

## ОЦЕНКА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОЛМЕСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА, НОВОГО БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II, С ПОМОЩЬЮ АМБУЛАТОРНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Neutel J. M.<sup>1</sup>, Elliott W. J.<sup>2</sup>, Izzo J. L.<sup>3</sup>, Chen C. L.<sup>4</sup>, Masonson H. N.<sup>4</sup>

Orange County Heart Institute and Research Center, Orange, CA<sup>1</sup>; Department of Preventive Medicine, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, IL<sup>2</sup>; Department of Medicine and Clinical Pharmacology, State University of New York at Buffalo, Buffalo, NY<sup>3</sup>; Sankyo Pharma Inc., New York, NY<sup>4</sup>

### Резюме

Олмесартан медоксомил является новым блокатором рецепторов к ангиотензину II. В данном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании эффективность и безопасность олмесартана медоксомила изучалась у 334 пациентов с умеренной и тяжелой эссенциальной гипертензией. Пациенты были рандомизированы в отношении приема плацебо, либо приема 5, 20 или 80 мг олмесартана медоксомила 1 раз в сутки, либо приема олмесартана медоксомила в дозе 2,5, 10 или 40 мг 2 раза в сутки. Стандартное измерение артериального давления в положении сидя и амбулаторное мониторирование артериального давления проводилось исходно и через 8 недель лечения. Терапия олмесартаном медоксомилом приводила к достоверному снижению среднесуточного амбулаторного диастолического артериального давления. Величина снижения давления, с поправкой на эффект плацебо, составила 9,6 мм рт. ст., 12,2 мм рт. ст. и 10,6 мм рт. ст. в группах приема 5, 20 и 80 мг препарата 1 раз в сутки, соответственно. В этих группах терапии снижение уровней среднего амбулаторного систолического артериального давления составило, соответственно, 14,5 мм рт. ст., 16,5 мм рт. ст. и 15,4 мм рт. ст. Сходное снижение уровней диастолического и систолического артериального давления наблюдалось при приеме олмесартана медоксомила 2 раза в сутки. Отношение остаточного и пикового уровней диастолического артериального давления при приеме олмесартана медоксомила 1 раз в сутки составляло 57–70%, что подтверждает выраженную на протяжении всех суток антигипертензивную эффективность препарата. Профиль безопасности олмесартана медоксомила был аналогичен таковому для плацебо. Таким образом, была продемонстрирована безопасность и эффективность олмесартана медоксомила, принимаемого 1 раз в сутки, при лечении артериальной гипертензии.

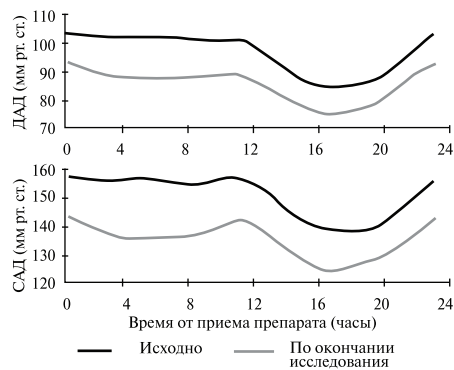
**Ключевые слова:** умеренная и тяжелая эссенциальная гипертензия, олмесартан медоксомил, антигипертензивная эффективность, безопасность, суточное амбулаторное мониторирование артериального давления.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II представляют собой класс антигипертензивных препаратов, которые ингибируют ренин-ангиотензиновую систему путем селективного связывания с рецепторами ангиотензина II 1-го типа (AT<sub>1</sub>) [1]. Олмесартан медоксомил является новым блокатором рецепторов к ангиотензину II, созданным в ходе систематического изучения свойств связывания замещенных имидазол-5-карбоновых кислот с AT<sub>1</sub> [2]. Олмесартан медоксомил представляет собой пролекарство, которое *in vivo* подвергается деэтерификации до активного кислотного метаболита — олмесартана [3]. Последний является высокоселективным блокатором AT<sub>1</sub> рецепторов ангиотензина II [4]. Было показано, что у нормотензивных крыс пероральное введение олмесартана медоксомила дозозависимо уменьшает прессорный ответ на внутривенное введение ангиотензина II [4]. Анализ данных амбулаторного мониторирования артериального давления (АД) у 8 пациентов с гипертензией, у которых было ограничено потребление соли, показал, что однократный пероральный прием олмесартана медоксомила в дозе 10 мг/сут и выше приводит к достоверному снижению среднесуточных уровней АД [5].

Данное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование было направлено на изучение антигипертензивных свойств олмесартана медоксомила в популяции пациентов с умеренной и тяжелой эссенциальной гипертензией. Целью исследования была оценка дозозависимой эффективности, продолжительности действия и безопасности этого нового блокатора рецепторов к ангиотензину II. Во избежание возможных ошибок, связанных с использованием повторных стандартных измерений давления, оценка эффективности терапии производилась с использованием суточного амбулаторного мониторирования АД.

### Материал и методы

В исследование включались амбулаторные пациенты обоего пола, в возрасте 18 лет и старше, с умеренной и тяжелой эссенциальной гипертензией (при стандартном измерении диастолическое АД (ДАД)  $\geq 100$  мм рт. ст. и  $\leq 115$  мм рт. ст.; при амбулаторном мониторировании среднее дневное ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст.). Масса тела участников не должна была отличаться более чем на 30% от идеальной массы тела, определенной на основании роста и телосложения. Все жен-



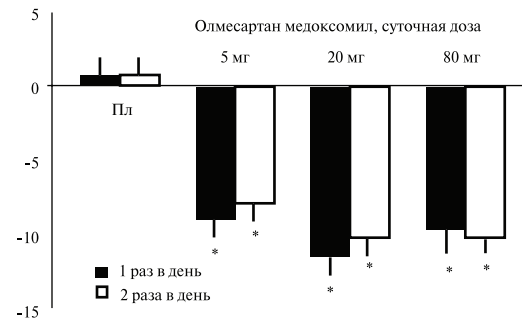
**Рис. 1.** Средние уровни суточного амбулаторного диастолического (ДАД) и систолического артериального давления (САД) исходно и через 8 недель лечения олмесартаном медоксомилом в дозе 20 мг 1 раз в сутки (n=41): результаты анализа Фурье.

щины, включенные в исследование, находились в постменопаузе, перенесли хирургическую стерилизацию, либо использовали адекватные методы контрацепции. У всех пациентов прием ранее назначенных антигипертензивных препаратов отменялся не менее чем за 7 полных дней до начала исследования. Критериями исключения были тяжелые сопутствующие заболевания, которые могли ограничить участие в исследовании, а также недавно перенесенные инфаркт миокарда, цереброваскулярные осложнения и транзиторная ишемическая атака. Необходимость сопутствующего приема препаратов, прямо либо косвенно влияющих на уровень АД, также считалась основанием для исключения из исследования. Перед включением в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

#### Дизайн исследования

Данное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах было выполнено на базе 36 клинических центров США. Рандомизации в отношении двойной слепой активной терапии предшествовала начальная фаза слепого приема плацебо — в течение 14-21 дня. В последующем отвечавшие критериям включения больные рандомизировались в 7 групп активной терапии (5, 20 или 80 мг олмесартана медоксомила 1 раз в сутки; 2,5, 10 или 40 мг олмесартана медоксомила 2 раза в сутки) либо в группу плацебо. Как олмесартан медоксомилом, так и плацебо, назначались перорально. Первый прием препарата имел место во время завтрака; второй прием осуществлялся приблизительно через 12 часов. Исследуемые в группах приема олмесартана медоксомила 1 раз в сутки получали активный препарат утром и плацебо — вечером.

Согласно протоколу исследования, фаза двойной слепой активной терапии продолжалась 8 недель, во время которых имели место 6 клинических визи-



**Рис. 2.** Среднее изменение уровней амбулаторного диастолического артериального давления (ДАД) у пациентов, получавших плацебо (Пл) либо олмесартан медоксомилом: метод наименьших квадратов. Показатели представлены в виде  $M \pm m$ . Суточная доза олмесартана медоксомила назначалась в 1 либо в 2 приема; \*достоверные различия ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с плацебо.

тов: исходное обследование (1-й день), визит на 1-й неделе (8-й день), на 2-й неделе (15-й день), на 4-й неделе (29-й день), на 6-й неделе (43-й день) и на 8-й неделе (58-й день). На каждом визите обследование пациентов осуществлялось до приема утренней дозы препарата. Измерялись уровни АД и частоты сердечных сокращений в положении сидя, выполнялся забор образцов для клинических лабораторных исследований, а также оценивались наличие побочных эффектов и приверженность терапии. На каждом визите стандартное измерение АД выполнялось дважды, одним и тем же врачом-исследователем. Если на каком-либо из визитов измеренные в положении сидя средние уровни ДАД и систолического АД (САД) достигали, соответственно,  $\geq 120$  мм рт. ст. и  $\geq 200$  мм рт. ст., пациента исключали из исследования и назначали адекватную антигипертензивную терапию по усмотрению врача-исследователя. Суточное амбулаторное мониторирование АД выполнялось в 1-й и 58-й дни с использованием монитора Spacelabs 90207 (Spacelabs, Redmond, WA). Автоматическая регистрация суточных уровней АД осуществлялась с помощью программного обеспечения Medicom (Medifacts, Ltd., Rockville, MD).

#### Эффективность и безопасность терапии

Основным показателем эффективности терапии в данном исследовании было изменение среднесуточных уровней ДАД на фоне лечения в группах олмесартана медоксомила (прием препарата 1 раз в сутки) и плацебо. Это изменение рассчитывалось как разница между среднесуточными уровнями ДАД исходно и на 58-й день наблюдения по данным суточного мониторирования АД. К дополнительным показателям эффективности относились изменения суточных уровней ДАД в группах олмесартана медоксомила, принимаемого 2 раза в сутки; изменения суточных уровней САД во всех группах вмешатель-

ства; изменение средних уровней дневного (08:00-19:59) и ночного (20:00-07:59) ДАД и САД во всех группах вмешательства; а также динамика уровней АД, измеренных стандартным методом, в положении сидя, во всех группах вмешательства. Продолжительность и стойкость снижения АД на фоне лечения оценивались с помощью расчета отношения остаточного и пикового (trough-to-peak, Т/Р) уровней ДАД и САД по данным суточного мониторинга давления после 8 недель терапии.

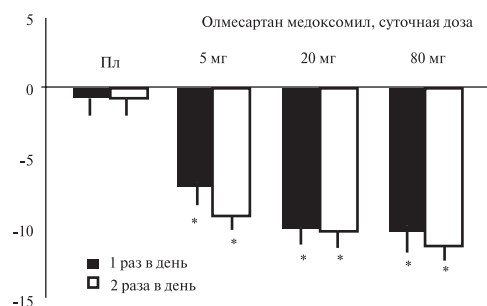
Оценка безопасности терапии включала подробный сбор клинического анамнеза и детальное физикальное обследование во время скрининга, до рандомизации и на 58-й день. При скрининге, а также на 1-й, 29-й и 58-й дни фазы активной терапии выполнялась запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, в положении больного лежа. Во время скрининга выполнялась рентгенография органов грудной клетки тем пациентам, у которых она не проводилась в течение 12 месяцев до начала исследования. Приверженность протоколу исследования оценивалась путем подсчета таблеток.

Забор образцов для гематологического и биохимического анализа крови, а также анализа мочи осуществлялся при скрининге и на каждом визите в фазе активной терапии, не менее чем через 8 часов от последнего приема пищи. На каждом визите регистрировались все побочные эффекты, сообщаемые самими пациентами либо выявленные врачом-исследователем. Регистрация побочных эффектов и оценка их выраженности и возможной связи с приемом изучаемого препарата выполнялись одним и тем же врачом-исследователем. Побочные эффекты считались тяжелыми, если они приводили к утрате работоспособности или выраженному нарушению повседневной активности.

#### Статистический анализ

Статистическому анализу были подвергнуты данные всех пациентов, вошедших в группы рандомизации (intent-to-treat). Дополнительно были сформированы две группы больных для анализа данных амбулаторного мониторинга и стандартного измерения АД. В эти группы вошли все пациенты, которые получили как минимум одну дозу изучаемого препарата, и у которых за время наблюдения выполнялось амбулаторное мониторирование АД и/или стандартное измерение давления. При выбывании пациента из исследования ранее 58-го дня, в анализ данных включались показатели, полученные при предшествующем измерении АД.

Демографические и клинические характеристики участников представлены в виде  $M \pm m$ . Для сравнения исходных показателей между группами вмешательства использовался критерий хи-квадрат либо критерий Фишера для категориальных переменных,



**Рис.3.** Среднее изменение уровней диастолического артериального давления (ДАД), по данным стандартного измерения, у пациентов, получавших плацебо (Пл) либо олмесартан медоксомил: метод наименьших квадратов. Все показатели представлены в виде  $M \pm m$ . Суточная доза олмесартана медоксомила назначалась в 1 либо в 2 приема; \* достоверные различия ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с плацебо.

а также методы дисперсионного анализа для непрерывных переменных. Основным показателем эффективности терапии оценивался с помощью модели дисперсионного анализа, включавшей исходные значения в качестве коварианта. Методом наименьших квадратов рассчитывались средние значения, соответствующие данной модели. Для сравнения последних между группами активной терапии и группой плацебо применялся тест Даннета. Следует отметить, что при последующем обсуждении полученных результатов в отношении среднего снижения исходных уровней АД, речь идет о средних значениях, рассчитанных методом наименьших квадратов. Все использованные статистические критерии были двусторонними; различия считались статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

Отношение Т/Р рассчитывалось с помощью определения различий в почасовых уровнях АД, измеренных исходно и на последнем визите, с поправкой на эффект плацебо. Эти различия включались в семичленный ряд Фурье. Выразившееся в процентах отношение Т/Р рассчитывалось как соотношение уровней АД через 24 часа после приема препарата и уровней, соответствующих максимальным значениям на кривой давления. Использование анализа Фурье для долгосрочных показателей амбулаторного мониторинга позволяет выявить систематические тренды АД за счет уменьшения краткосрочной вариабельности данных, сглаживания кривой АД и более точной оценки остаточных и пиковых значений давления [6].

#### Результаты

##### Характеристика участников исследования

В целом, скрининг был выполнен у 650 пациентов, на базе 36 клинических центров. В начальную фазу плацебо были включены 535 больных. Из них 145 были исключены на этапе рандомизации, поскольку уровни АД при амбулаторном мониторинге или стандар-

Таблица I

## Демографические и клинические характеристики рандомизированных пациентов

	Плацебо	Олмесартан медоксошил					
		Прием 1 раз в сутки			Прием 2 раза в сутки		
		5 мг	20 мг	80 мг	2,5 мг	10 мг	40 мг
Число пациентов	48	45	45	48	50	48	50
Средний возраст (лет)	53	56	52	52	53	53	56
Мужчины (%)	60	67	69	67	68	60	68
Афро-американцы (%)	10,4	8,9	6,7	10,4	14,0	8,3	8,0
Средняя масса тела (кг)	84,4	83,5	85,8	83,5	86,2	83,9	85,8
Исходный уровень среднесуточного ДАД (мм рт. ст.)	94	96	96	95	94	95	95
Исходный уровень среднесуточного САД (мм рт. ст.)	149	151	149	148	148	148	151

*Примечание:* ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.

тном измерении не соответствовали критериям включения; остальные 56 пациентов не были рандомизированы по иным причинам. Демографические и клинические характеристики 334 рандомизированных пациентов (48 в группе плацебо, 286 в группах олмесартана медоксомила) представлены в табл. 1.

Тридцать шесть (10,8%) больных (8 из группы плацебо, 28 из групп олмесартана медоксомила) прекратили участие в исследовании до завершения 8-недельной фазы двойной слепой терапии. Наиболее частыми причинами досрочного прекращения участия в исследовании были: желание самого пациента (10 больных из групп олмесартана медоксомила), побочные эффекты (8 пациентов: 2 из группы плацебо, 6 из групп олмесартана медоксомила), а также решение врача-исследователя (7 больных: 2 из группы плацебо, 5 из групп олмесартана медоксомила).

#### *Амбулаторное АД и частота сердечных сокращений*

В целом, 317 рандомизированных пациентов (95%) имели зарегистрированные в периоде наблюдения показатели амбулаторного мониторинга АД и, таким образом, составили группу анализа данных амбулаторного мониторинга давления. Рассчитанные с использованием рядов Фурье почасовые значения среднего ДАД и САД исходно и через 8 недель терапии олмесартаном медоксомилом (20 мг 1 раз в сутки) представлены на рис. 1. Лечение олмесартаном медоксомилом приводило к достоверному снижению средних уровней ДАД и САД, сохранявшемуся в течение всех суток. Сходные результаты были отмечены для всех остальных доз изучаемого препарата.

Динамика среднесуточных уровней АД, являющаяся основным показателем эффективности терапии в данном исследовании, показана на рис. 2. Лечение олмесартаном медоксомилом в суточной дозе 5, 20 и 80 мг (1 либо 2 раза в сутки) приводило к достовер-

ному ( $p < 0,0001$ ) снижению средних уровней ДАД по сравнению с приемом плацебо. Снижение среднесуточного уровня ДАД по окончании лечения составляло от 8,7 до 12,2 мм рт. ст. с поправкой на эффект плацебо.

Изменения среднесуточных уровней ДАД и САД, а также уровней дневного и ночного амбулаторного ДАД и САД, с учетом эффекта плацебо, представлены в табл. 2. Лечение олмесартаном медоксомилом, независимо от дозировки и кратности приема препарата, сопровождалось статистически значимым ( $p < 0,0001$ ) снижением всех показателей АД. Снижение среднесуточных уровней САД, с поправкой на эффект плацебо, составляло от 12,4 до 16,5 мм рт. ст. Отмечалась тенденция к более выраженному снижению средних уровней ДАД и САД в дневные часы по сравнению с ночным периодом мониторинга давления. У пациентов, принимавших плацебо, динамика исходных уровней АД была незначительной.

Изменение частоты сердечных сокращений за 24 часа мониторинга было небольшим и статистически недостоверным во всех группах терапии олмесартаном медоксомилом. Это изменение составляло менее 1 удара в минуту во всех группах вмешательства, за исключением группы приема максимальной дозы олмесартана медоксомила (80 мг 1 раз в сутки), для которой было отмечено статистически незначимое повышение частоты сердечных сокращений на 2,1 удара в минуту.

#### *Отношение Т/Р*

Значения отношения Т/Р для уровней ДАД и САД, с поправкой на эффект плацебо, приведены в табл. 3. При окончании терапии любыми дозами олмесартана медоксомила, независимо от кратности приема препарата, отношение Т/Р превышало 50%. Для ДАД и САД значения отношения Т/Р составляли 57-73% и 58-63% соответственно.



Таблица 2

**Среднее изменение уровней среднесуточного, дневного и ночного артериального давления с поправкой на эффект плацебо у принимающих олмесартан, медоксомил либо плацебо пациентов, которые вошли в анализ данных амбулаторного мониторинга и стандартного измерения давления**

	Олмесартан медоксомил					
	Прием 1 раз в сутки			Прием 2 раза в сутки		
	5 мг n=43	20 мг n=41	80 мг n=45	2,5 мг n=49	10 мг n=45	40 мг n=48
Δ среднесуточного ДАД	-9,6 ±1,7	-12,2 ±1,7	-10,6 ±1,7	8,7 ±1,3	-11,0 ±1,4	-11,1 ±1,4
Δ среднесуточного САД	-14,5 ±2,4	-16,5 ±2,4	-15,4 ±2,3	-12,4 ±2,0	-15,8 ±2,1	-16,3 ±2,1
Δ дневного ДАД	-10,2 ±1,9	-12,8 ±1,9	-10,5 ±1,8	-8,3 ±1,4	-10,5 ±1,5	-12,0 ±1,5
Δ дневного САД	-15,7 ±2,5	-17,9 ±2,5	-16,2 ±2,5	-12,4 ±2,1	-15,6 ±2,2	-18,1 ±2,1
Δ ночного ДАД	-8,5 ±1,8	-11,5 ±1,8	-10,6 ±1,8	-9,1 ±1,5	-11,3 ±1,6	10,0 ±1,5
Δ ночного САД	-13,1 ±2,6	-15,2 ±2,6	-14,8 ±2,5	-12,4 ±2,3	-16,0 ±2,4	-14,2 ±2,3

**Примечание:** ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; все показатели представлены в виде  $M \pm m$  (мм рт. ст.); все изменения уровней артериального давления (Δ) являются статистически значимыми ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с плацебо.

**Сопоставимость приема олмесартана медоксомила 1 и 2 раза в сутки**

Сопоставимость однократного и двукратного приема олмесартана медоксомила оценивалась путем сравнения величин среднего снижения амбулаторного АД в последний час междозового интервала, на 58-й день, для сопоставимых доз препарата, принимаемых 1 или 2 раза в сутки. Результаты данного сравнения приведены в табл. 4. Для всех сопоставимых доз степень снижения средних уровней ДАД и САД была сходной при однократном и двукратном приеме олмесартана медоксомила.

**АД, измеренное стандартным методом**

На рис. 3 представлены регистрируемые по окончании исследования изменения уровней ДАД, измеренных стандартным методом, в положении сидя, у всех пациентов, которые вошли в группу анализа данных стандартного измерения давления. Независимо от дозировки и кратности приема, олмесартан медоксомил достоверно ( $p < 0,0001$ ) снижал измеренные в положении сидя уровни ДАД. Терапия олмесартаном медоксомилом также приводила к снижению измеренных в положении сидя уровней САД: на 11,7, 15,8 и 16,0 мм рт. ст. у пациентов, получавших, соответственно, 2,5, 10 и 40 мг препарата 2 раза в сутки. Прием 5, 20 и 80 мг препарата 1 раз в сутки приводил к снижению уровней САД на 9,8, 12,9 и 12,6 мм рт. ст. соответственно.

При анализе данных, полученных при стандартном измерении АД на протяжении всей терапии, было про-

демонстрировано статистически достоверное, по сравнению с группой плацебо, снижение давления в группах олмесартана медоксомила. Так, уже через 2 недели от начала лечения средние уровни ДАД, измеренные стандартным методом, в положении сидя, снижались на 2,4; 6,8; 8,5 и 7,4 мм рт. ст. у больных, получавших плацебо либо 5, 20 и 80 мг олмесартана медоксомила 1 раз в сутки, соответственно.

**Безопасность терапии**

У 56% пациентов, принимавших плацебо, был отмечен как минимум один побочный эффект. Среди пациентов, получавших 20 мг олмесартана медоксомила 1 раз в сутки, доля лиц с как минимум 1 зарегистрированным побочным эффектом была сопоставимой (60%). В остальных группах олмесартана медоксомила частота побочных эффектов была ниже, чем в группе плацебо (44-50%). Клинические побочные эффекты, которые развивались более чем у 2% принимавших олмесартан медоксомил пациентов, представлены в табл.5. Наиболее частыми клиническими побочными эффектами, наблюдаемыми в фазе терапии, были головная боль, головокружение и болевой синдром. Лишь для головокружения и болевого синдрома частота развития превышала таковую в группе плацебо. Ни один из побочных эффектов, регистрировавшихся во время лечения, не был дозозависимым. Также отсутствовала клинически значимая связь между дозой изучаемого препарата и частотой лабораторных побочных эффектов.

Таблица 3

**Средние значения отношения Т/Р (%) для ДАД и САД у пациентов, получавших олмесартан медоксомил**

	Прием 1 раз в сутки			Прием 2 раза в сутки		
	5 мг	20 мг	80 мг	2,5 мг	10 мг	40 мг
Т/Р для ДАД	57,2	70,1	64,9	69,5	70,3	68,2
Т/Р для САД	62,6	57,2	60,9	59,2	63,0	60,1

**Обозначения:** ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; Т/Р – trough-to-peak, соотношение остаточного и пикового уровней давления.

Таблица 4

**Среднее снижение уровней ДАД и САД в последний час междозового интервала при приеме олмесартана медоксомила 1 или 2 раза в сутки**

Суточная доза (мг)	ДАД (мм рт. ст.)			САД (мм рт. ст.)		
	1 раз в сутки	2 раза в сутки	p	1 раз в сутки	2 раза в сутки	p
5	-6,2	-4,6	0,57	-13,8	-7,2	0,06
20	-9,2	-9,2	0,99	-12,0	-10,5	0,63
80	-8,1	-11,0	0,30	-13,6	-14,6	0,79

**Обозначения:** ДАД – амбулаторное диастолическое артериальное давление; САД – амбулаторное систолическое артериальное давление.

Общая частота тяжелых побочных эффектов была низкой как в группах олмесартана медоксомила, так и в группе плацебо (1,4% и 8,3%, соответственно). Досрочное прекращение участия в исследовании вследствие побочных эффектов имело место у 6 принимавших олмесартан медоксомилов пациентов (2%) и 2 больных (4%) из группы плацебо. Лишь один случай досрочного прекращения участия в исследовании вследствие побочных эффектов (тошнота) был расценен как имеющий связь с приемом олмесартана медоксомила.

**Обсуждение**

В данном исследовании нами было показано, что прием всех изучавшихся доз олмесартана медоксомила, блокатора рецепторов к ангиотензину II, приводит к значимому, по сравнению с плацебо, снижению среднесуточных уровней ДАД и САД. Частота побочных эффектов при терапии олмесартаном медоксомилом, независимо от его дозировки, была сопоставимой с таковой при приеме плацебо.

Одной из основных задач данного исследования являлось определение потенциала олмесартана медоксомила, принимаемого 1 раз в сутки, в отношении эффективного контроля АД на протяжении всего междозового интервала. Однократный прием антигипертензивных препаратов является предпочтительным, поскольку он улучшает приверженность терапии как один из ведущих факторов эффективного контроля АД [7]. Следует отметить, что в нашем исследовании была дополнительно оценена 24-часовая эффективность контроля АД при приеме олмесартана медоксомила 1 раз в сутки. При утреннем приеме препарата, не обладающего достаточной 24-часовой эффективностью, следует ожидать неадекватного контроля давления в последние 4-6 часов междозового интервала. Это время суток не только соответствует периоду пробуждения и быстрого повышения АД (06:00-12:00 при приеме препарата утром предшествующего дня) [8], но и совпадает с периодом максимальной частоты развития инсульта и инфаркта миокарда не эмболического генеза. Неадекватный контроль АД в утренние часы может существенно повысить риск сердечно-сосудистых осложнений в этот период. Таким образом, эффективность антигипертензивного лечения при одно-

кратном приеме препаратов следует оценивать в ранние утренние часы.

Амбулаторное мониторирование АД является наиболее надежным методом оценки 24-часовой эффективности антигипертензивных препаратов. Данный метод позволяет исключить наличие гипертонии «белого халата», а также обеспечивает регулярное определение уровней АД на фоне обычной повседневной активности пациентов [9]. Как показано на рис.2, при включении больных в исследование на основании критериев амбулаторного мониторирования давления, прием плацебо не сопровождается существенной динамикой уровней АД. В свою очередь, минимизация эффекта плацебо позволяет точнее оценить антигипертензивную эффективность препаратов.

В нашем исследовании сравнивалось среднее снижение АД, достигнутое в последний час 24-часового междозового интервала и регистрируемое при амбулаторном мониторировании давления, при различной кратности приема сопоставимых доз олмесартана медоксомила (1 либо 2 раза в сутки). Как показано в табл. 4, средние уровни ДАД и САД в последний час междозового интервала были сходными при однократном и двукратном приеме препарата. Данный метод оценки 24-часовой антигипертензивной эффективности препарата, принимаемого один раз в сутки, является, по-видимому, наиболее информативным. Это обусловлено тем, что снижение АД в последний час междозового интервала при однократном приеме антигипертензивного лекарственного средства сравнивается со снижением АД в промежутки времени, который гораздо ближе к периоду максимальной биодоступности этого же препарата после приема его второй дозы за сутки. Полученные нами результаты убедительно демонстрируют эффективность олмесартана медоксомила при его приеме 1 раз в сутки.

Продолжительность антигипертензивного действия олмесартана медоксомила также была оценена по скорректированным с учетом эффекта плацебо значениям отношения Т/Р для суточных профилей ДАД и САД по окончании 8-недельного периода активной терапии. Использование отношения Т/Р для оценки эффективности антигипертензивных препаратов

рекомендуется Food and Drug Administration [10]. Важность этого метода обусловлена необходимостью адекватного контроля АД в конце междозового интервала, без чрезмерного снижения давления во время максимального антигипертензивного действия препаратов. Оптимальное антигипертензивное средство должно обладать 24-часовой эффективностью при однократном приеме при условии сохранения не менее 50% от максимального эффекта в последние часы междозового интервала [11]. В нашем исследовании при однократном приеме любых доз ольмесартана медоксомила значения отношения Т/Р для ДАД и САД превышали 50%, варьируя от 57,2% до 70,1%, что свидетельствовало о сохраняющейся 24-часовой антигипертензивной эффективности через 8 недель лечения. Эти данные являются дополнительным доказательством продолжительного действия ольмесартана медоксомила с сохранением антигипертензивной эффективности в конце междозового интервала.

Побочные эффекты, зарегистрированные на фоне лечения ольмесартаном медоксомилом, были сходными с таковыми при терапии другими препаратами этого класса [12]. Тот факт, что частота развития головной боли была несколько ниже в группах ольмесартана медоксомила, чем в группе плацебо, соответствует недавно полученным данным о способности эффективной терапии мягкой и умеренной гипертензии снижать частоту развития этого побочного эффекта [13]. Частота досрочного прекращения участия в исследовании вследствие развития побочных эффектов в группах ольмесартана медоксомила (2%) была ниже, чем в группе плацебо (4%), и соответствовала таковой при лечении другими блокаторами

### Литература

- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000;355:637–645.
- Yanagisawa H, Amemiya Y, Kanazaki T, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological activities, and structure–activity relationships of imidazole-5-carboxylic acids bearing alkyl, alkenyl, and hydroxyalkyl substituents at the 4-position and their related compounds. *J Med Chem*. 1996;39:323–338.
- Anonymous. Olmesartan medoxomil. *Drugs Future*. 1997;22:1205–1209.
- Mizuno M, Sada T, Ikeda M, et al. Pharmacology of olmesartan medoxomil, a novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*. 1995;285:181–188.
- Püchler K, Nussberger J, Laeis P, et al. Blood pressure and endocrine effects of single doses of olmesartan medoxomil, a novel angiotensin II antagonist, in salt-restricted hypertensive patients. *J Hypertens*. 1997;15:1809–1812.
- Diamant M, Idema RN, Vincent HH. The use of Fourier analysis in the calculation of trough to peak ratio from ambulatory blood pressure measurements. *J Hum Hypertens*. 1998;12:61–67.
- Andrejak M, Genes N, Vaur L, et al. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens*. 2000;13:184–190.
- White WB. Circadian variation of blood pressure: clinical relevance and implications for cardiovascular chronotherapeutics. *Blood Press Monit*. 1997;2:47–51.
- Staessen JA, Beilin L, Parati G, et al. Task force IV: clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. Participants of the 1999 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Blood Press Monit*. 1999;4:319–331.
- US Food and Drug Administration (FDA). Draft ICH principle: principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs. Available at [www.fda.gov/cder/guidance/3774dft.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/3774dft.pdf). Accessed January 23, 2001.
- 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. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413–2446.
- Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. *Drug Saf*. 1999;21:23–33.
- Hansson L, Smith DH, Reeves R, et al. Headache in mild-to-moderate hypertension and its reduction by irbesartan therapy. *Arch Intern Med*. 2000;160:1654–1658.
- McIntyre M, Caffè SE, Michalak RA, et al. Losartan, an orally angiotensin (AT1) receptor antagonist: a review of its efficacy and safety in essential hypertension. *Pharmacol Ther*. 1997;74:181–194.
- McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension. *Drugs*. 1998;56:847–869.

Таблица 5

**Побочные эффекты, развившиеся во время исследования и наблюдавшиеся более чем у 2% пациентов, получавших ольмесартан медоксомил**

Побочный эффект	Ольмесартан медоксомил (n=286) %	Плацебо (n=48) %
Всего	49,6	56,0
Головная боль	16,4	20,8
Головокружение	5,2	0
Болевой синдром	5,6	0
Инфекция	3,8	8,3
Астения	3,5	4,2
Миалгия	3,1	4,2
Диспепсия	2,4	0
Ринит	2,1	6,2

рецепторов к ангиотензину II [14, 15]. В целом, можно утверждать, что ольмесартан медоксомил хорошо переносится и обладает профилем побочных эффектов, сходным с таковым для плацебо.

Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют, что ольмесартан медоксомил является эффективным и безопасным препаратом для лечения артериальной гипертензии. Прием этого препарата один раз в сутки позволяет эффективно контролировать уровень АД на протяжении всего 24-часового междозового интервала, что подтверждается показателями амбулаторного мониторинга давления и значениями отношения Т/Р. Антигипертензивный ответ на терапию полностью проявляется в течение 2 недель от начала лечения. Ольмесартан медоксомил имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости, аналогичный таковому для плацебо.

#### Abstract

*Olmesartan medoxomil is a new angiotensin II receptor blocker. In this randomized, double-blind, placebo-controlled study, the efficacy and safety of olmesartan medoxomil was assessed in 334 patients with moderate to severe essential hypertension. Patients were randomized to receive placebo; 5, 20, or 80 mg olmesartan medoxomil q.d.; or 2,5, 10, or 40 mg olmesartan medoxomil b.i.d. Ambulatory and cuff blood pressure were measured prior to and after 8 weeks of treatment. Treatment with olmesartan medoxomil resulted in a significant placebo-adjusted reduction of mean 24-hour ambulatory diastolic blood pressure of 9,6 mm Hg, 12,2 mm Hg, and 10,6 mm Hg in the 5-, 20-, and 80-mg q.d. groups, respectively. Corresponding reductions in mean ambulatory systolic blood pressure were 14,5 mm Hg, 16,5 mm Hg, and 15,4 mm Hg. Similar reductions of diastolic and systolic blood pressure were seen with b.i.d. dosing. The diastolic trough-to-peak ratios of the q.d. doses of olmesartan medoxomil ranged from 57% to 70%, indicating 24-hour effectiveness. The safety profile of olmesartan medoxomil was similar to that of placebo. Olmesartan medoxomil appears to be a safe and effective once-a-day treatment for hypertension.*

**Key words:** Moderate to severe essential hypertension, olmesartan medoxomil, antihypertensive efficacy, safety, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.

Поступила 15/02 – 2011