисартаном (80 мг/сут) и рамиприлом (5–10 мг/сут) у лиц с гипертензией 1–2 ст. в возрасте 18 лет и старше ($n=1613$) [22]. В этом открытом исследовании БРА более эффективно, чем рамиприл, снижал уровни артериального давления на протяжении всех суток и, в частности, в последние 6 часов 24-часового междозового интервала.

Переносимость олмесартана медоксомила и рамиприла была хорошей. Тем не менее, на фоне приема первого препарата реже развивался кашель, 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, олмесартана медоксомил характеризовался как лучшей переносимостью, так и большей эффективностью в отношении контроля артериального давления.

Наше исследование имело ряд ограничений. Во-первых, дизайн исследования не предусматривал оценку уровней артериального давления, измеренных в положении стоя, — клинически значимого показателя у получающих антигипертензивную терапию пожилых больных. Тем не менее, нами было зарегистрировано лишь три случая симптоматической гипотензии. Все эти случаи развились в группе олмесартана, на фоне приема предусмотренных протоколом доз препарата. Кроме того, при амбулаторном мониторинге не регистрировались чрезмерно низкие уровни артериального давления. Во-вторых, в нашем исследовании антигипертензивный эффект максимальной дозы рамиприла (10 мг/сут) 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.

Таким образом, в данном крупном клиническом исследовании было продемонстрировано, что олмесартана медоксомил обеспечивает эффективный

и продолжительный контроль артериального давления у пожилых пациентов с эссенциальной систолической гипертензией, либо с изолированной систолической гипертензией. Олмесартана медоксомил хорошо переносился и может рассматриваться в качестве препарата первой линии при лечении эссенциальной артериальной гипертензии у пожилых больных.

Литература

- 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.
- Amery A, Birkenhäger W, Brinko 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.
- Coope J, Warrender TS. Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:1145–1151.
- 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.
- 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.
- Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992; 304:405–412.
- 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.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger 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.
- 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.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrescu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887–98.
- 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.
- 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; 55:1056–65.
- Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox: more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361:878–887.
- Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Rosei EA, Borghi C, Ambrosioni E, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1491–8.
- Acelajado MC, Oparil S. Hypertension in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009; 25:391–412.
- Rashidi A, Wright JT Jr. Drug treatment of hypertension in older hypertensives. *Clin Geriatr Med* 2009; 25:235–244.
- 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: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336:1121–1123.
- 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.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121–2158.
- Prisant LM. Now or never: optimal antihypertensive therapy in the elderly. *Prev Cardiol* 2008; 11:201–209.
- Malacco E, Santonastaso M, Vari NA, Gargiulo A, Spagnuolo V, Bertocchi F, Palatini P. 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.
- 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.
- 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.
- Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, Papademitriou V, Guthrie G. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther* 1999; 6:161–166.
- Lacourcière Y. A multicenter, randomized, double-blind study of the antihypertensive efficacy and tolerability of irbesartan in patients aged > or = 65 years with mild to moderate hypertension. *Clin Ther* 2000; 22:1213–1224.
- 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.
- Destro M, Preti P, D'Ospina A, Christian Achiri NN, Ricci AR, Cagnoni F. Olmesartan medoxomil: recent clinical and experimental acquisitions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5:1149–1157.
- Scott LJ, McCormack PL. Olmesartan medoxomil: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2008; 68:1239–1272.
- 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.
- 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.
- 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 International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit* 2002; 7:3–17.
- 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.
- Rizzoni D, Castellano M, Muesan 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.
- 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.
- Omboni S, Parati G, Mancia G. The trough: peak ratio and the smoothness index in the evaluation of control of 24 h blood pressure by treatment in hypertension. *Blood Pressure Monit* 1998; 3:201–204.
- 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.
- Volpe M, Junren Z, Maxwell T, Rodriguez A, Gamboa R, Gomez-Fernandez P, et al. 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.
- Malacco E, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Smith DH, Dubiel R, Jones M. Use of 24-h 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.

Благодарность

Данное исследование было выполнено при грантовой поддержке Laboratori Guidotti и Malesci Istituto Farmacobiologico. Все авторы получали грантовую поддержку от компаний-производителей олмесартана и рамиприла, с целью подготовки лекционного материала либо посещения научно-исследовательских конференций.

Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study

Malacco E.¹, Omboni S.², Volpe M.³, Auteri A.⁴ and Zanchetti A.⁵, on behalf of the ESPORT Study Group

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

Methods. After a 2-week placebo wash-out 1102 treated or untreated elderly hypertensive patients aged 65–89 years (office sitting diastolic blood pressure, DBP, 90–109mmHg and/or office sitting systolic blood pressure, SBP, 140–179mmHg) were randomized double-blind to 12-week treatment with O 10mg or R 2.5mg once-daily. After the first 2 and 6 weeks doses could be doubled in non-normalized [blood pressure (BP) <140/90mmHg for nondiabetic and <130/80mmHg for diabetic] individuals, up to 40mg for O and 10mg for R. Office BPs were assessed at randomization, after 2, 6 and 12 weeks of treatment, whereas 24-h ambulatory BP was recorded at randomization and after 12 weeks.

Results. In the intention-to-treat population (542 patients O and 539 R) after 12 weeks of treatment baseline-adjusted office SBP and DBP reductions were greater ($P<0.01$) with O [17.8 (95% confidence interval: 16.8/18.9) and 9.2 (8.6/9.8) mmHg] than with R [15.7 (14.7/16.8) and 7.7 (7.1/8.3) mmHg]. BP normalization rate was also greater under O (52.6 vs. 46.0% R, $P<0.05$). In the subgroup of patients with valid ambulatory BP recording (318 O and 312 R) the reduction in 24-h average BP was larger ($P<0.05$) with O [SBP: 11.0 (12.2/9.9) and DBP: 6.5 (7.2/5.8) mmHg] than with R [9.0 (10.2/7.9) and 5.4 (6.1/4.7) mmHg]. The larger blood pressure reduction obtained with O was particularly

evident in the last 6 h from the dosing interval; a better homogeneity of the 24-h BP control with O was confirmed by higher smoothness indices. The proportion of patients with drug-related adverse events was comparable in the two groups (3.6 O vs. 3.6% R), as well as the number of patients discontinuing study drug because of a side effect (14 O vs. 19 R).

Conclusion. In elderly patients with essential arterial hypertension O provides an effective, prolonged and well tolerated BP control, representing a useful option among first-line drug treatments of hypertension in this age group.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 52-62

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

Department of Internal Medicine. Ospedale L. Sacco, University of Milan¹, Milan; Italian Institute of Telemedicine², Varese; Division of Cardiology, II Faculty of Medicine, University of Rome «La Sapienza» and IRCCS Neuromed³, Pozzilli, Isernia; Internal Medicine III, University of Siena⁴, Siena; Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione University of Milan and Istituto Auxologico Italiano⁵, Milan, Italy

Adopted translation in Russian from Journal of Hypertension 2010, 28:2342–2350.