

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЛМЕСАРТАНА В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II: ОБЗОР РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Faiez Zannad, Renaud Fay

Division of Hypertension and Preventive Cardiology, Department of Cardiology, Hôpital Jeanne d'Arc, France

Резюме

Целью настоящей статьи является обзор опубликованных исследований дозозависимой антигипертензивной эффективности олмесартана в сравнении с другими блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА), применяющимися в клинической практике, у взрослых пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Для обзора отбирались исследования, сопоставимые по дизайну и диапазону используемых доз. Дозозависимое действие на уровни систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) оценивалось с помощью упрощенной модели E_{max} . Также был выполнен анализ контролируемых клинических испытаний олмесартана в сравнении с другими БРА. В целом, в анализ вошли данные 7280 пациентов, из которых 5769 получали БРА и 1511 – плацебо. За исключением лозартана, данные соответствовали модели E_{max} с коэффициентами корреляции от 0,77 до 0,99. Антигипертензивная эффективность (E_{max}) была выше для олмесартана (-9,0/-12,4 мм рт. ст. для ДАД/САД), по сравнению с кандесартаном (-6,7/-11,3 мм рт. ст.), ирбесартаном (-6,5/-11,2) и валсартаном (-6,3/-8,9 мм рт. ст.). Прямое сравнение олмесартана с каждым БРА по отдельности, с использованием рекомендованных доз препаратов, подтвердило наличие более выраженного антигипертензивного эффекта у олмесартана. Результаты данного обзора позволяют предположить, что отдельные представители класса БРА отличаются между собой по максимальной антигипертензивной эффективности, а также эффективности рекомендуемых доз, и что эти различия имеют важное клиническое значение. Среди всех изученных БРА антигипертензивная эффективность олмесартана была максимальной.

Ключевые слова: Антагонисты рецепторов к ангиотензину II, антигипертензивная терапия, дозозависимость, гипертензия.

Антигипертензивная терапия эффективно предотвращает поражение органов-мишеней, а также сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Несмотря на продолжающиеся дебаты по данному вопросу, принято считать, что основным механизмом, за счет которого антигипертензивные препараты предотвращают сердечно-сосудистые осложнения, является снижение уровня артериального давления (АД) [1–3]. В то же время, для ряда антигипертензивных средств остается не до конца изученной связь между дозой и степенью снижения АД.

Метод мета-анализа способен уточнить дозозависимый антигипертензивный эффект отдельных препаратов, однако возможности интерпретации результатов мета-анализов имеют ряд методологических ограничений [4]. На сегодняшний день рандомизированные, проспективные, двойные слепые контролируемые исследования являются наиболее точным методом сравнения антигипертензивной эффективности отдельных препаратов.

Включение антагонистов рецепторов ангиотензина II (БРА) в арсенал антигипертензивной лекарственной терапии стало важным достижением, поскольку эти препараты способны обеспечить эффективный контроль АД и профилактику сердечно-сосудистых осложнений, на фоне сопоставимой с плацебо переносимости [5,6]. Имеющаяся доказательная база подтверждает

наличие существенных, клинически значимых различий между отдельными представителями класса БРА в отношении антигипертензивной эффективности и продолжительности действия [7–14].

Обзор взаимосвязи между дозой и антигипертензивным эффектом различных БРА был выполнен Hansson [15]. Со времени публикации этого обзора были получены результаты новых исследований, а также данные для новых представителей класса БРА [16]. Олмесартана медоксомил является антагонистом рецепторов ангиотензина II, селективно и конкурентно блокирующим ангиотензиновые рецепторы I типа. В ряде недавно выполненных исследований этот препарат сравнивался с другими БРА, такими как валсартан, лозартан, кандесартан и ирбесартан [17,18].

Целью настоящей статьи является обзор опубликованных исследований, в которых проводился сравнительный анализ дозозависимой эффективности олмесартана и других БРА, применяющихся в клинической практике. Для обзора отбирались исследования, сопоставимые по дизайну, срокам наблюдения, особенностям участвующих в них пациентов, методам измерения АД и диапазону применяемых доз. Связь дозы и антигипертензивного эффекта была представлена графически, в виде кривых дозозависимости, для каждого отдельного БРА.

Методы

Препараты

В настоящем обзоре рассматривались лишь те из применяемых в клинической практике БРА, для которых имеются опубликованные данные по прямому сравнению с олмесартаном, либо результаты плацебо-контролируемых исследований, а именно кандесартан, ирбесартан, лозартан и валсартан.

Диапазон применяемых доз

Доза препарата, необходимая для достижения эффекта у 50% пациентов, называется в фармакологии медианной эффективной дозой [19]. Для антигипертензивных препаратов за медианную эффективную дозу принимается доза, которая у 50% больных с мягкой и умеренной гипертензией вызывает гипотензивный ответ: снижение диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. и более и/или до уровня <90 мм рт. ст.

В процессе клинического изучения препарата необходимо установить характер связи между дозой и эффективностью для того, чтобы определить клинический диапазон доз и т.н. оптимальную дозу [20]. Последняя является наиболее низкой дозой, вызывающей максимальный эффект [21].

Для антигипертензивных препаратов увеличение дозы выше максимальной эффективной не приводит к существенному дополнительному снижению АД [15]. Максимальные эффективные дозы, как правило, располагаются в верхней части кривой дозозависимости. Фаза плато данной кривой соответствует незначительному повышению антигипертензивной эффективности при дальнейшем увеличении дозы.

С учетом этих положений, нами были определены рекомендованные поддерживающие дозы (РПД) для каждого БРА. Другие дозы выражались в виде процентов от РПД. Связь между дозой препарата и влиянием на уровень АД была представлена графически, в виде кривых дозозависимости. Это позволило сравнить дозозависимые эффекты различных БРА в стандартизованном виде. В данном обзоре принимаемые один раз в сутки РПД составляли 20 мг для олмесартана, 8 мг для кандесартана, 150 мг для ирбесартана, 50 мг для лозартана и 80 мг для валсартана.

Отбор исследований

Для настоящего обзора отбирались исследования, сопоставимые по дизайну, продолжительности наблюдения, особенностям участвующих пациентов, методам измерения АД и диапазону используемых доз.

Плацебо-контролируемые исследования отдельных БРА

Все исследования были проспективными, многоцентровыми, рандомизированными, двойными сле-

пыми, плацебо-контролируемыми в параллельных группах. Участвующие в исследованиях пациенты были старше 18 лет и страдали мягкой либо умеренной эссенциальной артериальной гипертензией (средний уровень ДАД в положении сидя или лежа — 95–120 мм рт. ст.). Во всех исследованиях начальный простой слепой период плацебо составлял 3–5 недель. Период лечения продолжался в течение 8 недель — времени, достаточного для проявления клинической эффективности препарата [22]. При большей продолжительности исследования анализировались лишь данные, полученные не позднее визита на 8-й неделе. Все препараты назначались один раз в сутки, утром.

Измерения остаточного уровня АД выполнялись в положении пациентов сидя или лежа, через 24 ч от последнего приема препарата и после 5-минутного отдыха. Повторные измерения АД проводились одним и тем же врачом, на одной и той же руке, с помощью одного и того же стандартного, калиброванного ртутного сфигмоманометра. На основании трех измерений рассчитывалось среднее значение АД. Эффективность терапии оценивалась по степени снижения остаточного АД (мм рт. ст.) в положении сидя или лежа. Исходные характеристики участников каждого исследования представлены в табл. I.

Олмесартан

Кривая дозозависимости для олмесартана была построена на основании обобщенного анализа данных семи исследований. В целом, 3055 больных получали либо плацебо, либо олмесартана медоксомил (2,5, 5, 10, 20, 40 или 80 мг) в течение 6–52 недель. В анализ вошли данные, полученные через 8 недель от начала терапии у 2511 получавших олмесартан и у 544 получавших плацебо пациентов [23].

Кандесартан

Данные были получены в ходе одного исследования, в которое вошли больные, получавшие либо кандесартана цилексетил (2, 4, 8, 16 или 32 мг; n=365), либо плацебо (n=64) в течение 8 недель [24].

Ирбесартан

Данные были получены из обобщенного анализа восьми исследований сходного дизайна, сравнивавших эффективность различных доз ирбесартана малеата (1–900 мг) и плацебо у 2631 пациента с артериальной гипертензией. Продолжительность исследований составляла 6–12 недель [25]. Нами проанализированы показатели АД, полученные через 8 недель терапии для семи исследований и спустя 6 недель — для одного исследования (вследствие отсутствия измерений через 8 недель) у 1954 принимавших ирбесартан и у 677 получавших плацебо пациентов.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов в плацебо-контролируемых исследованиях

	Кандесартан	Ирбесартан	Лозартан	Олмесартан	Валсартан
Авторы	Reif et al., 1998 [24]	Reeves et al., 1998 [25]	Gradman et al., 1995 [26]	Püchler et al., 2001 [23]	Oparil et al., 1996 [13]
Продолжительность исследования (недели)	8	6-12 ^a	8	6-52 ^b	8
Общее число пациентов	365	2631	493	3055	736
Пациенты, получавшие БРА (n)	301	1954	415	2511	588
Пациенты, получавшие плацебо (n)	64	677	78	544	148
Средний возраст (лет)	55	54	53	55	53.4
Дозы (мг/сут, однократно)	2, 4, 8, 16, 32	1, 5, 10, 25, 37.5, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 600, 900	10, 25, 50, 100, 150	2.5, 5, 10, 20, 40, 80	20, 80, 160, 320
Исходное ДАД (среднее; мм рт. ст.)	100.2	101	103.8	100-120 ^c	101,0
Исходное САД (среднее; мм рт. ст.)	152.8	151	158.4	нет данных	151.4

Примечание: ^a Оценка через 8 недель (7 исследований) либо через 6 недель (1 исследование). ^b Оценка через 8 недель. ^c Критерии включения; нет данных о средних значениях.

Лозартан

Данные были получены в ходе одного 8-недельного исследования, в котором 576 больных с гипертензией рандомизированно получали либо лозартан (10, 25, 50, 100 или 150 мг), либо плацебо, либо эналаприл [26]. Данные 83 больных не были включены в настоящий анализ.

Валсартан

Данные были получены в ходе одного исследования, сравнивавшего валсартан в дозе 20, 80, 160 и 320 мг с плацебо у 736 пациентов [13].

Оценка связи дозы препарата и его антигипертензивной эффективности

Дозы препаратов представлялись в стандартизованном виде, как проценты от РПД, для возможности непосредственного сравнения между отдельными БРА. Полученные в ходе ранее опубликованных исследований величины среднего снижения САД и ДАД от исходного уровня, с учетом плацебо-эффекта, представлены в табл. II. Эти величины учитывались при создании упрощенной модели $E_{\max}$:

$$E_i - P_i = E_{\max} D_i / (ED_{50} + D_i),$$

где E_i и P_i — средние снижения АД от исходного уровня для дозы D_i препарата E и плацебо P , соответственно; $E_{\max}$ — максимальный эффект; ED_{50} — медианная эффективная доза, т. е. доза, вызывающая 50% эффект от максимального. Эта модель соответствует классической сигмоидной кривой дозозависимости (т. н. кривой Хилла) для препарата-антагониста рецепторов. Эта модель была использована Reeves et al. [25]

для определения $E_{\max}$ на основе индивидуальных данных. При этом не было обнаружено существенных отличий от общей модели, которая включает коэффициент наклона, или т. н. параметр Хила. Максимальный эффект $E_{\max}$ экстраполировался из регрессионной модели Lineweaver–Burk: $1 / (E - P)$ против $1/D$, как величина, обратная константе (intercept):

$$1 / (E_i - P_i) = (1 / E_{\max}) + (ED_{50} / E_{\max} D_i),$$

где $ED_{50} (E_{\max} D_i) = 0$, т. е. для наивысшей дозы D . Поскольку в регрессионной модели Lineweaver–Burk максимальный вес имеют минимальные и наименее точные дозы, четыре наименьшие дозы ирбесартана (1, 5, 10 и 25 мг, соответствующие 1/150, 1/30, 1/15 и 1/6 от РПД) были исключены из анализа для обеспечения максимального соответствия модели. Кривые дозозависимости были построены на основании параметров регрессионных моделей Lineweaver–Burk для каждого БРА.

Прямое сравнение олмесартана с другими БРА

В семи ранее опубликованных исследованиях было выполнено прямое сравнение олмесартана с другими антигипертензивными препаратами. В то же время, лишь в трех клинических испытаниях сравнивалась эффективность монотерапии РПД олмесартана (20 мг) и РПД других БРА (табл. 3).

В первом исследовании сравнивалась эффективность лозартана (50-100 мг) и олмесартана (10-20 мг) при 12-недельной терапии с титрацией доз у 316 больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией [27]. Начальные дозы (50 и 10 мг, соответственно)

Таблица 2

Динамика артериального давления через 8 недель терапии в плацебо-контролируемых исследованиях

	Кандесартан	Ирбесартан ^a	Лозартан	Олмесартан	Валсартан
Авторы	Reif et al., 1998 [24]	Reeves et al., 1998 [25]	Gradman et al., 1995 [26]	Püchler et al., 2001 [23]	Oparil et al., 1996 [13]
Δ ДАД (мм рт. ст.), с учетом плацебо-эффекта	2 мг: -4,5 4 мг: -5,8 8 мг: -6,1 16 мг: -5,2 32 мг: -7,6	1 мг: +0,9 5 мг: -0,3 10 мг: -2,2 25 мг: -1 37,5 мг: -3 50 мг: -2,7 75 мг: -4,2 100 мг: -4,1 150 мг: -5,1 200 мг: -4,4 300 мг: -6,1 600 мг: -6,8 900 мг: -5,9	10 мг: -2,3 25 мг: -1,2 50 мг: -4,5 100 мг: -4,3 150 мг: -4,1	2,5 мг: -1,4 5 мг: -4,4 10 мг: -3,8 20 мг: -5,6 40 мг: -4,6 80 мг: -7,7	20 мг: -3,4 80 мг: -5,2 160 мг: -5,3 320 мг: -6,5
Рассчитанные значения E _{max} для остаточного ДАД (мм рт. ст.) в положении сидя	-6,7	-6,5	-3,3	-9,0	-6,3
Δ САД (мм рт. ст.), с учетом плацебо-эффекта	2 мг: -8,6 4 мг: -10,2 8 мг: -9,6 16 мг: -10,4 32 мг: -12,3	1 мг: +2 5 мг: +0,4 10 мг: -2,8 25 мг: -2 37,5 мг: -3,6 50 мг: -3,9 75 мг: -6,6 100 мг: -6,5 150 мг: -8,1 200 мг: -6,3 300 мг: -10,1 600 мг: -11,5 900 мг: -8,4	10 мг: -3,8 25 мг: -4,0 50 мг: -9,2 100 мг: -5,1 150 мг: -6,7	2,5 мг: -4,2 5 мг: -6,6 10 мг: -7,4 20 мг: -9,8 40 мг: -11,4 80 мг: -13,0	20 мг: -5,0 80 мг: -7,3 160 мг: -7,6 320 мг: -9,3
Рассчитанные значения E _{max} для остаточного САД (мм рт. ст.) в положении сидя	-11,3	-11,2	-6,9	-12,4	-8,9

Примечания: Δ – изменение по сравнению с исходным уровнем; рекомендуемые поддерживающие дозы выделены. ^aИспользованы значения, указанные на графиках.

удваивались на 4-й неделе при отсутствии ответа на терапию.

Во втором исследовании сравнивалась антигипертензивная эффективность олмесартана (20 мг), лозартана (50 мг), ирбесартана (150 мг) и валсартана (80 мг) в ходе 8-недельной терапии фиксированными дозами у 588 пациентов с гипертензией [28]. Несмотря на то, что в данном исследовании выполнялось и амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД), основной конечной точкой был уровень АД при его случайном или казуальном (casual) измерении. Казуальные показатели АД были использованы в данном обзоре.

В третьем исследовании сравнивались эффекты 8-недельной терапии олмесартаном (20 мг) и кандесартаном (8 мг) на показатели СМАД у 645 больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией [29]. В настоящий анализ вошли казуальные показате-

ли остаточного уровня АД, измеренного в положении сидя.

Результаты

Связь между дозой препарата и антигипертензивной эффективностью

В целом, в наш обзор вошли данные 7280 пациентов, в том числе 5769 получавших БРА больных и 1511 получавших плацебо лиц. В табл.2 представлены средние величины снижения остаточных САД и ДАД, измеренных в положении сидя, от исходного уровня до уровня через 8 недель терапии. Эти данные были использованы для построения кривых дозозависимости (рис. 1 и 2).

Олмесартан вызывал значимое дозозависимое снижение остаточного ДАД, и все изучаемые дозы (от 2,5 до 80 мг) были достоверно более эффективными, чем плацебо ($p < 0,001$) [23]. При сравнении РПД отде-

Таблица 3

Динамика артериального давления в исследованиях, сравнивавших олмесартан и другие БРА

Препараты	Олмесартан в сравнении с лозартаном	Олмесартан в сравнении с лозартаном, валсартаном и ирбесартаном	Олмесартан в сравнении с кандесартаном
Авторы	Stumpe et al., 2002 [27]	Opafil et al., 2001 [28]	Brunner et al., 2003 [29]
Дозы (мг/сут, однократно)	Олмесартан 10-20 Лозартан 50-100	Олмесартан 20 Лозартан 50 Валсартан 80 Ирбесартан 150	Олмесартан 20 Кандесартан 8
Общее число пациентов	316	588	645
Число пациентов в каждой группе	Олмесартан: 160 Лозартан: 156	Олмесартан: 147 Лозартан: 150 Валсартан: 145 Ирбесартан: 146	Олмесартан: 312 Кандесартан: 323
Начальный период плацебо (недели)	3	4	2
Период активного лечения (недели)	12	8	8
ДАД согласно критериям гипертензии	95-114	100-115	100-120, САД >150
Среднее исходное ДАД (мм рт. ст.)	101,6	104	104,6±3,7
Δ ДАД, по сравнению с исходным уровнем (мм рт. ст.)	Олмесартан: -10,6±0,5 Лозартан: -8,5±0,6*	Олмесартан: -11,5 Лозартан: -8,2* Валсартан: -7,9* Ирбесартан: -9,9*	Олмесартан: -15,8±8,9 Кандесартан: -15,1±7,9
Среднее исходное САД (мм рт. ст.)	159,4	156,3	162,5±9,3
Δ САД, по сравнению с исходным уровнем (мм рт. ст.)	Олмесартан: -14,9±1,0 Лозартан: -11,6±1,0*	Олмесартан: -11,3 Лозартан: -9,5 Валсартан: -8,4 Ирбесартан: -11,0	Олмесартан: -21,2±13,0 Кандесартан: -21,1±11,7

Примечания: Δ — изменение по сравнению с исходным уровнем; * $p < 0,05$ по сравнению с олмесартаном.

льных БРА, снижение ДАД для олмесартана в дозе 20 мг (-5,6 мм рт. ст.) было более выраженным, чем для ирбесартана (150 мг), лозартана (50 мг) или валсартана (80 мг), и было сопоставимо с таковым для кандесартана в РПД 8 мг (-6,1 мм рт. ст.).

Эти результаты согласуются с данными, полученными для САД. В частности, олмесартан в РПД 20 мг вызывал большее снижение САД, чем РПД других изучаемых БРА [23]. Кривые дозозависимости для каждого отдельного препарата продемонстрировали более выраженную эффективность олмесартана (более высокий уровень плато для максимального снижения ДАД и САД). Единственным исключением был кандесартан, вызывавший сопоставимое снижение САД.

Степень максимального снижения АД могла быть достоверно оценена для всех изучаемых препаратов, за исключением лозартана. Таким образом, данные для четырех БРА (олмесартана, кандесартана, ирбесартана и валсартана) были включены в модель $E_{\max}$, с коэффициентами корреляции 0,77-0,93 для ДАД и 0,84-0,99 для САД (соответствующие коэффициенты детерминации — 60-97% и 70-98%). Это подтверждает валидность и надежность модели, использованной для построения кривых дозозависимости. Распределение данных, полученных для лозартана, было недостаточно типичным для включения в модель

(коэффициенты корреляции для САД и ДАД 0,39 и 0,72, соответственно; коэффициенты детерминации 15% и 52%, соответственно), и интерпретация рассчитанных величин $E_{\max}$ не представлялась возможной. Показатели $E_{\max}$ в отношении снижения ДАД и САД составляли, соответственно, — 9,0/-12,4 мм рт. ст. для олмесартана, — 6,7/-11,3 мм рт. ст. — для кандесартана, — 6,5/-11,2 мм рт. ст. для ирбесартана и — 6,3/-8,9 мм рт. ст. — для валсартана.

Исследования, в которых олмесартан сравнивали с другими БРА

Динамика уровней ДАД и САД, при сравнении исходных и наблюдаемых по окончании исследования значений, не была сопоставимой для всех изучаемых БРА (табл.3, рис. 3 и 4).

В первом исследовании [27], сравнивавшем лозартан в дозе 50-100 мг и олмесартан в дозе 50-100 мг, снижение ДАД было достоверно более выражено ($p < 0,05$) в группе олмесартана (-10,6 мм рт. ст. по сравнению с -8,5 мм рт. ст. в группе лозартана). Кроме того, снижение САД было более заметным на фоне приема олмесартана (-14,9 мм рт. ст.), по сравнению с терапией лозартаном (-11,6 мм рт. ст.) на 12-й неделе ($p \leq 0,05$). Средние различия между группами лечения составляли -3,3 и -2,1 мм рт. ст. для САД и ДАД, соответственно. Среди принимавших олмесартан

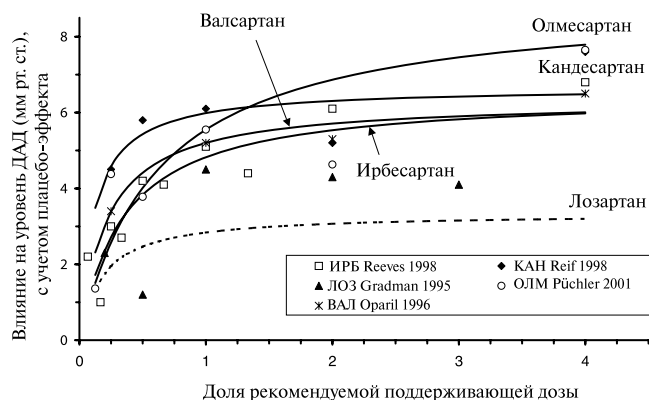


Рис. 1. Кривые дозозависимости для диастолического артериального давления, с учетом плацебо-эффекта.

больных было меньше лиц, нуждавшихся в постепенном увеличении дозы препарата (42%), нежели среди получавших лозартан пациентов (63%).

Более выраженная антигипертензивная эффективность олмесартана также была отмечена в клиническом испытании, сравнивавшем олмесартан с ирбесартаном, лозартаном и валсартаном [28]. Через 8 недель терапии снижение ДАД, измеренного в положении сидя, составляло -11,5 мм рт. ст. для олмесартана, против -8,2 мм рт. ст. для лозартана, -7,9 мм рт. ст. для валсартана и -9,9 мм рт. ст. для ирбесартана. Среднее снижение ДАД, по сравнению с исходным уровнем, было достоверно больше для олмесартана в дозе 20 мг, чем для поддерживающих доз лозартана (50 мг; -3,3 мм рт. ст.; $p < 0,0005$), валсартана (80 мг; -3,6 мм рт. ст.; $p < 0,0005$) и ирбесартана (150 мг; -1,6 мм рт. ст.; $p < 0,05$). Снижение среднего уровня САД было более выраженным у больных, принимавших олмесартан, по сравнению с получавшими лозартан и ирбесартан, хотя эти различия и не достигали статистической значимости [27].

Дополнительный анализ данных с использованием результатов СМАД [30] продемонстрировал более выраженное снижение средних уровней АД для олмесартана, по сравнению с валсартаном, для всех временных интервалов (24 ч, дневное и ночное время, последние 2 и 4 ч мониторингования). Для ряда временных интервалов были отмечены статистически достоверные различия между олмесартаном и лозартаном в пользу первого. Достоверно большее снижение САД для олмесартана, по сравнению с ирбесартаном, было зарегистрировано для последних 4 ч СМАД. Олмесартан также обеспечивал больший антигипертензивный эффект в утренние часы [30].

В третьем сравнительном исследовании олмесартан в дозе 20 мг более эффективно снижал ДАД, чем канделсартан в дозе 8 мг, через 8 недель терапии (-15,8 против -5,1 мм рт. ст., соответственно). Следует отметить, что различия между препаратами были статистически значимыми для основных параметров СМАД — дневного ДАД (-1,55 мм рт. ст.) и суточного ДАД, а также суточного САД [29].

Обсуждение

Результаты данного обзора плацебо-контролируемых исследований дозозависимости для рекомендуемых доз различных БРА демонстрируют, что антигипертензивная эффективность олмесартана, определяемая как максимальное снижение АД на уровне плато кривой дозозависимости, превышает таковую для лозартана, ирбесартана, валсартана и канделсартана. Анализ результатов исследований, непосредственно сравнивавших рекомендуемые дозы олмесартана и остальных БРА, также подтверждает наличие более выраженного антигипертензивного эффекта у олмесартана.

Плацебо-контролируемые исследования дозозависимости

Анализ кривых, отражающих связь дозы препарата и его антигипертензивной эффективности, подтвердил, что однократный прием РПД каждого изучаемого БРА (олмесартан 20 мг, канделсартан 8 мг, ирбесартан 150 мг, лозартан 50 мг и валсартан 80 мг) практически полностью обеспечивает максимальный антигипертензивный эффект.

Модель $E_{\max}$, использованная нами для расчета максимального снижения АД, была применима ко всем БРА, за исключением лозартана. Коэффициенты корреляции были очень высокими, от 0,77 до 0,99, что убедительно подтверждает внутреннюю валидность модели. Следует отметить, что при использовании упрощенной регрессионной модели Lineweaver–Burk, показатели, рассчитанные для ирбесартана ($E_{\max}$ -6,5 и -11,2 мм рт. ст. для ДАД и САД соответственно), были весьма близки к результатам, ранее полученным Reeves et al. [25] (-6,6 и -11,3 мм рт. ст. соответственно). В последнем исследовании для полной модели использовались индивидуальные данные с добавлением к числителю величины α — коэффициента наклона Хилла. Это подтверждает внешнюю валидность полученных нами результатов.

Преимущества олмесартана в отношении рассчитанной величины $E_{\max}$ согласуются с его более выраженным антигипертензивным эффектом при сравнении рекомендуемых доз этого препарата и других БРА. Данные сравнения между представителями класса БРА носили непрямой характер, поскольку основывались на анализе отдельных опубликованных исследований. Таким образом, полученные результаты должны интерпретироваться с осторожностью, в рамках специфического контекста, описанного в данной статье. В то же время, наш анализ ограничивался исследованиями, сопоставимыми по дизайну, продолжительности и характеристикам включенных пациентов, и все результаты были скорректированы с учетом плацебо-эффекта.

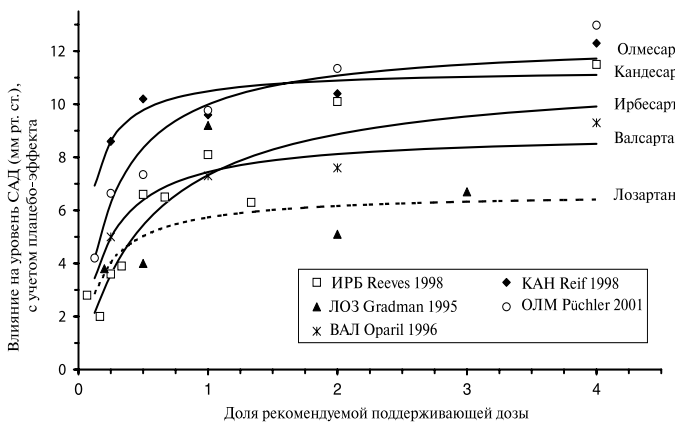


Рис. 2. Кривые дозозависимости для систолического артериального давления с учетом плацебо-эффекта.

Исследования, напрямую сравнивавшие отдельные БРА

Наш основной результат, заключающийся в более выраженной эффективности олмесартана в плацебо-контролируемых исследованиях дозозависимости, также поддерживается данными исследований, напрямую сравнивавших олмесартан с другими БРА. В частности, олмесартан дополнительно снижал АД на 0,7–3,6 мм рт. ст. по сравнению с препаратами сравнения.

Фармакологические различия между отдельными БРА

В основе различий максимального антигипертензивного эффекта между отдельными БРА, используемыми в клинической практике, могут лежать несколько причин. Эти препараты обладают общим механизмом действия, а именно — антагонизмом по отношению к рецепторам ангиотензина II 1 типа. В то же время, они существенно отличаются между собой по способности связывания с ангиотензиновыми рецепторами, которая максимальна для олмесартана и кандесартана [31]. Кроме того, кандесартан и ирбесартан являются неконкурентными антагонистами рецепторов, в то время как лозартан и валсартан проявляют свойства конкурентных антагонистов. Отдельные БРА также отличаются по своим фармакокинетическим особенностям, в частности, по биодоступности при пероральном приеме, скорости абсорбции, характеру метаболизма, путям и скорости элиминации [31–33]. На основании величин периода полувыведения, лозартан и валсартан могут считаться короткодействующими веществами, в то время как кандесартана цилексетил, ирбесартан и олмесартан обладают более продолжительным действием.

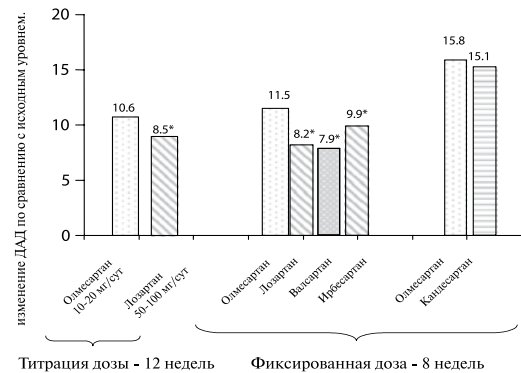


Рис. 3. Динамика казуального диастолического артериального давления, по сравнению с исходным уровнем, в сравнительных исследованиях.

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с олмесартаном.

Клиническое значение антигипертензивной терапии

Более выраженная антигипертензивная эффективность может иметь важное клиническое значение, поскольку даже относительно небольшое снижение АД ассоциируется с существенным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений. Крупные клинические испытания не только показали важность своевременного и эффективного контроля АД [34], но и продемонстрировали существенное влияние снижения давления, даже на несколько мм рт. ст., на уменьшение сердечно-сосудистого риска. Данные двух мета-анализов [1, 3] убедительно показали, что зависимость между уровнем АД и смертностью от мозгового инсульта и инфаркта миокарда имеет линейный характер и сохраняется даже для относительно низкого АД [35]. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) частота новых случаев инфаркта миокарда была на 28% ниже в группе лечения с целевым уровнем АД ≤ 80 мм рт. ст., чем в группе с целевым уровнем АД ≤ 90 мм рт. ст., несмотря на то, что средние различия цифр давления для этих групп составляли лишь 4,1 мм рт. ст. [10]. Среднее снижение ДАД на 5 мм рт. ст. ассоциируется со снижением частоты коронарной болезни сердца как минимум на 21%, и частоты мозгового инсульта — на 34% [2]. Снижение ДАД в среднем на 7,5 мм рт. ст. позволяет уменьшить риск коронарной болезни сердца на 21% и инсульта — на 46%. Как подчеркивает Экспертный комитет Blood Pressure Lowering Treatment Trialists, дополнительное снижение уровней САД и ДАД на 2 и 1 мм рт. ст., соответственно, на фоне приема БРА по сравнению с терапией другими антигипертензивными препаратами, ассоциируется с достоверным снижением относительного риска инсульта, коронарной болезни сердца, сердечной недостаточности, основных сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой и общей смертности [1].

Таким образом, даже небольшое снижение уровня ДАД имеет важное клиническое значение. Снижение

ДАД в среднем на 2 мм рт. ст. может привести к уменьшению распространенности артериальной гипертензии на 17%, а также к снижению риска коронарной болезни сердца на 6% и риска инсульта и транзиторной ишемической атаки – на 15% [36]. Одним из основных результатов исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) была эффективность относительно быстрого снижения АД на 1,5-2 мм рт. ст. в отношении уменьшения сердечно-сосудистого риска [34].

В исследовании SHEP снижение уровня САД в среднем на 3 мм рт. ст. ассоциировалось с уменьшением частоты сердечной недостаточности на 10-20% [37]. В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) степень снижения АД была сопоставимой в группах лозартана и контроля [5]. Тем не менее, по окончании исследования снижение среднего САД в положении сидя было на 1 мм рт. ст. больше в группе лозартана. Это ассоциировалось с достоверным снижением относительного риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая заболеваемость, инсульт, инфаркт миокарда) на 13% [5,6]. Кроме того, дополнительный анализ данных, полученных у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета, показал, что среднее различие в уровнях САД по окончании исследования (2 мм рт. ст.) было связано с выраженными различиями в снижении сердечно-сосудистого риска. Исследование ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) продемонстрировало, что дополнительное снижение САД на 2,7 мм рт. ст. в одной из двух групп антигипертензивной терапии сочеталось с более эффективным снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений [38].

Заключение

Таким образом, в данном обзоре сходных по дизайну, плацебо-контролируемых исследований дозозависимости отдельных БРА были проде-

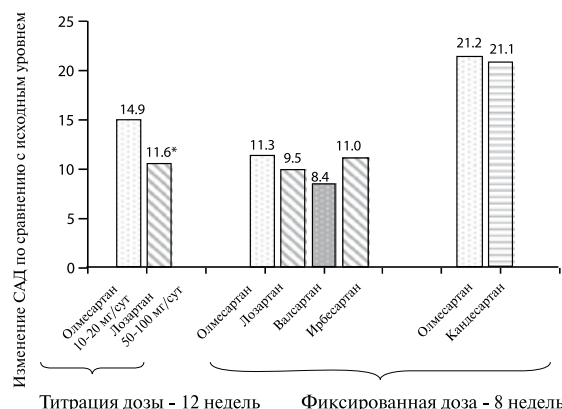


Рис. 4. Динамика казуального систолического артериального давления, по сравнению с исходным уровнем, в сравнительных исследованиях.

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с олмесартаном.

монстрированы клинически значимые внутригрупповые различия максимальной эффективности и эффективности рекомендуемых доз препаратов. Среди изученных БРА, олмесартан снижал уровни ДАД и САД в большей степени, чем остальные препараты. Эти данные согласуются с результатами опубликованных исследований, напрямую сравнивавших БРА между собой и показавших, что антигипертензивная эффективность рекомендуемых доз олмесартана выше, чем для лозартана, валсартана, ирбесартана и кандесартана.

Существующие различия эффективности отдельных антигипертензивных препаратов имеют существенное клиническое значение, вследствие важности оптимального контроля АД. Для целого ряда антигипертензивных средств оценка дозозависимости в плацебо-контролируемых испытаниях II фазы является проблематичной. В то же время, результаты тщательно спланированных и выполненных исследований могут иметь решающее значение для определения оптимальных доз и максимальной эффективности отдельных антигипертензивных препаратов.

Литература

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Lancet* (2003) 362 1527–1535.
2. Mac Mahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease; part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias // *Lancet* (1990) 335 765–774.
3. Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003 // *J. Hypertens.* (2003) 2 1055–1076.
4. Egger M., Smith G.D. Meta-analysis bias in location and selection of studies // *BMJ* (1998) 316 61–66.
5. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. 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.
6. Brunner H.R., Gavras H. Angiotensin blockade for hypertension: a promise fulfilled. *Lancet* (2002) 359 990–992.
7. Belz G.G. Angiotensin II dose-effect curves and Schild regression plots for characterization of different angiotensin II AT1 receptor antagonists in clinical pharmacology // *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2003) 56 3–10.
8. Mancia G. Clinical differences among angiotensin II receptor antagonists // *Blood Press.* (2001) 2(Suppl.) 19–24.
9. Meredith P.A. Clinical comparative trials of angiotensin II type 1 (AT1)-receptor blockers // *Blood Press.* (2001) 3(Suppl.) 11–17.
10. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial // *Lancet* (1998) 351 1755–1762.
11. Elmfeldt D., Olofsson B., Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT1-receptor blockers.

- Differences in potency and efficacy // *Blood Press.* (2002) 11 293–301.
12. Gradman A.H. AT (1)-receptor blockers: differences that matter // *J. Hum. Hypertens.* (2002) 16(Suppl. 3) S9–S16.
 13. Oparil S., Dyke S., Harris F. et al. The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of patients with essential hypertension // *Clin. Ther.* (1996) 18 797–810.
 14. Burnier M., Brunner H.R. Angiotensin II receptor antagonists // *Lancet* (2000) 355 637–645.
 15. Hansson L. The relationship between dose and antihypertensive effect for different AT1-receptor blockers // *Blood Press.* (2001) 10(Suppl. 3) 33–39.
 16. Hobbs F.D.R., Irwin P., Rubner J. Evidence-based treatment of hypertension: what's the role of angiotensin II receptor blockers? // *Br. J. Cardiol.* (2005) 12 65–70.
 17. Brouil J.A., Burke J.M. Olmesartan medoxomil: an angiotensin II-receptor blocker. *Clin. Ther.* (2003) 25 1041–1055.
 18. Whittaker A. A review of olmesartan medoxomil: a new angiotensin II receptor blocker // *Br. J. Cardiol.* (2005) 12 125–129.
 19. Nies A.S. Principles of therapeutics, in: Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 10th edn., McGraw-Hill Press, New York, 2001, pp. 45–66.
 20. European Medicines Agency – Committee for Medicinal Products for Human Use. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension, 2004. EMEA. CPMP/EWP/238/95 Rev. 2. London, 23 June.
 21. Brunner H.R., Menard J., Waeber B. et al. Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations // *J. Hypertens.* (1990) 8 3–11.
 22. Oates J.A., Brown N. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension, in: Hardman J.G., Limbird L.E. (Eds), Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 10th edn., McGraw-Hill Press, New York, 2001.
 23. Püchler K., Laies P., Stumpe K.O. Blood pressure response, but no adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist // *J. Hypertens.* (2001) 19(Suppl. 1) S41–S48.
 24. Reif M., White W.B., Fagan T.C. et al. Effects of candesartan cilexetil in patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* (1998) 82 961–965.
 25. Reeves R.A., Lin C.S., Kassler-Taub K., Pouleur H. Dose-related efficacy of irbesartan for hypertension. An integrated analysis // *Hypertension* (1998) 31 1311–1316.
 26. Gradman A.H., Arcuri K.E., Goldberg A.I. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension // *Hypertension* (1995) 25 1345–1350.
 27. Stumpe K.O., Ludwig M. Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs // *J. Hum. Hypertens.* (2002) 16(Suppl. 2) S24–S28.
 28. Oparil S., Williams D., Chrysant S., Marbury T., Neutel J. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension // *J. Clin. Hypertens.* (2001) 3 283–291, 318.
 29. Brunner H.R., Stumpe K.O., Januszewicz A. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension // *Clin. Drug Invest.* (2003) 23 419–430.
 30. Smith D., Dubiel R., Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan and irbesartan // *Am. J. Cardiovasc. Drugs* (2005) 5 41–50.
 31. Norwood D., Branch E., Smith B., Honeywell M. Olmesartan medoxomil for hypertension: a clinical review // *Drug Forecast.* (2002) 27 611–618.
 32. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers // *Am. J. Hypertens.* (2000) 13 (Suppl 1) 18S–24S.
 33. Stumpe K.O. Olmesartan compared with other angiotensin II receptor antagonists: head-to-head trials // *Clin. Ther.* (2004) 26(Suppl. A) A33–A37.
 34. Julius S., Kjeldsen S., Weber M. et al. for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial // *Lancet* (2004) 363 2022–2031.
 35. Whelton P.K. Epidemiology and the prevention of hypertension // *J. Clin. Hypertens.* (2004) 6 636–642.
 36. Cook N.R., Cohen J., Hebert P.R., Taylor J.O., Hennekens C.H. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention // *Arch. Intern. Med.* (1995) 155 701–709.
 37. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension; final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA* (1991) 264 3255–3264.
 38. Poulter N.R., Wedel H., Dahlöf B. et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) // *Lancet* (2005) 366 907–913.

Abstract

The aim of the present work was to review published studies, investigating the dose-related efficacy on blood pressure (BP) of olmesartan and of other commercially available angiotensin II type I receptor blockers (ARBs). Patient population comprised mild to moderate hypertensive adult patients. We selected studies with comparable design and dose ranges. Dose-effect relationship plots were fitted for diastolic (DBP) and systolic (SBP) BP to the simplified Emax model. We also examined controlled studies of olmesartan vs. other individual ARBs. Our overview was based on 7280 patients, of whom 5769 received an ARB, and 1511 received placebo. Except for losartan, the data fitted correctly to the Emax model, with correlation coefficients ranging from 0.77 to 0.99. BP-lowering efficacy defined as Emax was superior with olmesartan, (DBP/SBP, mmHg: -9,0/-12,4) when compared with candesartan (-6,7/-11,3), irbesartan (-6,5/-11,2), and valsartan (-6,3/-8,9). Head-to-head comparisons of olmesartan to each of the other ARBs used at per-label “recommended doses” support the finding of a greater BP-lowering effect of olmesartan. This overview suggests that clinically relevant differences in maximal efficacy, as well as in efficacy of per-label recommended doses can be evidenced among individual ARBs. Olmesartan efficacy was consistently at the highest end of the range of efficacy of ARBs studied.

Keywords: Angiotensin II receptor blockers, antihypertensive treatment, dose-response, hypertension.

Поступила 06/07-2010