

Антигипертензивная эффективность монотерапии олмесартаном медоксомилом в сравнении с комбинированной терапией другими блокаторами рецепторов к ангиотензину II и гидрохлортиазидом*

М. Грейтхаус

Allegheny General Hospital, West Penn Allegheny Health System, Питтсбург, США

A review of olmesartan medoxomil monotherapy: antihypertensive efficacy similar to that of other angiotensin II receptor blocker/hydrochlorothiazide combinations?*

М. Greathouse

Allegheny General Hospital, West Penn Allegheny Health System, Pittsburgh, PA

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) применяются в США, начиная с 1995г. Эти препараты продемонстрировали антигипертензивную эффективность, по меньшей мере, не уступающую таковой для других классов антигипертензивных лекарственных средств (АГП). Согласно результатам недавно выполненных крупных рандомизированных, контролируемых, клинических исследований, БРА обладают кардио, вазо- и нефропротективными свойствами, не зависящими от их влияния на уровни системного артериального давления (АД). Эти качества позволяют рассматривать БРА как препараты первой линии, особенно у больных высокого риска. Тем не менее, так же как и для иных классов АГП, монотерапия «старыми» БРА (лозартан калия, валсартан и ирбесартан) не способна обеспечить адекватное снижение АД и достижение целевых уровней АД у значительной доли пациентов с гипертензией (АГ). Для потенцирования антигипертензивного эффекта БРА эти препараты зачастую назначают совместно с диуретиком гидрохлортиазидом (Гхт). В ряде исследований, непосредственно сравнивавших эффекты терапии отдельными БРА, были продемонстрированы различия этих препаратов по их антигипертензивному действию. В частности, в недавно выполненном, проспективном, рандомизированном исследовании терапия новым БРА олмесартаном медоксомилом напрямую сравнивалась с лечением лозартаном калием, ирбесартаном и валсартаном. Было показано, что олмесартан медоксомил вызывал достоверно более выраженное снижение диастолического АД (ДАД) (основная конечная точка), по сравнению с тремя другими БРА. Было продемонстрировано, что абсолютное снижение ДАД на фоне монотерапии олмесартаном медоксомилом сопоставимо с таковым при комбинированной терапии другими БРА и Гхт. Эти результаты могут иметь важное клиническое значение при выборе оптимальной антигипертензивной терапии (АГТ) первой линии.

Angiotensin II receptor blockers (ARBs) have been available in the United States since 1995. These agents have demonstrated antihypertensive efficacy at least similar to that of agents from other antihypertensive classes. Recent large-scale, randomized, controlled clinical trials have demonstrated that ARBs offer cardiovascular and renal protective benefits independent of their effects on systemic blood pressure (BP), which make them valuable as first-line antihypertensive agents, especially in high-risk patients. However, as is the case with other antihypertensive classes, monotherapy with the first available ARBs (losartan potassium, valsartan, and irbesartan) may not provide sufficient BP reduction to achieve currently recommended BP goals in many patients. The diuretic hydrochlorothiazide is frequently added to enhance the ability of ARBs to lower BP. Several head-to-head comparison studies have shown differences in antihypertensive efficacy among the available ARBs. The newest ARB, olmesartan medoxomil, was recently compared with losartan potassium, irbesartan, and valsartan in a prospective, head-to-head, randomized trial. In this study, olmesartan medoxomil demonstrated a significantly greater reduction in diastolic BP, the primary end point, compared with the other three ARBs. Further, a review of the absolute reductions in diastolic BP achieved with olmesartan medoxomil monotherapy appears comparable to that of previously available ARBs when they are used in combination with hydrochlorothiazide. These comparisons may have important clinical implications regarding the optimal choice of first-line antihypertensive therapy.

[*Адаптированный перевод из журнала *CHF* 2002;8:313-320].

Согласно данным Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC VI [1], целевые уровни артериального давления (АД) у пациентов с АГ составляют <140/90 мм рт.ст. (<130/85 мм рт.ст. у больных высокого риска, например, при сочетании АГ с сахарным диабетом (СД) или патологией почек). В других клинических руководствах рекомендуются более низкие целевые значения АД для пациентов высокого риска [2,3]. Тем не менее, известно, что у американских больных АГ частота адекватного контроля АД не превышает 25 %, даже по наименее строгим критериям <140/90 мм рт.ст. [1,4-6].

У ~ 50 % больных АГ не удается достичь целевых уровней АД на фоне монотерапии, независимо от класса назначаемых АГП [7]. Во множестве крупных, клинических исследований было убедительно продемонстрировано, что большинству пациентов с АГ для достижения рекомендуемых целевых значений АД требуется применение ≥ 2 АГП [3]. В то же время, при терапии несколькими АГП повышаются стоимость лечения и риск побочных эффектов (ПЭ) и нежелательных лекарственных взаимодействий. Эти факторы, в свою очередь, могут ухудшать приверженность терапии и снижать эффективность лечения [8]. Известно, что долгосрочная приверженность терапии улучшается при эффективности и хорошей переносимости первого назначенного АГП [9]. Таким образом, АГП первой линии должны сочетать максимальное антигипертензивное действие с оптимальной переносимостью.

БРА продемонстрировали антигипертензивную эффективность, по меньшей мере, не уступающую таковой для других классов АГП [10-13]. Согласно результатам рандомизированных, контролируемых, клинических исследований БРА обладают отличным профилем переносимости, сходным с профилем переносимости плацебо [14]. БРА снижают АД за счет селективной блокады активности ангиотензина II (АТ II) на уровне ангиотензиновых рецепторов 1-го типа. Подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при терапии БРА не зависит от синтеза АТ II [15].

Ранее было показано, что благоприятные клинические эффекты подавления активности РААС при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) не зависят от снижения АД [1,3,16,17]. БРА также обладают выраженными кардио-, вазо- и нефропротективными свойствами, не зависящими от их влияния на уровни системного АД [18-22]. Высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость БРА, наряду с их протективным действием в отношении органов-мишеней, позволяют рассматривать эти препараты в качестве АГП первой линии, особенно у больных высокого риска [18-23].

Таким образом, терапия БРА, представителями наиболее молодого класса АГП, способна увеличить частоту контроля АД, благодаря высокой эффективности и хорошей переносимости. Тем не менее, так же как и для иных классов АГП, монотерапия “старыми” БРА зачастую не способна обеспечить адекватное снижение АД и достижение целевых уровней АД у большинства пациентов с АГ [24-28]. Кроме того, дозозависимость снижения АД при приеме “старых” БРА является ограниченной; иными словами, увеличение дозы этих препаратов не сопровождается достоверным повышением антигипертензивной эффективности. Было показано, что добавление диуретика Гхт к терапии БРА усиливает антигипертензивное действие БРА [24,26,27,29]. Однако вплоть до настоя-

щего времени отсутствовал БРА, который бы при назначении большинству пациентов с АГ обладал адекватной антигипертензивной эффективностью. В ряде исследований, непосредственно сравнивавших эффекты терапии отдельными БРА, были продемонстрированы различия этих препаратов по их антигипертензивному действию [30-32]. В настоящем обзоре обобщаются данные об антигипертензивных свойствах нового БРА олмесартана медоксомила, а также сравнивается эффективность олмесартана медоксомила и других БРА при назначении этих препаратов как в виде монотерапии, так и в сочетании с Гхт.

Антигипертензивная эффективность олмесартана медоксомила

Антигипертензивная эффективность олмесартана медоксомила была оценена на основании обобщенных данных 7 плацебо-контролируемых, клинических исследований [33] и 2 клинических испытаний, напрямую сравнивающих олмесартан медоксомил с другими БРА [34,35].

В 7 многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых, клинических исследованиях, выполненных в США (3 клинических центра) и Европе (4 клинических центра), оценивалась антигипертензивная эффективность олмесартана медоксомила [33]. Обобщенный анализ результатов этих исследований был возможен благодаря их сопоставимости по дизайну, критериям включения и исключения, методам сбора данных и конечным точкам. В целом, в эти исследования вошли 2693 пациента с уровнями измеренного в положении сидя диастолического АД (сДАД) ≥ 100 мм рт.ст. и ≤ 115 мм рт.ст. Участников рандомизировали в отношении приема плацебо ($n=548$) либо терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 2,5-80 мг/сут. ($n=2145$). Основной конечной точкой было среднее снижение исходного уровня сДАД. Дополнительной конечной точкой являлось среднее снижение исходного уровня измеренного в положении сидя систолического АД (сСАД).

Для всех изученных доз олмесартана медоксомила была продемонстрирована выраженная дозозависимая эффективность и хорошая переносимость, сопоставимая с переносимостью плацебо. Олмесартан медоксомил обладал достоверно более выраженным антигипертензивным действием в отношении сДАД и сСАД, чем плацебо (для сДАД и сСАД $p<0,001$ при сравнении всех доз препарата с плацебо) (Рисунок 1). Среднее снижение сДАД и сСАД составляло 12,2 и 15,1 мм рт.ст., соответственно, для рекомендуемой стартовой дозы олмесартана медоксомила 20 мг/сут. Для максимальной рекомендуемой дозы 40 мг/сут. эти показатели составляли 13,1 и 17,6 мм рт.ст., соответственно (данные в архиве компании Sankyo).

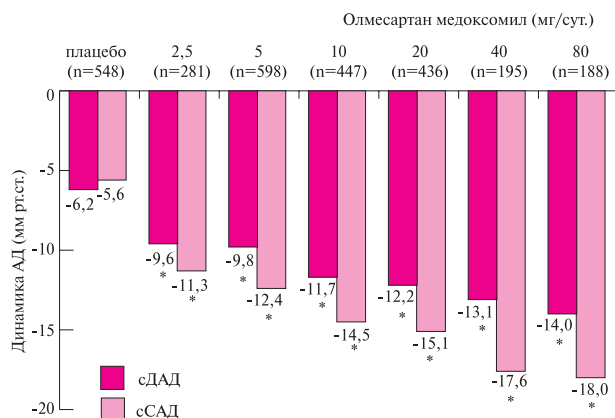
В настоящий анализ также вошли результаты 2 клинических исследований, напрямую сравнивавших олмесартан медоксомил с другими БРА. В одном рандомизированном, двойном слепом исследовании продолжительностью 24 нед. сравнивалась антигипертензивная эффективность олмесартана медоксомила и лозартана калия у 316 пациентов с мягкой и умеренной АГ (среднее сДАД 95-114 мм рт.ст.) [34]. Больные рандомизировались в отношении приема олмесартана медоксомила ($n=160$; 10 мг один раз в сут.) либо лозартана калия ($n=156$; 50 мг один раз в сут.). При отсутствии реакции на терапию (среднее сДАД ≥ 90 мм рт.ст. и/или снижение исходного сДАД на < 10 мм рт.ст., дозировка препаратов увеличивалась на 4 нед., до 20 мг/сут. для олмесартана медоксомила

и 100 мг/сут. для лозартана калия. При отсутствии реакции на 12 нед., дозы препаратов увеличивались у больных, получавших начальные дозы оломесартана медоксомила или лозартана калия. Пациентам, у которых дозы препаратов были увеличены, на 4 нед. к лечению добавлялся Гхт (12,5 мг/сут.). При отсутствии реакции на терапию на 16 и 20 нед. дозы препаратов увеличивались у пациентов, получавших начальные дозы БРА. У лиц, уже принимающих оломесартан медоксомил или лозартан калия в более высоких дозах, к лечению добавляли Гхт (12,5 мг/сут.). Наконец, у больных, уже получающих высокие дозы БРА в сочетании с Гхт в дозе 12,5 мг/сут., доза последнего титровалась до 25 мг/сут.

На 12 нед. отмечалось достоверно более выраженное снижение уровней сДАД при монотерапии оломесартаном медоксомилом, по сравнению с приемом лозартана калия -10,6 vs 8,5 мм рт.ст., соответственно; 95 % доверительный интервал (ДИ) -3,6; -0,6). Аналогичные различия между группами оломесартана медоксомила и лозартана калия наблюдались и для снижения сСАД (14,9 vs 11,6 мм рт.ст.; 95 % ДИ -6,0; -0,6) [12]. На 4 нед. доля лиц, не отвечавших на терапию и требовавших увеличения доз препаратов, была ниже в группе оломесартана медоксомила (41,8 %), чем в группе лозартана калия (63,2 %) (данные в архиве компании Sankyo) (рисунок 2).

Второе сравнительное исследование, вошедшее в настоящий анализ, представляло собой рандомизированное, двойное слепое, клиническое испытание в параллельных группах [25]. В этом исследовании, выполненном на базе 68 клинических центров США, сравнивалась антигипертензивная эффективность рекомендуемых начальных доз четырех БРА — оломесартана медоксомила, лозартана калия, валсартана и ирбесартана. В целом, 588 пациентов с мягкой и умеренной АГ (сДАД 100–115 мм рт.ст. и дневное амбулаторное ДАД 90–119 мм рт.ст.) были рандомизированы в отношении 8-недельного приема оломесартана медоксомила (20 мг/сут.; n=145), лозартана калия (50 мг/сут.; n=146), валсартана (80 мг/сут.; n=142) или ирбесартана (150 мг/сут.; n=145). Уровни сДАД и сСАД измерялись на 2, 4 и 8 нед.; амбулаторное мониторирование АД выполняли исходно и на 8 нед. Основной конечной точкой было среднее снижение исходного уровня сДАД на 8 нед. Дополнительными конечными точками являлись среднее снижение исходного уровня сСАД на 8 нед., а также среднее снижение исходных показателей ДАД и САД при суточном амбулаторном мониторировании давления (СМАД).

Как и ожидали, каждый БРА достоверно снижал исходные уровни сДАД и сСАД ($p < 0,001$ для всех четырех групп). Тем не менее, оломесартан медоксомил продемонстрировал достоверно большее снижение сДАД, чем каждый из трех остальных БРА. На 8 нед. терапии среднее снижение сДАД составляло 11,5 мм рт.ст. в группе оломесартана медоксомила; 8,2 мм рт.ст. в группе лозартана калия ($p < 0,001$ по сравнению с оломесартаном медоксомилом); 7,9 мм рт.ст. в группе валсартана ($p < 0,001$) и 9,9 мм рт.ст. в группе ирбесартана ($p = 0,04$) (рисунок 3). Несмотря на то, что статистическая сила исследования была недостаточной для оценки статистически значимых различий в отношении динамики сСАД, следует отметить, что в группе оломесартана медоксомила абсолютное снижение сСАД превышало данные показатели в группах лозартана калия, валсартана и ирбесартана — 11,3, 9,5, 8,4 и 11,0 мм рт.ст., соответственно.



Примечание: Представлены данные обобщенного анализа результатов семи плацебо-контролируемых клинических исследований. В зависимости от исследования, время от начала терапии до оценки динамики уровней артериального давления (АД) варьировало от 6 до 12 нед. * $p < 0,001$ для сравнения с плацебо. Адаптировано из Am J Cardiol 2001;87(suppl):37C-43C [33].

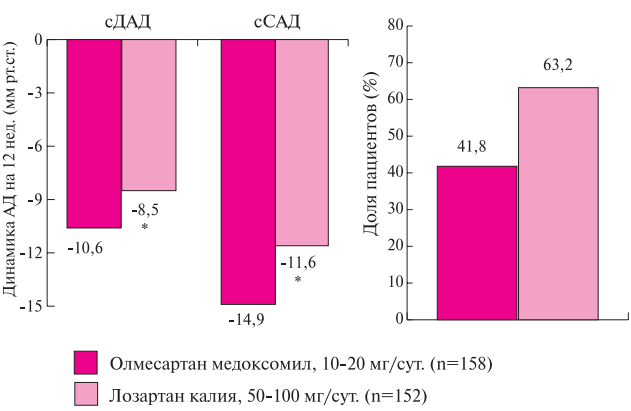
Рис. 1 Динамика исходных средних уровней, измеренных в положении сидя, остаточных сДАД и сСАД у пациентов с АГ на фоне приема плацебо либо одной из шести изучаемых доз оломесартана медоксомила.

Снижение исходных уровней среднесуточного амбулаторного ДАД и САД на фоне монотерапии оломесартаном медоксомилом достигало 8,5 и 12,5 мм рт.ст., соответственно, что достоверно превышало аналогичные показатели в группах лозартана калия — 6,2 и 9,0 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,05$) и валсартана — 5,6 и 8,1 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,05$), а также было недостоверно выше, чем в группе ирбесартана — 7,4 и 11,3 мм рт.ст., соответственно.

Согласно результатам обобщенного анализа данных этих 9 исследований, терапия начальными и максимальными рекомендуемыми дозами оломесартана медоксомила ассоциируется со снижением ДАД и САД не менее чем на 10 мм рт.ст. В этих исследованиях также была продемонстрирована достоверно более выраженная антигипертензивная эффективность оломесартана медоксомила по сравнению с тремя другими БРА. На основании полученных данных, было решено сравнить антигипертензивную эффективность монотерапии новым БРА оломесартаном медоксомилом, монотерапии другими БРА, а также комбинированной терапии другими БРА и Гхт. Результаты подобного сравнения могут облегчить клиницистам выбор оптимального АГП первого ряда, сочетающего эффективность и безопасность и, тем самым, улучшающего долгосрочную приверженность терапии.

Антигипертензивная эффективность четырех ведущих БРА

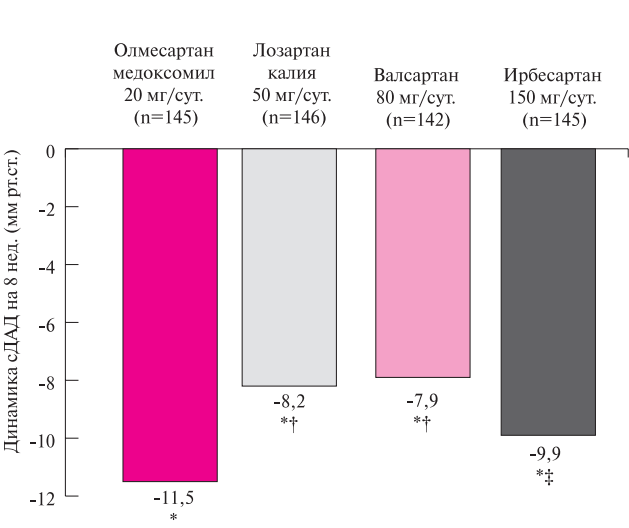
Антигипертензивная эффективность кандесартана цилексетила, ирбесартана, лозартана калия и валсартана была оценена в мета-анализе 43 рандомизированных, контролируемых, клинических испытаний, в который вошли данные 11281 пациента [29]. Включенные исследования отбирались с использованием электронных баз данных MEDLINE и Current Contents, на основе информации, опубликованной до октября 1998г. Все отобранные клинические испытания прошли экспертную оценку, были рандомизированными, контролируемыми,



Примечание: * $p<0,05$ для сравнения с олмесартаном медоксомилом.

Рис. 2 (Слева). Динамика исходных уровней, измеренных в положении сидя, сДАД и сСАД на 12 нед. терапии олмесартаном медоксомилом либо лозартаном калия, после титрования начальных доз 10 и 50 мг/сут. до 20 и 100 мг/сут., соответственно. (Справа). Доля пациентов, которым на 4 нед. потребовалось титрование доз олмесартана медоксомила (до 20 мг/сут.) либо лозартана калия (до 100 мг/сут.), в связи с отсутствием реакции на терапию (среднее сДАД ≥ 90 мм рт. ст. и/или снижение исходного сДАД менее чем на 10 мм рт.ст.) [34].

двойными слепыми, проспективными исследованиями, в которых эффективность вышеупомянутых четырех БРА сравнивалась с плацебо, другими БРА, либо иными классами АГП. Изучалась эффективность монотерапии БРА, а также комбинированной терапии БРА + Гхт. У участников была мягкая или умеренная эссенциальной АГ (ДАД 95-115 мм рт.ст.), без сопутствующих заболеваний, и по своим демографическим характеристикам участники были сопоставимыми с общей популяцией пациентов с АГ. Во всех исследованиях, продолжавших-



Примечание: * $p<0,001$ для сравнения с плацебо; † $p<0,001$ для сравнения с олмесартаном медоксомилом; ‡ $p=0,04$ для сравнения с олмесартаном медоксомилом. Адаптировано из *J Clin Hypertens* 2001;3:283-291 [25].

Рис. 3 Динамика исходных уровней измеренного в положении сидя сДАД на 8 нед. терапии олмесартаном медоксомилом, лозартаном калия, валсартаном либо ирбесартаном.

ся 8-12 нед., измерялись офисные уровни АД с помощью сфигмоманометра. При обобщенном анализе данных учитывалось число участников каждого из исследований. На фоне приема начальных доз четырех БРА средневзвешенное снижение уровней остаточного ДАД и САД, без поправки на эффект плацебо, достигало 8,5 и 10,8 мм рт. ст., соответственно. Степень снижения АД была сопоставимой для всех изученных БРА, составляя 8,2-8,9 мм рт.ст. для ДАД и 10,4-11,8 мм рт.ст. для САД. По мере титрования

Таблица 1

Снижение АД на фоне приема рекомендуемых начальных доз и титрования доз при монотерапии кандесартаном цилексетилом, ирбесартаном, лозартаном калия, валсартаном и олмесартаном медоксомилом

	Снижение ДАД (мм рт.ст.)	Снижение САД (мм рт.ст.)
<i>Рекомендуемые начальные дозы</i>		
Кандесартан цилексетил, 8 мг/сут.*	8,9	11,8
Ирбесартан, 150 мг/сут.*	8,7	11,2
Лозартан калия, 50 мг/сут.*	8,2	10,4
Валсартан, 80 мг/сут.*	8,8	10,9
В среднем для четырех БРА*	8,5	10,8
Олмесартан медоксомил, 20 мг/сут.†	12,2	15,1
<i>Титрование доз при монотерапии</i>		
Кандесартан цилексетил, 8-16 мг/сут.*	9,5	14,7
Ирбесартан, 150-300 мг/сут.*	10,4	13,8
Лозартан калия, 50-100 мг/сут.*	10,0	13,1
Валсартан, 80-160 мг/сут.*	9,6	12,4
В среднем для четырех БРА*	9,9	13,3
Олмесартан медоксомил, 40 мг/сут.†	13,1	17,6

Примечание: *данные мета-анализа 43 опубликованных рандомизированных, контролируемых клинических исследований с общим числом участников 11281. Адаптировано с разрешением из *Am J Hypertens* 2000;13:418-426 [29].
† Данные 7 плацебо-контролируемых, клинических исследований с общим числом участников 2693 [33]. (Данные в архиве компании Sankyo).

дозы при монотерапии БРА наблюдалось более выраженное снижение уровней ДАД и САД — средневзвешенные показатели 9,9 и 13,3 мм рт.ст., соответственно. В таблице 1 представлены величины снижения ДАД и САД на фоне приема рекомендуемых начальных доз и титрования доз при монотерапии кандесартаном циклосетилем, ирбесартаном, лозартаном калия, валсартаном и олмесартаном медоксомилом.

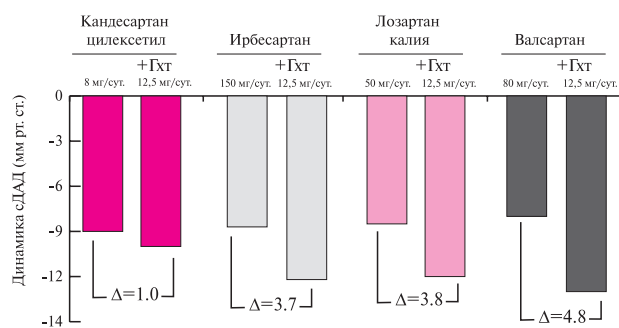
Эффективность комбинированной терапии БРА и ГХт была оценена Conlin PR, et al. [29]. У 2274 пациентов прием БРА в сочетании с ГХт в дозе 12,5 мг/сут. приводил к выраженному снижению сДАД — средневзвешенная величина 11,9 мм рт.ст. (таблица 2). Добавление ГХт к стартовой дозе БРА (рисунок 4) позволяло добиться более выраженного снижения ДАД — дополнительное средневзвешенное снижение сДАД на 3,4 мм рт.ст., по сравнению с монотерапией начальной дозой БРА. При монотерапии более высокими дозами БРА величина этого дополнительного снижения ДАД достигала лишь 1,4 мм рт.ст. Комбинированная терапия БРА и ГХт также приводила к более выраженному снижению САД, в среднем на 17,3 мм рт.ст. — дополнительное средневзвешенное снижение сСАД на 6,5 мм рт.ст., по сравнению с монотерапией БРА в начальной дозе. Величина дополнительного снижения сСАД на фоне монотерапии более высокими дозами БРА составляла лишь 2,5 мм рт.ст. (таблица 2).

Во второй обобщенный анализ данных [35] вошли опубликованные результаты 51 рандомизированного, двойного слепого, контролируемого, клинического исследования, с общим числом участников > 12 тыс. В этот анализ были дополнительно включены результаты 2 новых БРА, телмисартана и эпросартана. В соответствии с результатами первого мета-анализа, было продемонстрировано, что средневзвешенные величины снижения ДАД при монотерапии каждым из изученных БРА, как правило, не превышают 10 мм рт.ст.

В 7 плацебо-контролируемых, клинических исследованиях олмесартан медоксомил средневзвешенное снижение сДАД и сСАД достигало 12,2 и 15,1 мм рт.ст., соответственно, при монотерапии рекомендуемой начальной дозой препарата, и 13,1 и 17,6 мм рт.ст., соответственно, при увеличении дозы до максимальной рекомендуемой. Таким образом, степень снижения АД на фоне монотерапии олмесартаном медоксомилом не уступала таковой при комбинированной терапии любым из четырех вышеупомянутых БРА и ГХт (рисунок 5).

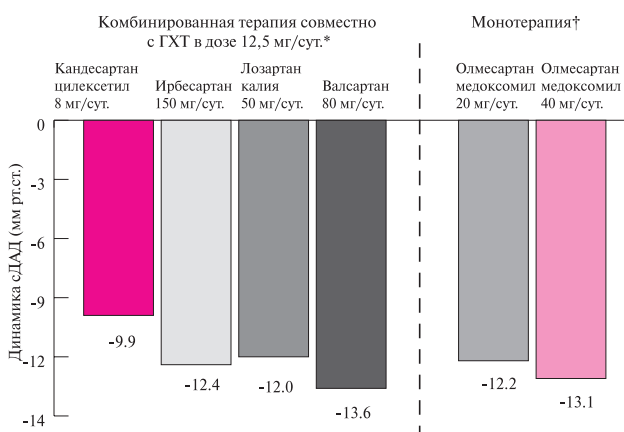
Обсуждение

Терапия олмесартаном медоксомилом как в начальной (20 мг/сут.), так и в максимальной (40 мг/сут.) рекомендуемых дозах, сопровождается снижением уровней сДАД и сСАД не менее чем на 10 мм рт.ст. Это подтверждается результатами не только обобщенного анализа результатов 7 плацебо-контролируемых, клинических испытаний [33], но и исследований, напрямую сравнивавших олмесартан с другими БРА [25,34]. Следует отметить, что в одном из этих исследований стартовая доза олмесартана медоксомила составляла 10 мг/сут., 50 % от рекомендуемой. У лиц, принимавших олмесартан медоксомил в рекомендуемой начальной дозе 20 мг/сут., исходные уровни ДАД и САД снижались на ~ 12 и 15 мм рт.ст., соответственно, что превышает аналогичные показатели для других БРА. По данным двух



Примечание: представлены данные мета-анализа 43 опубликованных рандомизированных, контролируемых клинических исследований с общим числом участников 11281. Для монотерапии стартовыми дозами БРА абсолютные значения средневзвешенного снижения сДАД составляли 8,2-8,9 мм рт.ст.; для комбинированной терапии БРА и ГХт в дозе 12,5 мг/сут. эти показатели достигали 9,9-13,6 мм рт.ст. [29].

Рис. 4 Среднее снижение измеренного в положении сидя сДАД при добавлении ГХт в дозе 12,5 мг/сут. к монотерапии четырьмя различными БРА.



Примечание: *данные мета-анализа 43 опубликованных рандомизированных, контролируемых, клинических исследований с общим числом участников 11281. Для комбинированной терапии ГХт и БРА кандесартаном циклосетилем, ирбесартаном, лозартаном калия либо валсартаном абсолютные значения средневзвешенного снижения сДАД составляли 9,9-13,6 мм рт.ст. [29]. †Данные семи рандомизированных, плацебо-контролируемых, клинических исследований с общим числом участников 2693. Для монотерапии олмесартаном медоксомилом в рекомендуемых начальной и максимальной дозах (20 и 40 мг/сут., соответственно), средневзвешенное снижение сДАД достигало 12,2 и 13,1 мм рт.ст., соответственно [33].

Рис. 5 Среднее снижение измеренного в положении сидя сДАД при добавлении ГХт в дозе 12,5 мг/сут. к монотерапии четырьмя различными БРА, а также при монотерапии олмесартаном медоксомилом.

упомянутых выше мета-анализов [29,35], терапия начальными дозами других БРА приводила к снижению ДАД, не превышавшему 10 мм рт.ст. Данные результаты были подтверждены в исследованиях, непосредственно сравнивавших олмесартан медоксомил с другими БРА [25,34]. Было показано, что олмесартан медоксомил обладает достоверно более выраженной антигипертензивной эффективностью, чем лозартан калия, валсартан и ирбесартан.

Таблица 2

Снижение АД при комбинированной терапии БРА и Гхт

Комбинированная терапия	n	Средневзвешенное снижение АД	
		ДАД (мм рт. ст.)	САД (мм рт. ст.)
Лозартан калия/Гхт 50/12,5 мг/сут.	1605	12,0	16,5
Валсартан/Гхт 80/12,5 мг/сут.	190	13,6	19,7
Ирбесартан/Гхт 150/12,5 мг/сут.	181	12,4	16,1
Кандесартан цилексетил/Гхт 8/12,5 мг/сут.	298	9,9	20,6
В среднем для каждого из четырех БРА/Гхт 12,5 мг/сут.	2274	11,9	17,3

Примечание: данные мета-анализа 43 опубликованных рандомизированных, контролируемых клинических исследований с общим числом участников 11281. Адаптировано из *Am J Hypertens* 2000;13:418-426 [29].

Согласно результатам мета-анализа [29] средневзвешенное снижение ДАД и САД при монотерапии такими БРА, как кандесартан цилексетил, ирбесартан, лозартан калия и валсартан, составляло 8,5 и 10,8 мм рт.ст., соответственно. Это подтверждает ранее полученные данные о том, что при терапии вышеперечисленными БРА снижение ДАД, как правило, не превышает 10 мм рт.ст. Как показали результаты обобщенного анализа результатов [33], терапия сопоставимыми дозами олмесартана медоксомила, по сравнению с приемом других БРА, сопровождается дополнительным снижением ДАД на несколько мм рт.ст.

В обзоре также была отмечена слабая дозозависимость антигипертензивного действия для всех четырех изученных БРА [29]. При комбинированной терапии БРА и Гхт средневзвешенное снижение ДАД и САД составляло 11,9 и 17,3 мм рт. ст., соответственно. Таким образом, дополнительное снижение ДАД при добавлении Гхт к лечению кандесартаном цилексетилом, ирбесартаном, лозартаном калия или валсартаном (≤ 4 мм рт. ст.) было сопоставимо со снижением ДАД на фоне терапии олмесартаном медоксомилом, как по данным исследований, которые непосредственно сравнивали олмесартан медоксомил с другими БРА (2-4 мм рт.ст.) [25,34], так и по результатам обобщенного анализа эффективности монотерапии олмесартаном медоксомилом [33] или иными БРА [29,35] (3-4 мм рт.ст.). Подобные непрямые сравнения позволяют предположить, что антигипертензивная эффективность монотерапии олмесартаном медоксомилом не уступает таковой при комбинированной терапии Гхт в дозе 12,5 мг/сут. и каждым из четырех БРА, вошедших в мета-анализ.

Несмотря на то, что в настоящем обзоре не ставилось цели расширения результатов ранее выполненного мета-анализа терапии БРА [29] за счет включения нового препарата олмесартана медоксомила, полученные данные позволяют расширить представления о месте олмесартана медоксомила в арсенале АГТ и сравнить его эффективность с эффективностью “старых” БРА. Следует отметить, что в двух исследованиях, напрямую сравнивавших олмесартан медоксомил с другими БРА, величина снижения ДАД при лечении олмесартаном медоксомилом на 2-4 мм рт.ст. превышала таковую на фоне приема других БРА [25,34]. Эти данные согласуются с результатами 7 плацебо-контролируемых, клинических исследований, в которых прием олмесартана медоксомила сравнивался с монотерапией кандесартаном цилексетилом, ирбесартаном, лозартаном калием или валсартаном [29-33] (таблица 1). Полученные результаты косвенно свидетельствуют о том, что антигипертензивная эффективность монотерапии олмесартаном медоксомилом не уступает таковой при комбинированной терапии “старыми” БРА и Гхт

(рисунок 5). Эти данные, как и результаты ранее выполненного мета-анализа БРА [29], не являются итогом непосредственного сравнения олмесартана медоксомила с другими БРА в условиях клинического испытания. Тем не менее, с учетом результатов исследований, напрямую сравнивавших другие БРА, можно предположить, что антигипертензивная эффективность олмесартана медоксомила, по меньшей мере, сопоставима с таковой для комбинированной терапии другими представителями этого класса АГП.

Полученные результаты имеют важное клиническое значение, поскольку могут способствовать уменьшению риска ПЭ, облегчению приема АГП и повышению долгосрочной приверженности терапии. Как было отмечено [9], выбор АГП первой линии является важным предиктором долгосрочной приверженности терапии. В частности, было установлено, что у пациентов с АГ лучшей приверженности терапии способствовали хорошая переносимость и выраженная антигипертензивная эффективность стартового препарата, обеспечивающая снижение АД до целевых либо близких к целевым уровней без необходимости повышения дозы, замены АГП или начала комбинированной терапии. Согласно данным этого обзора, у олмесартана медоксомила эти благоприятные свойства более выражены, чем у “старых” БРА.

Таким образом, в 7 плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что новый БРА олмесартан медоксомил, как в начальной (20 мг/сут.), так и в максимальной (40 мг/сут.) рекомендуемых дозах снижает САД и ДАД не менее чем на 10 мм рт.ст. [33]. Согласно результатам исследований, непосредственно сравнивавших олмесартан медоксомил с лозартаном калия, валсартаном и ирбесартаном, монотерапия олмесартаном медоксомилом обладала более выраженной антигипертензивной эффективностью, чем монотерапия тремя другими препаратами [25]. Непрямое сравнение этих данных и ранее опубликованных результатов исследований “старых” БРА [25,29,33] подтвердило большую эффективность монотерапии олмесартаном медоксомилом, по сравнению с другими представителями класса БРА. При непрямом сравнении данных для олмесартана медоксомила с результатами крупных обобщенных анализов антигипертензивной эффективности [29,33] было продемонстрировано, что снижение ДАД при монотерапии олмесартаном медоксомилом не уступает таковому на фоне комбинированной терапии Гхт и кандесартаном цилексетилом, ирбесартаном, лозартаном калия либо валсартаном. В то же время, следует отметить, что полученные результаты еще предстоит подтвердить в исследованиях, напрямую сравнивающих олмесартан медоксомил и другие БРА.

Литература

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997;157:2413-46.
2. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care 2002;25:199-201.
3. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. Am J Kidney Dis 2000;36:645-61.
4. Burt VL, Whelton P, Rocella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 1995;25:305-13.
5. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. N Engl J Med 2001;345:479-86.
6. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. N Engl J Med 1998;339: 1957-63.
7. Materson BJ, Reda DJ, Preston RA, et al., for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Response to a second single antihypertensive agent used as monotherapy for hypertension after failure of the initial drug. Arch Intern Med 1995; 155:757-62.
8. Miller NH, Hill M, Kottke T, et al., for the Expert Panel on Compliance. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action: a statement for health care professionals. Circulation 1997; 95:1085-90.
9. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, et al. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. CMAJ 1999; 160: 41-6.
10. Elliott HL. Angiotensin II antagonists: efficacy, duration of action, comparison with other drugs. J Hum Hypertens 1998; 12:271-4.
11. Burnier M, Brunner HR. Comparative antihypertensive effects of angiotensin II receptor antagonists. J Am Soc Nephrol 1999;10(suppl 2): S278-82.
12. Ball KJ, Williams PA, Stumpe KO. Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents: olmesartan medoxomil versus antihypertensives. J Hypertens 2001; 19: 549-56.
13. Stumpe KO, Ludwig M. Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. J Hum Hypertens 2002;16(suppl 2): S24-8.
14. Puchler K, Laeis P, Stumpe KO. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. J Hypertens 2001;19:541-8.
15. Birkmeier WH, de Leeuw PW. Non-peptide angiotensin type I receptor antagonists in the treatment of hypertension. J Hypertens 1999;17:873-81.
16. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al., for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145-53.
17. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327: 685-91.
18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al., for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al., for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60.
20. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345:1667-75.
21. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al., for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
22. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al., for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359: 1004-10.
23. McInnes GT. Saving lives: long term morbidity and mortality trials with selective angiotensin blocker therapy. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000; 1 (suppl 2):17-20.
24. Opail S, Barr E, Elkins M, et al. Efficacy, tolerability and effects on quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus amlodipine, alone or with hydrochlorothiazide, in patients with essential hypertension. Clin Ther 1996; 18: 608-25.
25. Opail S, Williams D, Chrysant SG, et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. J Clin Hypertens 2001; 3:283-91.
26. Lacourcière Y, Martin K. Comparison of a fixed-dose combination of 40 mg telmisartan plus 12.5 mg hydrochlorothiazide with 40 mg telmisartan in the control of mild to moderate hypertension. Am J Ther 2002; 9: 111-7.
27. McGill JB, Reilly PA. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. J Clin Ther 2001;23:833-50.
28. White WB, Anwar YA, Mansoor GA, et al. Evaluation of the 24-hour blood pressure effects of fosinopril in patients with systemic hypertension. Am J Hypertens 2001; 14: 1248-55.
29. Conlin PR, Spence JD, Williams B, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? Am J Hypertens 2000; 13: 418-26.
30. Bakris G, Gradman A, Reif M, et al. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. J Clin Hypertens 2001; 3: 16-21.
31. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliott W, et al., for the Irbesartan/Losartan Study Investigators. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 1998; 11: 445-53.
32. Mancia G. Clinical differences among angiotensin II antagonists. Blood Press 2001; suppl 2: 19-24.
33. Neutel JM. Clinical studies of C-5-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. Am J Cardiol 2001;87(suppl):37C-43.
34. Ball K. A multi-centre, double-blind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II-antagonist olmesartan medoxomil versus losartan in patients with mild to moderate essential hypertension. J Hypertens 2001; 19(suppl 2): S155.
35. Conlin PR. Angiotensin II antagonists in the treatment of hypertension: more similarities than differences. J Clin Hypertens 2000; 2: 253-7.

Поступила 06/05-2011