

ВОЗМОЖНОСТИ ОЛМЕСАРТАНА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Т. Морозова, доктор медицинских наук, профессор,
Т. Андрущишина, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
E-mail: temorozova@gmail.com

Обсуждается проблема выбора рациональной фармакотерапии при артериальной гипертензии. Рассматриваются возможности блокаторов рецепторов ангиотензина II в снижении сердечно-сосудистого риска и органопротекции. Приводится обзор публикаций, посвященных олмесартану, доказавшему свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях по сравнению как с плацебо, так и с препаратами других классов. Антигипертензивная эффективность олмесартана сочетается с дополнительными органопротективными свойствами, в частности, нефропротективными, что расширяет возможности его клинического применения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фармакотерапия, блокаторы рецепторов ангиотензина II, олмесартан, органопротекция, антигипертензивная эффективность.

В современных рекомендациях Российского медицинского общества артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (РМОАГ/ВНОК) по лечению больных артериальной гипертензией (АГ) одну из ведущих позиций занимают блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), которые активно используются в клинической практике с конца прошлого столетия [1]. Первым представителем этого класса антигипертензивных лекарственных средств (ЛС), которые называют еще сартанами, эффективным при приеме внутрь, был лозартан (активный метаболит — EXP3174) [8]. В настоящее время 7 препаратов этой группы широко используются в практике и имеют большую доказательную базу (табл. 1).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРА

Действие БРА основано на торможении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на уровне специфических рецепторов ангиотензина II (АII). Наиболее изучены на сегодня функции трех типов рецепторов АII, каждый из которых регулирует в клетках разнонаправленные процессы. Так, через AT_1 -рецепторы, расположенные в сосудах, сердце, почках и коре надпочечников, реализуются негативные эффекты АII, такие, как вазоконстрикция, пролиферация клеток, увеличение выработки альдостерона и катехоламинов, задержка натрия и воды, увеличение синтеза эндотелина I. Стимуляция AT_2 -рецепторов ведет, наоборот, к вазодилатации, антипролиферации клеток, увеличению выработки оксида азота и натрийурезу. С воздействием на AT_4 -рецепторы связывают ингибирование активатора плазминогена I.

Все представители БРА при общем механизме действия по сути своей весьма неоднородны. Они различаются по сте-

пени связывания с рецептором на конкурентные и неконкурентные. Так, ирбесартан, кандесартан и активный метаболит лозартана (EXP3174) действуют как неконкурентные антагонисты, а эпросартан, олмесартан и валсартан являются конкурентными антагонистами AT_1 -рецепторов. Самую высокую аффинность к AT_1 -рецепторам имеют валсартан (20 000), кандесартан и олмесартан (12 500), по сравнению, например, с лозартаном (1000) [11, 13].

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БРА

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрировано 7 представителей класса сартанов.

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что БРА обладают сравнимо одинаковой антигипертензивной эффективностью, которая колеблется в пределах 56–70% при монотерапии и возрастает до 80–85% при их комбинации с другими антигипертензивными препаратами, чаще — с диуретиками (гидрохлортиазид, индапамид) [3, 7, 9, 12]. Наиболее выражен антигипертензивный эффект у олмесартана [4, 6]. Тиазидные диуретики не только усиливают, но и продлевают антигипертензивное действие. Потенцируют антигипертензивный эффект БРА также антагонисты кальция, в частности, амлодипин. К настоящему времени в арсенале врача есть препараты с фиксированной комбинацией данных эффективных сочетаний: БРА + диуретик, БРА + антагонист кальция, которые относят к числу рациональных.

Отличительные особенности БРА — хорошая переносимость и низкая частота развития такого нежелательного явления, как сухой кашель.

В последние годы стали широко доступны результаты крупных многоцентровых клинических исследований, посвященных изучению различных аспектов кардио-, нефро- и ангиопротекции антигипертензивных ЛС, позволяющих определить место БРА среди других классов. В частности, доказаны дополнительные преимущества БРА у больных АГ, заключающиеся в уменьшении гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), улучшении диастолической функции, уменьшении желудочковых аритмий, снижении микроальбуминурии (МАУ).

БРА — класс препаратов, обладающий высоким потенциалом и в отношении прогноза, и в отношении защиты

Таблица 1
БРА, зарегистрированные в РФ

Международное непатентованное наименование	Торговое название	Дозировка, мг
Валсартан	Диован® Вальсакор	40; 80; 160; 320
Ирбесартан	Апровель®	150; 300
Кандесартан	Атаканд®	8; 16; 32
Лозартан	Козаар® Лориста Лозап Презартан	12,5; 25; 50; 100
Олмесартан	Кардосал®	10; 20; 40
Телмисартан	Микардис®	40; 80
Эпросартан	Теветен® Навитен	400; 600

органов-мишеней. Эти эффекты изучены в долгосрочных исследованиях у больных различными сердечно-сосудистыми заболеваниями: у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью – ХСН (ELITE) [12], (CHARM) [7], у больных АГ в сочетании с сахарным диабетом – СД (RENAAL) [3], на фоне высокого сердечно-сосудистого риска (VALUE) [9] и т.д. Все это позволило значительно расширить показания к предпочтительному применению БРА [1]. В частности, к ним относятся:

- АГ:
 - с признаками гипертрофии миокарда ЛЖ;
 - в сочетании с ХСН или бессимптомной дисфункцией ЛЖ;
 - в сочетании с МАУ (диабетического и недиабетического генеза);
 - с признаками нарушения функции почек (снижение клиренса креатинина до уровня 60 мл/мин);

- у больных с постинфарктным кардиосклерозом;
- у больных с пароксизмами мерцательной аритмии;
- у больных с метаболическим синдромом;
- у больных СД;
- АГ или ХСН у больных с непереносимостью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (кашель).

Далее мы более подробно остановимся на одном из антигипертензивных препаратов данного класса – олмесартане медоксомиле, который представлен на отечественном фармацевтическом рынке препаратом Кардосал® (Берлин-Хеми/Менарини). Олмесартан выпускается в таблетках по 10, 20 и 40 мг, что позволяет индивидуально подбирать дозы.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОЛМЕСАРТАНА

Олмесартан медоксомил представляет собой пролекарство, которое в процессе всасывания в желудочно-кишечном

Таблица 2

Клинические исследования олмесартана

Тип исследования	Препарат сравнения	Длительность	Заболевание	Вывод
Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое [13]	CS-866 (n=16)	4 нед	АГ I–II стадии	Антигипертензивная эффективность, высокий профиль безопасности, максимальный эффект в дозе 10–20 мг/сут
Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое [16]	Олмесартан (n=165) Атенолол (n=161)	12 нед	АГ I–II стадии	Снижение систолического АД (САД) было больше у получавших олмесартан (20,7 мм рт. ст.), чем у получавших атенолол (17,2 мм рт. ст.); степень снижения диастолического АД (ДАД) в группе олмесартана и атенолола не различалась (14 и 14,3 мм рт. ст. соответственно)
Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое [5]	Олмесартан (n=188) Амлодипин (n=186)	8 нед	АГ I–II стадии	Антигипертензивная эффективность олмесартана не уступает эффективности амлодипина; снижение АД составило 13,0/8,2 мм рт. ст. в группе олмесартана и 12,9/7,4 мм рт. ст. в группе амлодипина; частота побочных эффектов (отеков) была выше при приеме амлодипина
Многоцентровое рандомизированное двойное слепое [6]	Олмесартан (n=147) Лозартан (n=150) Валсартан (n=145) Ирбесартан (n=146)	8 нед	АГ I–II стадии	Снижение среднего ДАД было более выраженным у пациентов, получавших олмесартан (11,5 мм рт. ст.), чем у больных, получавших лозартан (8,2 мм рт. ст.), валсартан (7,9 мм рт. ст.), ирбесартан (9,9 мм рт. ст.), но различия не достигли статистической значимости
Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое [4]	Олмесартан (n=312) Кандесартан (n=323)	8 нед	АГ I–II стадии	Оба препарата привели к абсолютному снижению как САД, так и ДАД к концу лечения; более выраженным это снижение было в группе пациентов, получавших олмесартан; доля пациентов, достигших целевого АД при приеме олмесартана и кандесартана, в соответствии с JSH составила 37,5 и 26,6% (p=0,003), с ESH/ESC – 25,6 и 14,9% (p<0,001) соответственно; снижение АД в последние 4 ч мониторинга было более выраженным у пациентов, получавших олмесартан; снижение, оцененное по рекомендациям JSH или ESH/ESC – 39,1 и 33,3% соответственно; на фоне кандесартана – 31,6 и 22,9% (p<0,001) соответственно
Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое ANTIPAF [10]	Олмесартан (n=452)	12 нед	ФП, пароксизмальная форма	Значимых различий в частоте возникновения пароксизмов ФП между группами, получающими олмесартан и плацебо, не выявлено; качество жизни, интервал до возникновения повторного пароксизма, его продолжительность и частота госпитализаций в группах были схожими, однако пациентам, получающим олмесартан, аמידарон был назначен позже, чем в группе плацебо
Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое параллельное ROADMAP [14]	Олмесартан (n=4447)	12 мес	СД2	Целевые цифры АД достигались у 80% больных в группе олмесартана и у 71% – в группе плацебо; развитие МАУ зарегистрировано у 8,2% больных в группе олмесартана и у 9,8% – в группе плацебо (коэффициент риска в отношении вероятности развития МАУ составил 0,77; p=0,01)

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий; СД2 – СД типа 2.

тракте превращается в фармакологически активный метаболит — олесартан. Биодоступность олесартана — 25,6%, максимальная его концентрация в плазме крови достигается через 2 ч после перорального приема. Наблюдается линейная зависимость концентрации олесартана в крови от принятой дозы в диапазоне до 80 мг. Олесартан на 99% связывается с белками плазмы, однако значимого взаимодействия с другими препаратами, также имеющими высокую связь с белком (например, с варфарином), не отмечено. Не выявлено также клинически значимых взаимодействий с препаратами, влияющими на систему цитохрома P450 [18].

Экскретируется олесартан в неизменном виде через почки (40%) и печень (60%). При нарушениях функции почек возможно нарастание концентрации олесартана медоксомила пропорционально степени нарушения. Такая же зависимость наблюдается и при печеночной недостаточности, что в обоих случаях требует осторожности при применении препарата и тщательного контроля биохимических показателей. При клиренсе креатинина <20 мл/мин применение олесартана противопоказано [17].

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОЛЕСАРТАНА

За 10 лет, прошедшие с момента появления олесартана в широкой клинической практике, накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о его высокой антигипертензивной эффективности и благоприятном профиле безопасности. Результаты некоторых исследований отражены в табл. 2. Важно, что эффективность олесартана доказана не только в плацебоконтролируемых исследованиях, но и в сравнении с другими антигипертензивными ЛС [2, 4–6, 10, 14].

Так, опубликованы результаты исследования, в котором сравнивалась антигипертензивная эффективность олесартана и кандесартана по данным суточного мониторирования АД; 312 пациентов получали 20 мг олесартана медоксомила и 323 — 8 мг другого БРА — кандесартана цилексетила [4]. По дизайну это было многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование с активным контролем. Исследование показало более высокую антигипертензивную эффективность олесартана, чем кандесартана: у большего числа пациентов были достигнуты целевое АД по европейским и японским рекомендациям по лечению АГ и снижение АД в ранние утренние часы, угрожаемые по сердечно-сосудистым инцидентам. Доля пациентов, достигших целевых значений АД при приеме олесартана, была на 70% больше, чем таковая при приеме кандесартана.

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании эффекты олесартана сравнивали с эффектами других препаратов того же класса — лозартана, валсартана и ирбесартана [6]. Частота достижения целевых значений АД (<140/90 мм рт. ст.) была самой высокой в группе олесартана — 52,9%; в группе лозартана она составляла 40,3%, валсартана — 35,4%, ирбесартана — 47%. На фоне приема олесартана отмечено и более значимое снижение АД (11,5 мм рт. ст.) по сравнению с таковым у больных, получавших лозартан (8,2 мм рт. ст.), валсартан (7,9 мм рт. ст.), ирбесартан (9,9 мм рт. ст.).

Помимо антигипертензивной эффективности олесартана, которая, как было отмечено ранее, доказана в большом количестве клинических исследований, изучаются и другие его потенциально благоприятные свойства — возможности органопroteкции. В проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом многоцентровом

Кардосал®

Олесартана медоксомила



**Прерывает цепь
кардиоренальных
изменений
при гипертонии**



Наиболее выраженный антигипертензивный эффект среди препаратов класса БРА^{1–6}

Доказанная эффективность на всех этапах кардио-рениального континуума^{7–14}

Однократный суточный прием и разнообразие форм выпуска: таблетки по 10 мг, 20 мг и 40 мг

1. Zannad F, Fay R.; *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21 (2): 181–190
2. Stumpe K. O., Ludwig M.; *J Human Hypertens* 2002; 16: S24–S28
3. Oparil S. et al.; *J Clin Hypertens* 2001; 3: 283–291
4. Brunner H. R. et al.; *Clin Drug Invest* 2003; 23: 419–430
5. Giles T. D. et al.; *J Clin Hypertens* 2007; 9: 187–195
6. Smith D. et al.; *Am J Cardiovasc Drug* 2005; 5: 41–50
7. Dzau V. et al.; *Circulation*. 2006; 114: 2850–2870

8. Dzau V. et al.; *Circulation*. 2006; 114: 2871–2891
9. Zannad F., Fay R.; *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21 (2): 181–190
10. Filser D. et al.; *Circulation* 2004 2004; 110: 1103–07
11. Smith D. et al.; *J Am Soc Hypertens* 2008; 2: 165–172
12. Haller H. et al.; *J Hypertens* 2006; 24: 403–408
13. Stumpe K. O. et al.; *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007; 1: 97–106
14. Imai E. et al.; *Hypertens Res* 2006; 29: 703–709



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

по лицензии Daiichi Sankyo Europe GmbH

исследовании ANTIPIAF изучалось влияние ольмесартана медоксомила в сравнении с плацебо у пациентов с пароксизмальной ФП без органических заболеваний сердца. За первичную конечную точку принимали процент дней с документированными эпизодами пароксизмальной ФП. Период наблюдения составил 12 мес. 430 пациентов с документированной пароксизмальной ФП без органических заболеваний сердца были рандомизированы в группы плацебо или 40 мг ольмесартана 1 раз в сутки. Сопутствующая терапия другими БРА, ИАПФ и антиаритмическими препаратами исключалась. У пациентов ежедневно регистрировали ЭКГ вне зависимости от симптомов. Согласно результатам исследования, прием ольмесартана позволил достоверно значимо продлить время до назначения антиаритмика (амиодарона) по сравнению с группой плацебо ($p=0,0365$) [10].

Особого внимания заслуживают результаты крупномасштабного долгосрочного многоцентрового исследования эффективности ольмесартана в предупреждении развития МАУ (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention – ROADMAP), длительностью с 2003 по 2009 г., в которое были включены 4447 пациентов с СД 2 и факторами риска, в том числе с АГ [14]. Срок наблюдения составил в среднем 3,2 года. Первичной конечной точкой было первое появление МАУ. Целевые цифры АД достигались у 80% больных в группе ольмесартана и у 71% – в группе плацебо. Развитие МАУ зарегистрировано у 8,2% больных в группе ольмесартана и у 9,8% – в группе плацебо (коэффициент риска в отношении вероятности развития МАУ составил 0,77; $p=0,01$). Вероятность основных сердечно-сосудистых событий в группах достоверно не различалась. Данное исследование еще раз продемонстрировало оправданность и целесообразность назначения БРА больным СД2 благодаря их положительному влиянию на функцию почек.

Важным аспектом рационального выбора ЛС является контроль безопасности и переносимости. Мета-анализ 20 исследований ольмесартана, который провели J. Scholze и соавт. и в который в общей сложности вошли 156 682 больных АГ [15], показал, что при мониторинге нежелательных реакций общая их частота составляет в среднем 0,4% и не зависит от дозы ольмесартана, возраста больных (старше 65 лет) и наличия сопутствующих заболеваний. Параллельно был проведен сводный анализ клинической эффективности по общему числу пациентов, достигших целевого АД и ответивших на терапию ольмесартаном (снижение АД $>20/10$ мм рт. ст.). Исследование показало, что ответили на терапию около 90% пациентов, однако достигших целевого уровня АД было меньше, особенно в группе высокого риска и с нарушением функции почек.

Таким образом, при выборе рациональной фармакотерапии АГ в задачи врача должны входить не только снижение в необходимой степени АД, но и учет способности тех или иных препаратов снижать сердечно-сосудистый риск и предотвращать сердечно-сосудистые осложнения.

Ольмесартан является высокоэффективным антигипертензивным препаратом, эффективность и безопасность которого доказана в клинических исследованиях по сравнению как с плацебо, так и с препаратами других классов. Антигипертензивная эффективность ольмесартана сочетается с дополнительными органопротективными свойствами, в частности, нефропротективными, что расширяет возможности его клинического применения.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ/ВНОК, 4-й пересмотр. – 2010.
2. Ball K., Williams P., Stumpe K. Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents: olmesartan medoxomil versus antihypertensives // *J. Hypertens.* – 2001; 19 (1): 49–56.
3. Brenner B., Cooper M., de Zeeuw D. et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) // *N. Engl. J. Med.* – 2001; 345: 861–69.
4. Brunner H., Arakawa K. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil in achieving 24-hour blood pressure reductions and ambulatory blood pressure goals // *Clin. Drug Invest.* – 2006; 26 (4): 185–93.
5. Chrysant S., Marbury T. The antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 2002; 15: A57 (abstr.).
6. 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 (1): 41–50.
7. Granger C., McMurray J. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial // *Lancet.* – 2003; 362: 772–76.
8. Haralambos P., Gavras, Salernob C. The angiotensin II Type 1 receptor blocker losartan in clinical practice: a review // *Clin. Ther.* 1996; 18 (6): 1058–67.
9. Julius S., Kjeldsen S. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE // *Lancet.* – 2004; 363: 2022–31.
10. Nakashima H., Kumagai K. Reverse-remodeling effects of angiotensin II type 1 receptor blocker in a canine atrial fibrillation model // *Circ. J.* – 2007; 71 (12): 1977–82.
11. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers // *Am. J. Hypertens.* – 2000; 13 (1 Pt 2): 18–24.
12. Pitt B. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) // *Lancet.* – 1997; 349: 747–52.
13. Puchler K., Laeis P., Witte P. et al. Blood pressure and endocrine effects of single doses of CS-866, a novel angiotensin II antagonist, in salt-restricted hypertensive patients // *J. of Hypertension.* – 1997; 15 (2): 1809–12.
14. Ritz E., Viberti G., Rullope L. et al. Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study // *Diabetologia.* – 2010; 53 (1): 49–57; epub 2009, oct. 30.
15. Scholze J., Schaefer A., Kreutz R. Safety and efficacy of olmesartan: an observational pooled-analysis of 156,682 hypertensive patients // *Expert Opin Drug Saf.* – 2011.
16. 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 (1): 152.
17. Von Bergmann K., Laeis P., Puchler K. et al. Olmesartan medoxomil: influence of age, renal and hepatic function on the pharmacokinetics of olmesartan medoxomil // *J. Hypertens.* – 2001; 19 (1): 33–40.
18. Warner G., Jarvis B. Olmesartan medoxomil // *Drugs.* – 2002; 62 (9): 1345–53; discuss. 1354–56.

THE OLMESARTAN FOR THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Professor of medicine **T. Morozova**; **T. Andrushchishina**, PhD
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper discusses how to choose rational pharmacotherapy for arterial hypertension. It considers the abilities of angiotensin II receptor blockers to reduce a cardiovascular risk and to protect organs. Publications on olmesartan that has clinically proven its efficacy and safety versus placebo and drugs from other classes are reviewed. The antihypertensive efficacy of olmesartan is combined with additional organ-protective properties, with nephroprotective ones in particular, which expands its clinical applications.

Key words: arterial hypertension, pharmacotherapy, angiotensin II receptor blockers, olmesartan, organ protection, antihypertensive efficacy.