

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ОЛМЕСАРТАНОМ МЕДОКСОМИЛОМ И ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ

Steven G. Chrysant, Michael A. Weber, Antonia C. Wang, Donald J. Hinman

Центр лечения гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний, Угниверситет Оклахомы, Оклахома; Государственный университет, New York Downstate College of Medicine, Бруклин, Нью-Йорк; Sankyo Pharma Inc., Парсиппани, Нью Джерси, США

### Резюме

У большинства пациентов с артериальной гипертензией для контроля артериального давления (АД) необходимо назначение двух и более антигипертензивных средств. Целью данного исследования была оценка антигипертензивной эффективности и безопасности комбинированной терапии блокатором рецепторов к ангиотензину II олмесартаном и гидрохлортиазидом (ГХТ).

Данное клиническое испытание — рандомизированное, двойное слепое исследование факториального дизайна. По завершении начального периода приема плацебо, соответствовавшие критериям включения пациенты ( $n=502$ ) с исходными средними уровнями измеренного в положении сидя диастолического артериального давления (сДАД) 100–115 мм рт. ст. рандомизировались в одну из 12 групп: приема плацебо, монотерапии олмесартаном медоксомилом (10, 20 или 40 мг/сут), монотерапии ГХТ (12,5 или 25 мг/сут), либо комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ (6 комбинаций каждой из назначаемых при монотерапии доз). Основной конечной точкой была динамика исходного среднего уровня остаточного сДАД через 8 недель терапии. При дополнительном анализе данных было изучено, способна ли комбинированная терапия обеспечивать более выраженное снижение сДАД через 8 недель, по сравнению с монотерапией аналогичными дозами препаратов. При этом не сравнивался антигипертензивный эффект комбинированной терапии различными дозами олмесартана медоксомила и ГХТ.

Комбинированная терапия олмесартаном медоксомилом и ГХТ приводила к более выраженному снижению уровней сДАД и измеренного в положении сидя систолического артериального давления (сСАД) через 8 недель, по сравнению с монотерапией олмесартаном либо ГХТ. Во всех группах комбинированной терапии отмечалось достоверное, дозозависимое снижение сДАД и сСАД, по сравнению с группой плацебо. Снижение исходных средних уровней остаточного сСАД и сДАД составляло 3,3/8,2 мм рт. ст. в группе плацебо, 20,1/16,4 мм рт. ст. в группе олмесартана медоксомила (20 мг) и ГХТ (12,5 мг) и 26,8/21,9 мм рт. ст. в группе олмесартана медоксомила (40 мг) и ГХТ (25 мг). Во всех группах вмешательства наблюдалась хорошая переносимость терапии.

Таким образом, комбинированная терапия олмесартаном медоксомилом и ГХТ приводила к снижению уровней АД (максимальное снижение на 26,8/21,9 мм рт. ст.) и хорошо переносилась.

**Ключевые слова:** гипертензия, олмесартан медоксомил, гидрохлортиазид, комбинированная терапия.

В настоящее время целевых уровней артериального давления ( $<140/90$  мм рт. ст.) удается добиться не более, чем у 34% американских пациентов с гипертензией. Это свидетельствует о необходимости более агрессивной комплексной терапии артериальной гипертензии [1–3]. В ряде крупных исследований было продемонстрировано, что у большинства пациентов с гипертензией для достижения контроля АД требуется назначение двух и более антигипертензивных средств [4–7]. Кроме того, была доказана эффективность блокады ангиотензина II при терапии иАПФ, либо блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА) в отношении снижения АД, кардио- и нефропротекции [8–16]. На основании этой доказательной базы, Американская Диабетологическая Ассоциация рекомендует иАПФ в качестве терапии первой линии у пациентов с гипертензией, сахарным диабетом 1-го типа и поражением почек, и БРА — у больных с гипертензией, диабетом 2-го типа и почечной патологией [17].

В ранее выполненных плацебо-контролируемых клинических исследованиях было показано, что антигипертензивная эффективность монотерапии как стартовой (20 мг/сут), так и максимальной дозой (40 мг/сут) олмесартана медоксомила — длительно действующего, принимаемого один раз в сутки БРА, не уступает таковой при лечении другими антигипертензивными средствами — такими, как атенолол, каптоприл, фелодипин, амлодипин безилат либо другие БРА [18–22].

Гидрохлортиазид (ГХТ) является тиазидным диуретиком, широко применяемым в сочетании с другими антигипертензивными препаратами, в том числе БРА [23, 24]. ГХТ активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), что свидетельствует в пользу его совместного назначения с БРА [25–29]. Целью данного исследования факториального дизайна было сравнение антигипертензивной эффективности и безопасности комбинированной терапии олмесартаном и ГХТ, монотерапии олмесартаном, монотерапии ГХТ и приема плацебо.

Таблица 1

## Исходные демографические и клинические характеристики всех рандомизированных пациентов

|                                     | Дозировка олмесартана медоксомила |            |            |            |
|-------------------------------------|-----------------------------------|------------|------------|------------|
|                                     | 0 мг/сут                          | 10 мг/сут  | 20 мг/сут  | 40 мг/сут  |
| Дозировка ГХТ                       |                                   |            |            |            |
| <b>0 мг/сут</b>                     |                                   |            |            |            |
| n                                   | 42                                | 39         | 41         | 45         |
| Средний возраст (лет)               | 54,0                              | 49,9       | 54,1       | 54,4       |
| СО (лет)                            | 9,9                               | 10,9       | 9,9        | 11,2       |
| Этническая принадлежность пациентов |                                   |            |            |            |
| европейская                         | 34 (81,0%)                        | 30 (76,9%) | 28 (68,3%) | 34 (75,6%) |
| афро-американская                   | 3 (7,1%)                          | 4 (10,3%)  | 8 (19,5%)  | 4 (8,9%)   |
| латиноамериканская                  | 5 (11,9%)                         | 4 (10,3%)  | 3 (7,3%)   | 6 (13,3%)  |
| азиатская                           | 0 (0%)                            | 1 (2,6%)   | 2 (4,9%)   | 1 (2,2%)   |
| иная                                | 0 (0%)                            | 0 (0%)     | 0 (0%)     | 0 (0%)     |
| Пол                                 |                                   |            |            |            |
| мужской                             | 27 (64,3%)                        | 24 (61,5%) | 21 (51,2%) | 28 (62,2%) |
| женский                             | 15 (35,7%)                        | 15 (38,5%) | 20 (48,8%) | 17 (37,8%) |
| Антигипертензивная терапия          |                                   |            |            |            |
| да                                  | 31 (73,8%)                        | 29 (74,4%) | 34 (82,9%) | 32 (71,1%) |
| нет                                 | 11 (26,2%)                        | 10 (25,6%) | 7 (17,1%)  | 13 (28,9%) |
| <b>12,5 мг/сут</b>                  |                                   |            |            |            |
| n                                   | 45                                | 35         | 44         | 42         |
| Средний возраст (лет)               | 54,1                              | 52,4       | 52,3       | 52,0       |
| СО (лет)                            | 10,8                              | 10,7       | 10,2       | 10,5       |
| Этническая принадлежность пациентов |                                   |            |            |            |
| европейская                         | 36 (80,0%)                        | 27 (77,1%) | 32 (72,7%) | 28 (66,7%) |
| афро-американская                   | 4 (8,9%)                          | 2 (5,7%)   | 4 (9,1%)   | 6 (14,3%)  |
| латиноамериканская                  | 4 (8,9%)                          | 4 (11,4%)  | 4 (9,1%)   | 6 (14,3%)  |
| азиатская                           | 1 (2,2%)                          | 2 (5,7%)   | 1 (2,3%)   | 1 (2,4%)   |
| иная                                | 0 (0%)                            | 0 (0%)     | 3 (6,8%)   | 1 (2,4%)   |
| Пол                                 |                                   |            |            |            |
| мужской                             | 25 (55,6%)                        | 18 (51,4%) | 29 (65,9%) | 21 (50,0%) |
| женский                             | 20 (44,4%)                        | 17 (48,6%) | 15 (34,1%) | 21 (50,0%) |
| Антигипертензивная терапия          |                                   |            |            |            |
| да                                  | 36 (80,0%)                        | 27 (77,1%) | 35 (79,5%) | 31 (73,8%) |
| нет                                 | 9 (20,0%)                         | 8 (22,9%)  | 9 (20,5%)  | 11 (26,2%) |
| <b>25 мг/сут</b>                    |                                   |            |            |            |
| n                                   |                                   |            |            |            |
| Средний возраст (лет)               | 43                                | 39         | 47         | 40         |
| СО (лет)                            | 54,7                              | 54,4       | 51,6       | 51,7       |
| Этническая принадлежность пациентов | 10,5                              | 11,7       | 14,0       | 11,6       |
| европейская                         | 25 (58,1%)                        | 32 (82,1%) | 34 (72,3%) | 32 (80,0%) |
| афро-американская                   | 12 (27,9%)                        | 4 (10,3%)  | 6 (12,8%)  | 4 (10,0%)  |
| латиноамериканская                  | 5 (11,6%)                         | 3 (7,7%)   | 4 (8,5%)   | 3 (7,5%)   |
| азиатская                           | 0 (0%)                            | 0 (0%)     | 2 (4,3%)   | 1 (2,5%)   |
| иная                                | 1 (2,3%)                          | 0 (0%)     | 1 (2,1%)   | 0 (0%)     |
| Пол                                 |                                   |            |            |            |
| мужской                             | 21 (48,8%)                        | 19 (48,7%) | 26 (55,3%) | 20 (50,0%) |
| женский                             | 22 (51,2%)                        | 20 (51,3%) | 21 (44,7%) | 20 (50,0%) |
| Антигипертензивная терапия          |                                   |            |            |            |
| да                                  | 32 (74,4%)                        | 31 (79,5%) | 37 (78,7%) | 33 (82,5%) |
| нет                                 | 11 (25,6%)                        | 8 (20,5%)  | 10 (21,3%) | 7 (17,5%)  |

**Обозначения:** ГХТ — гидрохлортиазид; СО — стандартное отклонение.

## Методы

### Участники исследования

Данное рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование факториального дизайна было выполнено на базе 48 американских клинических центров. Критериями отбора для рандомизации были следующие признаки: средние уровни сДАД  $\geq 100$  мм рт. ст. и  $\leq 115$  мм рт. ст. на 3-й и 4-й неделе начального периода плацебо, с интервалом между измерениями сДАД не менее 4 дней; различия между двумя измерениями сДАД не более 7 мм рт. ст.; приверженность терапии не менее 80% в течение начального периода плацебо. Кроме того, из исследования исключались пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и превышением идеальной массы тела (рассчитанной по таблицам 1983 Metropolitan Life Insurance) на  $\geq 50\%$ . Протокол исследования и поправки к нему были одобрены центральным этическим комитетом, либо локальными этическими комитетами каждого из участвующих клинических центров. Исследование выполнялось в соответствии с требованиями локальных этических комитетов, Федеральными правилами информированного согласия (21 Code of Federal Regulations; части 50 и 56) и Хельсинкской Декларацией. Во время скрининга у всех участников было получено письменное информированное согласие.

### Дизайн исследования

Через 4 недели простого слепого начального периода плацебо отвечавшие критериям включения пациенты ( $n=502$ ) рандомизировались в одну из 12 групп: приема плацебо, монотерапии олмесартаном медоксомилом (10, 20 или 40 мг/сут), монотерапии ГХТ (12,5 или 25 мг/сут) и комбинированной терапии олмесартаном и ГХТ (все комбинации каждой из назначаемых при монотерапии доз). Фаза двойной слепой терапии продолжалась 8 недель. Факториальный дизайн исследования делал возможной оценку эффективности и безопасности комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ для всех сочетаний доз этих двух препаратов. Оценка антигипертензивной эффективности и безопасности терапии выполнялась в 1-й день, а также на 1-й, 4-й и 8-й неделе вмешательства. Пациенты принимали изучаемые препараты один раз в день — утром, во время завтрака. В дни клинических визитов прием препаратов осуществлялся после измерения уровней АД и выполнения всех запланированных обследований.

Масса тела измерялась при скрининге и в 1-й день терапии. Уровни АД и частоты сердечных сокращений измерялись до приема препаратов, в 1-й день, а также на 1-й, 4-й и 8-й неделе терапии. Все измерения АД осуществлялись до 12:00, в среднем через 20-28 часов от последнего приема препаратов. Уровни

остаточного АД измерялись дважды в положении сидя и дважды в положении стоя. Рассчитанные на основании двух измерений средние показатели АД в положении сидя и стоя использовались при последующем анализе данных.

Безопасность терапии оценивалась на каждом визите, как по частоте побочных эффектов (ПЭ), так и по результатам клинических лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи). Все пациенты, рандомизированные в одну из групп вмешательства и получившие как минимум одну дозу изучаемых препаратов, были включены в анализ безопасности терапии.

### Показатели эффективности терапии

Основным показателем эффективности терапии была динамика исходного среднего остаточного сДАД через 8 недель лечения. Отсутствующие измерения АД заменялись последними доступными значениями (метод last observation carried forward, LOCF). Дополнительные показатели эффективности включали в себя: динамику исходных средних уровней сСАД, а также ДАД и САД, измеренных в положении стоя (стДАД, стСАД), через 8 недель терапии; долю пациентов, отвечающих на терапию (сДАД  $< 90$  мм рт. ст. либо снижение исходного сДАД не менее чем на 10 мм рт. ст.) через 8 недель лечения.

### Статистический анализ

Размер выборки был рассчитан на основании показателя эффективности (динамика исходного среднего уровня сДАД через 8 недель лечения), уровня значимости 0,05 для двусторонних критериев и статистической силы исследования 90%, по методике AVE, предложенной Hung et al.[30].

Исходные демографические и клинические характеристики были представлены для каждой из групп вмешательства. Категориальные демографические признаки были представлены в виде процентов; для их сравнения между группами терапии использовался критерий хи-квадрат. Для сравнения непрерывных переменных (например, исходных значений жизненно важных функций, возраста, роста, массы тела и продолжительности гипертензии) использовался однофакторный дисперсионный анализ.

Критериями антигипертензивной эффективности были следующие признаки: 1) регистрируемое на 8-й неделе более выраженное снижение сДАД на фоне как минимум одного варианта комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией соответствующими дозами олмесартана медоксомила и ГХТ; 2) более выраженное снижение АД в каждой из групп комбинированной терапии, по сравнению с приемом плацебо; 3) частота ответа на терапию (уровень дДАД  $< 90$  мм рт. ст. либо снижение исходного уровня сДАД не менее чем на 10 мм рт. ст.). Динамика исходных

Таблица 2

Средние уровни сСАД и сДАД исходно и на 8-й неделе терапии (метод LOCF) в группах рандомизации

|               | сСАД/сДАД (мм рт. ст.)            |             |             |             |
|---------------|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
|               | Дозировка олмесартана медоксомила |             |             |             |
|               | 0 мг/сут                          | 10 мг/сут   | 20 мг/сут   | 40 мг/сут   |
| Дозировка ГХТ |                                   |             |             |             |
| 0 мг/сут      |                                   |             |             |             |
| n             | 42                                | 39          | 41          | 45          |
| Исходно       | 152,1/103,4                       | 153,6/104,1 | 154,6/103,2 | 152,9/102,6 |
| На 8-й неделе | 148,7/95,7                        | 143,2/91,0  | 139,4/90,5  | 136,5/88,1  |
| 12,5 мг/сут   |                                   |             |             |             |
| n             | 45                                | 35          | 44          | 42          |
| Исходно       | 153,4/103,0                       | 156,6/104,0 | 152,3/103,1 | 151,9/103,5 |
| На 8-й неделе | 145,2/93,9                        | 136,3/88,7  | 131,4/87,6  | 132,6/85,6  |
| 25 мг/сут     |                                   |             |             |             |
| n             | 43                                | 39          | 46          | 39          |
| Исходно       | 155,9/104,4                       | 153,7/103,8 | 154,7/103,8 | 153,6/103,4 |
| На 8-й неделе | 138,3/91,5                        | 131,0/85,5  | 129,0/84,9  | 125,7/81,5  |

**Обозначения:** ГХТ — гидрохлортиазид; сДАД — диастолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; сСАД — систолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; LOCF — last observation carried forward, замена отсутствующих измерений последними доступными значениями.

уровней АД и частоты сердечных сокращений через 8 недель вмешательства оценивалась для каждой из групп комбинированной терапии с помощью *t*-критерия для парных выборок.

Согласно гипотезе данного исследования, ни один из вариантов комбинированной терапии не был более эффективным, чем монотерапия соответствующими дозами олмесартана медоксомила и ГХТ. Первым этапом оценки эффективности терапии являлся тест AVE, основанный на определении среднего значения для максимальных различий эффективности (динамика исходного уровня сДАД через 8 недель) между группами комбинированной терапии и соответствующими группами монотерапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ. Целью теста AVE было выявление как минимум одного варианта комбинированной терапии, эффективность которого превышала таковую для соответствующих групп монотерапии. После подтверждения большей эффективности комбинированной терапии ожидаемый антигипертензивный ответ был оценен с помощью квадратичной статистической модели дозозависимой эффективности. Для каждой из 12 групп вмешательства были рассчитаны 95%-е доверительные интервалы (ДИ), с целью более точной оценки преимущества того или иного варианта комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией соответствующими дозами олмесартана медоксомила и ГХТ. На основе модели дозозависимой эффективности был построен график, позволяющий визуально сравнить антигипертензивное действие для каждой из групп вмешательства. В то же время группы комбинированной терапии не сравнивались между собой по выраженности снижения АД.

Безопасность и переносимость терапии оценива-

лась по частоте ПЭ и результатам клинических лабораторных исследований. Для всех параметров безопасности были доступны обобщенные данные и/или данные отдельных пациентов в каждой из групп вмешательства. Причины досрочного прекращения участия в исследовании уточнялись в каждой из групп вмешательства.

Результаты

В целом, скрининг был выполнен у 863 пациентов, 750 из которых отвечали критериям включения. Пятьсот два пациента были рандомизированы, и 451 больной выполнил протокол исследования. Среди 502 участников, рандомизированных в одну из 12 групп вмешательства (от 35 до 47 больных в каждой группе), доля мужчин составляла 55,6%. Доля лиц европеоидной расы достигала 74,1%. Средний возраст участников составлял 53 года. Средние исходные уровни сДАД и сСАД в каждой из групп вмешательства варьировали от 102,6 до 104,4 мм рт. ст. и от 151,9 до 156,6 мм рт. ст., соответственно. Все 12 групп терапии достоверно не различались по исходным характеристикам пациентов (табл. 1 и 2).

Динамика остаточного артериального давления, измеренного в положении сидя и стоя

Нестандартизованные показатели снижения средних исходных уровней сСАД и сДАД на фоне комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ составляли от -20,5/-16,0 мм рт. ст. до -28,3/-22,3 мм рт. ст. С помощью теста AVE выявлялось наличие как минимум одного варианта комбинированной терапии, который был бы более эффективным, чем монотерапия соответствующими дозами каждого

Таблица 3

Рассчитанная на основании квадратической модели динамика исходных уровней остаточных стСАД и стДАД (мм рт. ст.) через 8 недель терапии (метод LOCF)

|                      | Плацебо        | Олмесартан медоксомил |                |                |
|----------------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------|
|                      |                | 10 мг/сут             | 20 мг/сут      | 40 мг/сут      |
| Плацебо              |                |                       |                |                |
| Динамика стСАД/стДАД | -5,0/-6,3      | -11,0/-9,8            | -14,3/-11,8    | -14,7/-12,0    |
| 95% ДИ (стСАД)       | (-8,5; -1,5)   | (-13,6; -8,4)         | (-17,0; -11,6) | (-18,3; -11,1) |
| 95% ДИ (стДАД)       | (-8,5; -4,2)   | (-11,5; -8,1)         | (-13,6; -10,1) | (-14,3; -9,8)  |
| ГХТ 12,5 мг/сут      |                |                       |                |                |
| Динамика стСАД/стДАД | -10,3/-8,8     | -16,8/-12,7           | -19,6/-15,2    | -21,4/-16,4    |
| 95% ДИ (стСАД)       | (-13,2; -7,3)  | (-19,4; -14,2)        | (-22,5; -16,7) | (-24,5; -18,3) |
| 95% ДИ (стДАД)       | (-10,7; -6,9)  | (-14,3; -11,1)        | (-17,0; -13,4) | (-18,4; -14,5) |
| ГХТ 12,5 мг/сут      |                |                       |                |                |
| Динамика стСАД/стДАД | -15,4/-10,3    | -20,8/-14,5           | -25,4/-17,4    | -27,7/-19,7    |
| 95% ДИ (стСАД)       | (-18,8; -12,0) | (-23,4; -18,3)        | (-28,2; -22,6) | (-31,5; -23,9) |
| 95% ДИ (стДАД)       | (-12,5; -8,1)  | (-16,1; -12,9)        | (-19,2; -15,7) | (-22,1; -17,2) |

**Обозначения:** ГХТ — гидрохлортиазид; сДАД — диастолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; сСАД — систолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; LOCF — last observation carried forward, замена отсутствующих измерений последними доступными значениями.

из изучаемых препаратов. Значения  $p$  для теста AVE на 8-й неделе ( $p < 0,01$ ) не достигали пороговой величины ( $p = 0,05$ ). Таким образом, по меньшей мере, один из вариантов комбинированной терапии более эффективно снижал исходные уровни сДАД к 8-й неделе лечения по сравнению с монотерапией соответствующими дозами олмесартана медоксомила и ГХТ. По данным анализа с использованием квадратичной статистической модели, дозозависимое снижение сДАД к 8-й неделе наблюдалось для монотерапии олмесартаном медоксомилом, монотерапии ГХТ и комбинированной терапии этими двумя препаратами. Во всех 6 группах комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ отмечалось достоверное снижение уровней сДАД по сравнению с группой плацебо. Иными словами, рассчитанные на основании квадратической модели 95% ДИ для каждой из групп комбинированной терапии не пересекались с 95% ДИ для группы плацебо (0 мг олмесартана медоксомила и 0 мг ГХТ (рис.1 и табл. 2). Максимальное снижение уровней сДАД (~22 мм рт. ст.) отмечалось в группе комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 40 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут. Антигипертензивная эффективность всех вариантов активной терапии наблюдалась, начиная с 1-й недели вмешательства, и нарастала на протяжении всего исследования.

Результаты теста AVE подтвердили, что как минимум один вариант комбинированной терапии был достоверно более эффективным ( $p < 0,01$ ) в отношении снижения исходных уровней сДАД к 8-й неделе, чем монотерапия соответствующими дозами олмесартана медоксомила и ГХТ. Во всех 6 группах комбинированной терапии отмечалось дозозависимое, статистически значимое, по сравнению с приемом пла-

цебо, снижение уровней сСАД (рис.2 и табл. 2). Дозозависимое снижение сСАД наблюдалось также в группах монотерапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ. Рассчитанное на основании квадратической модели среднее снижение уровней стДАД и стСАД в целом соответствовало аналогичным показателям для сДАД и сСАД (табл. 3).

#### Показатели ответа на терапию и контроля артериального давления

Доля пациентов с ответом АД на терапию (остаточное сДАД  $< 90$  мм рт. ст., либо снижение исходного сДАД не менее чем на 10 мм рт. ст.) на 8-й неделе для всех 12 групп вмешательства представлена в табл.4. Отсутствующие измерения АД заменялись последними доступными значениями (метод last observation carried forward, LOCF). Максимальная частота ответа на лечение наблюдалась в группе комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 40 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут. Доля больных с контролируемыми уровнями диастолического и систолического давления (остаточные сДАД и сСАД  $< 90$  мм рт. ст. и  $< 140$  мм рт. ст., соответственно) на 8-й неделе вмешательства (метод LOCF) представлена в табл.4. Группы комбинированной терапии не сравнивались между собой в отношении частоты ответа на лечение и контроля АД. Тем не менее, максимальные значения этих показателей отмечались в группе комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 40 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут.

#### Безопасность терапии

Все дозы олмесартана медоксомила, как в виде монотерапии, так и в сочетании с ГХТ, отличались безопасностью и хорошей переносимостью.

Таблица 4

Частота ответа на терапию\* и контроль† артериального давления  
в 12 группах вмешательства на 8-й неделе (метод LOCF)

|                  | Плацебо      | Частота, % (n/N)      |              |              |
|------------------|--------------|-----------------------|--------------|--------------|
|                  |              | Олмесартан медоксомил |              |              |
|                  |              | 10 мг/сут             | 20 мг/сут    | 40 мг/сут    |
| Плацебо          |              |                       |              |              |
| Ответ на терапию | 38,1 (16/42) | 66,7 (26/39)          | 68,3 (28/41) | 68,9 (31/45) |
| Контроль ДАД     | 21,4 (9/42)  | 41,0 (16/39)          | 53,7 (22/41) | 51,1 (23/45) |
| Контроль САД     | 33,3 (14/42) | 35,9 (14/39)          | 46,3 (19/41) | 60,0 (27/45) |
| ГХТ 12,5 мг/сут  |              |                       |              |              |
| Ответ на терапию | 57,8 (26/45) | 77,1 (27/35)          | 78,6 (33/42) | 81,0 (34/42) |
| Контроль ДАД     | 35,6 (16/45) | 57,1 (20/35)          | 64,3 (27/42) | 73,8 (31/42) |
| Контроль САД     | 37,8 (17/45) | 60,0 (21/35)          | 73,8 (31/42) | 61,9 (26/42) |
| ГХТ 12,5 мг/сут  |              |                       |              |              |
| Ответ на терапию | 65,1 (28/43) | 89,5 (34/38)          | 89,1 (41/46) | 92,3 (36/39) |
| Контроль ДАД     | 37,2 (16/43) | 76,3 (29/38)          | 67,4 (31/46) | 79,5 (31/39) |
| Контроль САД     | 67,4 (29/43) | 78,9 (30/38)          | 73,9 (34/46) | 87,2 (34/39) |

**Примечание:** \* остаточное диастолическое артериальное давление в положении сидя <90 мм рт. ст., либо снижение исходного уровня на ≥10 мм рт. ст.; † контроль ДАД — остаточное диастолическое артериальное давление в положении сидя <90 мм рт. ст.; контроль САД — остаточное систолическое артериальное давление в положении сидя <140 мм рт. ст.; ГХТ — гидрохлортиазид; сДАД — диастолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; сСАД — систолическое артериальное давление, измеренное в положении сидя; LOCF — last observation carried forward, замена отсутствующих измерений последними доступными значениями.

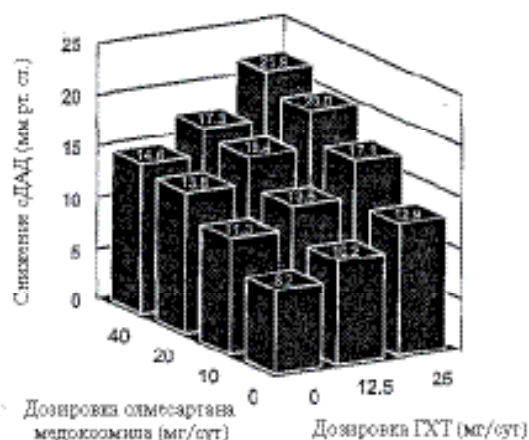
Статистически либо клинически значимых дозозависимых различий по частоте развивающихся на фоне лечения ПЭ отмечено не было. Доля пациентов с как минимум одним ПЭ, развившимся на фоне лечения, достигала 57,1% в группе плацебо, 51,1% в группах монотерапии ГХТ, 49,6% в группах монотерапии олмесартаном медоксомилом и 57,1% в группах комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ. Для большинства ПЭ связь с изучаемыми препаратами отсутствовала либо была маловероятной. Как правило, выраженность ПЭ была слабой или умеренной. Лишь у одного пациента из группы плацебо развился тяжелый ПЭ (нестабильная стенокардия).

Общая частота досрочного прекращения участия в исследовании вследствие ПЭ была низкой (2,0%) во всех группах активной моно- и комбинированной терапии и, как правило, не связанной с дозировкой изучаемых препаратов. Среди трех наиболее часто регистрировавшихся ПЭ, лишь частота головокружения несколько увеличивалась по мере увеличения дозы при монотерапии ГХТ и комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ. Ни один из случаев головокружения не был расценен врачами-исследователями как тяжелый. Наиболее частый ПЭ — инфекции верхних дыхательных путей — не был связан с дозой изучаемых препаратов и не приводил к досрочному прекращению участия в исследовании.

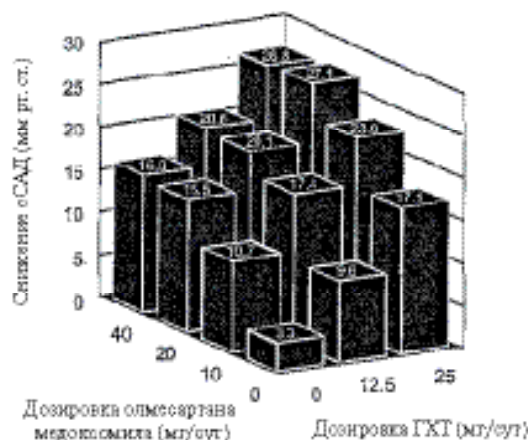
Несмотря на то, что средние значения показателей функции почек (остаточный азот мочевины крови и креатинин сыворотки) существенно не менялись на протяжении всего исследования, небольшое

повышение этих параметров чаще отмечалось в группах комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ, чем в группах плацебо и монотерапии олмесартаном. В связи с относительно небольшой численностью каждой из групп вмешательства, не представлялось возможным ответить на вопрос о связи повышения уровней остаточного азота или креатинина с приемом изучаемых препаратов.

Повышение уровней остаточного азота отмечалось у четырех участников (у двух пациентов в каждой из двух групп комбинированной терапии максимальными дозами олмесартана медоксомила в сочетании с ГХТ). Лишь один случай повышения уровня остаточного азота был расценен врачами-исследователями как возможно связанный с приемом изучаемых препаратов. Связь остальных трех случаев с терапией была расценена как маловероятная (n=1) либо отсутствующая (n=2). Лишь у одного пациента из группы комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 40 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут отмечалось выраженное повышение концентрации остаточного азота (57 мг/дл). При увеличении потребления жидкости данный ПЭ подвергся быстрому обратному развитию и был расценен как клинически незначимый и не связанный с терапией. Сходные результаты были получены в отношении увеличения сывороточной концентрации креатинина. Выраженное повышение уровней креатинина отмечалось у двух больных. У одного пациента из группы комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 20 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут уровень креатинина сыворотки достигал 2,1 мг/дл, что было расценено вра-



**Рис. 1.** Рассчитанное на основании квадратической модели снижение уровней диастолического артериального давления, измеренного в положении сидя (сДАД), при монотерапии и комбинированной терапии различными дозами ольмесартана медоксомила и гидрохлортиазида (ГХТ). Во всех группах активной терапии отмечалось достоверное снижение уровней сДАД по сравнению с плацебо. Значения 95% ДИ (мм рт. ст.) составляли: (-10,3; -6,0) для группы плацебо/плацебо; (-13,0; -9,6) для группы ольмесартана медоксомила 10 мг/плацебо; (-15,5; -12,1) для группы ольмесартана медоксомила 20 мг/плацебо; (-16,8; -12,3) для группы ольмесартана медоксомила 40 мг/плацебо; (-12,0; -8,4) для группы плацебо/ГХТ 12,5 мг; (-15,2; -11,9) для группы ольмесартана медоксомила 10 мг/ГХТ 12,5 мг; (-8,1; -14,7) для группы ольмесартана медоксомила 20 мг/ГХТ 12,5 мг; (-19,3; -15,4) для группы ольмесартана медоксомила 40 мг/ГХТ 12,5 мг; (-15,1; -10,7) для группы плацебо/ГХТ 25 мг; (-18,8; -15,5) для группы ольмесартана медоксомила 10 мг/ГХТ 25 мг; (-21,7; -18,2) для группы ольмесартана медоксомила 20 мг/ГХТ 25 мг; (-24,3; -19,5) для группы ольмесартана медоксомила 40 мг/ГХТ 25 мг.



**Рис. 2.** Рассчитанное на основании квадратической модели снижение уровней систолического артериального давления, измеренного в положении сидя (сСАД), при монотерапии и комбинированной терапии различными дозами ольмесартана медоксомила и гидрохлортиазида (ГХТ). Во всех группах активной терапии отмечалось достоверное снижение уровней сСАД по сравнению с плацебо. Значения 95% ДИ (мм рт. ст.) составляли: (-6,8; -0,3) для группы плацебо/плацебо; (-3,4; -8,1) для группы ольмесартана медоксомила 10 мг/плацебо; (-18,3; -12,7) для группы ольмесартана медоксомила 20 мг/плацебо; (-19,7; -12,2) для группы ольмесартана медоксомила 40 мг/плацебо; (-12,7; -6,6) для группы плацебо/ГХТ 12,5 мг; (-20,1; -14,7) для группы ольмесартана медоксомила 10 мг/ГХТ 12,5 мг; (-23,0; -17,1) для группы ольмесартана медоксомила 20 мг/ГХТ 12,5 мг; (-23,8; -17,4) для группы ольмесартана медоксомила 40 мг/ГХТ 12,5 мг; (-20,6; -13,6) для группы плацебо/ГХТ 25 мг; (-25,6; -20,3) для группы ольмесартана медоксомила 10 мг/ГХТ 25 мг; (-30,0; -24,2) для группы ольмесартана медоксомила 20 мг/ГХТ 25 мг; (-30,8; -22,8) для группы ольмесартана медоксомила 40 мг/ГХТ 25 мг.

чом-исследователем как клинически значимое повышение концентрации креатинина. У другого больного из группы комбинированной терапии ольмесартаном медоксомилом в дозе 40 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут повышение уровня креатинина до 2,2 мг/дл было расценено как клинически незначимое. К 8-й неделе лечения регистрировалось повышение исходных уровней мочевой кислоты в группах монотерапии ГХТ (12,5 и 25 мг/сут), не достигавшее верхней границы нормы (7,5 мг/дл).

Ни в одной из групп комбинированной терапии ольмесартаном медоксомилом и ГХТ не было отмечено повышения уровней печеночных ферментов, либо досрочного прекращения участия в исследовании вследствие увеличения активности аспартатамино-трансферазы и аланинаминотрансферазы. Уровни электролитов (натрия, калия, бикарбонатов, хлоридов, кальция и фосфора) существенно не менялись на протяжении всего исследования. В то же время, в группах комбинированной терапии ольмесартаном медоксомилом и ГХТ наблюдалось некоторое повышение средних уровней калия. Не было зарегистри-

ровано ни одного случая выраженной гиперкалиемии. Лишь у одного пациента из группы комбинированной терапии ольмесартаном медоксомилом в дозе 40 мг/сут и ГХТ в дозе 25 мг/сут было отмечено повышение сывороточного уровня калия до 5,9 мЭкв/л, расцененное врачом-исследователем как клинически незначимое.

### Обсуждение

В данном исследовании было продемонстрировано, что комбинированная терапия ольмесартаном медоксомилом и ГХТ обладает клинически значимой антигипертензивной эффективностью. Более выраженная антигипертензивная эффективность комбинации ольмесартана медоксомила и ГХТ, по сравнению с монотерапией каждым из этих двух препаратов, носила дозозависимый характер. Комбинированная терапия всеми дозами ольмесартана медоксомила и ГХТ достоверно снижала уровни сДАД и сСАД по сравнению с плацебо. Эффективность всех вариантов активной терапии проявлялась, начиная со 2-й недели, и в последующем возрастала

на протяжении всего исследования. Через 8 недель лечения доля пациентов с ответом АД на терапию была выше при приеме более высоких доз в группах монотерапии олмесартаном медоксомилом, монотерапии ГХТ и комбинированного лечения этими двумя препаратами.

Олмесартан медоксомил, как в виде монотерапии, так и в сочетании с ГХТ, характеризовался безопасностью и хорошей переносимостью. Во всех группах активной терапии частота любых ПЭ, тяжелых ПЭ и досрочного прекращения участия в исследовании вследствие ПЭ была сопоставимой и близкой к таковой в группе плацебо. Профиль безопасности для сочетания олмесартана медоксомила и ГХТ качественно не отличался от профиля безопасности для комбинаций других БРА и ГХТ [29, 31]. При монотерапии олмесартаном медоксомилом, а также при комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ не отмечалось дозозависимой связи между увеличением доз препаратов и нарастанием частоты любых ПЭ, тяжелых ПЭ либо досрочного прекращения участия в исследовании вследствие ПЭ. Снижение частоты развития такого ПЭ, как головная боль, по мере нарастания доз комбинированной терапии согласуется с ранее полученными результатами. Было высказано предположение, что головная боль может быть признаком неконтролируемой гипертензии и, таким образом, результатом эффективной, хорошо переносимой антигипертензивной терапии будет снижение частоты развития этого ПЭ [32]. Изменения уровней лабораторных параметров (азота мочевины, креатинина и мочевой кислоты) не достигали клинической значимости и согласовывались с данными, ранее полученными для комбинированной терапии другими БРА и ГХТ [29, 31].

Комбинированная терапия олмесартаном медоксомилом и ГХТ, в первую очередь, показана тем пациентам, которым для достижения целевых уровней АД требуется назначение нескольких

лекарственных средств. У большинства больных с гипертензией для достижения рекомендуемых целевых уровней АД (<140/90 мм рт. ст., либо <130/80 мм рт. ст. для пациентов высокого риска, например, с сопутствующим сахарным диабетом либо патологией почек)[3-7, 33] необходима комбинированная антигипертензивная терапия. Более того, согласно современной стратегии эффективного лечения гипертензии, для более выраженного снижения АД требуется сочетание препаратов с различными, взаимодополняющими механизмами действия [3, 34, 35]. Антигипертензивный ответ на прием БРА усиливается при отрицательном солевом балансе [36]. Благодаря усилению экскреции соли и стимуляции РААС за счет экстраренальных механизмов, тиазидные диуретики повышают зависимость уровня АД от ангиотензина II, потенцируя тем самым антигипертензивное действие БРА [36, 37].

В данном исследовании комбинированный прием блокатора РААС олмесартана медоксомила и диуретика ГХТ приводил к снижению уровней АД, достигавшему 26,8/21,9 мм рт. ст. Кроме того, сочетание лекарственных средств с взаимодополняющими механизмами действия позволяет использовать каждый из препаратов в меньшей дозе. Это, в свою очередь, способствует снижению риска ПЭ, а также улучшению приверженности терапии [25-28, 34, 35, 38].

Таким образом, комбинированная терапия олмесартаном медоксомилом и ГХТ отличалась безопасностью, хорошей переносимостью и выраженной антигипертензивной эффективностью. Снижение уровней АД на фоне комбинированной терапии было более выраженным, чем при монотерапии олмесартаном медоксомилом либо ГХТ. Антигипертензивная эффективность комбинированной терапии олмесартаном медоксомилом и ГХТ нарастала по мере повышения доз каждого из препаратов.

### Литература

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D: Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-313.
2. Hyman DJ, Pavlik VN: Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001;345:479-486.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright IT Jr, Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
4. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *Br Med J* 1998;317:703-713.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. for the HOT Study Group: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
6. Kusek JW, Lee JY, Smith DE, Milligan S, Faulkner M, Comell CE, Kopple JD, Greene PG: Effect of blood pressure control and antihypertensive drug regimen on quality of life: the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Control Clin Trials* 1996;17(Suppl4):40S-46S.
7. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
8. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:1451-153.
9. Chrysant SG: Vascular remodeling: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 1998;135: S21-S30.
10. 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--691.
11. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998;338:645--652.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993;329:1456-1462.
13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, 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;345:861-869.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz L 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;345:851-860.
15. Cohn IN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345:1667-1675.
16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire D, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Opas S, Wedel H, for the LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
17. American Diabetes Association: Diabetic nephropathy. Diabetes Care 2002;25(Suppl 1): S85-S89.
18. Neutel JM: Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. Am J Cardio 2001;87(Suppl):37e-43C.
19. Stumpe KO, Ludwig M: Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. J Hum Hypertens 2002;16(Suppl 2): S24-S28.
20. Van Mieghem W: A multi-centre, double-blind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II-antagonist olmesartan medoxomil versus atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension (Abstract). J Hypertens 2001;19(Suppl 2): S152S153.
21. Chrysant SG, Marbury T, Robinson TS: Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. J Hum Hypertens 2003;17:425-432.
22. Opas S, Williams D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J: Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. J Clin Hypertens 2001;3:283-291, 318.
23. Schrijver G, Weinberger ME: Hydrochlorothiazide and spironolactone in hypertension. Clin Pharmacol Ther 1979;25:33-42.
24. Pickkers P, Hughes AD, Russell FG, Thien T, Smits P: Thiazide-induced vasodilation in humans is mediated by potassium channel activation. Hypertension 1998;32:1071-1076.
25. Chrysant SG, for the Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group: Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination: a large multicenter study. Arch Intern Med 1994; 154:737-743.
26. Chrysant SG, Fagan T, Glazer R, Kriegman A: Effects of benazepril and hydrochlorothiazide, given alone and in low- and high-dose combinations, on blood pressure in patients with hypertension. Arch Fam Med 1996;5:17-24.
27. Chrysant SG, Fox AA, Stimpel M: Comparison of moexipril, a new ACE inhibitor, to verapamil-SR as add-on therapy to low dose hydrochlorothiazide in hypertensive patients. Am J Hypertens 1995; 8:418-421.
28. Chrysant SG: Perindopril-hydrochlorothiazide dose combinations for the treatment of hypertension: a multicenter study. J Clin Pharmacol 1997; 37:47-52.
29. Chrysant SG: Fixed low-dose drug combination for the treatment of hypertension. Arch Fam Med 1998;7:370-376.
30. Hung HM, Chi GY, Lipicky RJ: Testing for the existence of a desirable dose combination. Biometrics 1993;49:85-94.
31. Kocher M, Guthrie R, Triscari J, Kassler-Taub K, Reeves RA: Matrix study of irbesartan with hydrochlorothiazide in mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 1999;12:797-805.
32. Hansson L, Smith DH, Reeves R, Lapuerta P: Headache in mild-to-moderate hypertension and its reduction by irbesartan therapy. Arch Intern Med 2000;160:1654-1658.
33. Estacio RO, Schrier RW: Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. Am J Cardio 1998;82(Suppl 9B):9R-14R.
34. Neutel JM, Smith DH, Weber MA: Low-dose combination therapy: an important first-line treatment in the management of hypertension. Am J Hypertens 2001;14:286-292.
35. Chrysant SG, Womboldt DG, Feliciano N, Zheng H: Long-term efficacy, safety, and tolerability of valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. Curr Ther Res 1998; 59:762-772.
36. Corvol P, Plouin PF: Angiotensin II receptor blockers: current status and future prospects. Drugs 2002;62:53--64.
37. Burnier M: Angiotensin II type 1 receptor blockers. Circulation 2001;103:904-912.
38. Moser M, Black HR: The role of combination therapy in the treatment of hypertension. Am J Hypertens 1998;11:735-78S.

# Abstract

*Most patients with hypertension require more than one agent to control blood pressure (BP). The purpose of this study was to assess the efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker olmesartan medoxomil in combination with hydrochlorothiazide (HCTZ).*

*This was a randomized, double-blind, factorial design study. After a placebo run-in period, eligible patients (n=502) with a baseline mean seated diastolic blood pressure (SeDBP) of 100 to 115 mm Hg were randomized to one of 12 groups: placebo, olmesartan medoxomil monotherapy (10, 20, or 40 mg/day), HCTZ monotherapy (12.5 or 25 mg/day), or one of six groups of olmesartan medoxomil/HCTZ combination therapy. The primary endpoint was the change in mean trough SeDBP from baseline at week 8. Statistical analyses were conducted to determine whether at least one combination produced a larger reduction in SeDBP at week 8 than the individual corresponding component doses, but did not compare BP reductions with different combination doses.*

*Olmesartan medoxomil plus HCTZ produced greater reductions in both SeDBP and seated systolic blood pressure (SeSBP) at week 8 than did monotherapy with either component. All olmesartan medoxomil/HCTZ combinations significantly reduced SeDBP and SeSBP compared with placebo in a dose-dependent manner. Reductions from baseline in mean trough SeSBP/SeDBP were 3,3/8,2 mm Hg, 20,1/16,4 mm Hg, and 26,8/21,9 mm Hg with placebo, olmesartan medoxomil/HCTZ 20/12.5 mg, and olmesartan medoxomil/HCTZ 40/25 mg, respectively. All treatments were well tolerated.*

*Olmesartan medoxomil/HCTZ combination therapy produced BP reductions of up to 26,8/21,9 mm Hg and was well tolerated.*

**Key words:** Hypertension, olmesartan medoxomil, hydrochlorothiazide, combination therapy.

Поступила 04/04 – 2011