

Антагонисты рецепторов ангиотензина: в ногу со временем

Таратухин Е. О.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Минздрава России. Москва, Россия

Обзор посвящен блокаторам рецепторов ангиотензина II первого типа как одному из новых и перспективных классов средств, применяемых при артериальной гипертензии. Показано, что кроме собственно антигипертензивного эффекта, эти препараты обладают множеством других преимуществ. Приводится ряд исследований олмесартана как представителя класса, имеющего ярко выраженные дополнительные преимущества, а также результаты его крупных, многоцентровых, рандомизированных испытаний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, пожилой, старческий возраст, олмесартан.

Поступила 13/05–2013

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 55-57

Angiotensin receptor antagonists: going with the times

Taratukhin E. O.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University. Moscow, Russia

This literature review focuses on the angiotensin II receptor antagonists as one of the new and promising classes of antihypertensive medications. Apart from their antihypertensive activity, these agents possess a number of other beneficial effects. The results of multiple studies, including large multi-centre clinical trials, are presented for olmesartan,

an angiotensin receptor antagonist with additional beneficial properties.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, elderly age, olmesartan.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 55-57

Согласно одному из крупнейших обзоров препаратов — антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) [1], сегодня они стали важнейшим классом лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН) и для защиты почек при сахарном диабете (СД). Сделать то или иное назначение, выбрав одно из доступных на рынке средств, непросто. Выбор должен основываться на фармакохимических качествах и результатах клинических исследований [1]. Указывают, что, хотя все препараты этого класса имеют имидазоловую или бифенил-тетразоловую группы, их взаимодействие с субстратом — G-белок-рецептором, не одинаково. В зависимости от молекулярной структуры, тот или иной АРА связывается с различными участками рецептора ангиотензина (АТ), что ведет к различиям профиля действия и эффективности. Соответственно, общие для всех части молекулы отвечают за классовые эффекты — снижение артериального давления (АД), нефропротекцию, — тогда как различия обуславливают преимущества того или иного конкретного средства [17]. Кроме того, препараты различаются по степени пенетрации в ткани, в частности, гематоэнцефалического барьера.

Одним из селективных АРА I типа (АРА_I) является олмесартан (Кардосал® ООО «Берлин-Хеми /А. Менарини», Германия). При его приеме *per os* в форме медоксомила происходит гидролиз молекулы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ); прием пищи

на биодоступность не влияет. Современные достижения фармакогеномики позволяют оценивать интериндивидуальные особенности кинетики препаратов. Для олмесартана был проведен подобный анализ, представленный в марте 2013г японскими авторами [4]. Была изучена вариабельность гомолога карбоксиметиленбутенолидазы в ткани тонкой кишки и печени у 40 пациентов; обнаружена вариабельность содержания белка в кишечнике до 3,0, а в печени — до 4,1. Такие различия не оказывают существенного влияния на фармакокинетику препарата. Период полувыведения олмесартана 13 ч. Выводится с желчью несколько эффективнее, чем почками: 60% и 40%, соответственно. Следует отметить исследования [11], посвященные улучшению пероральной формы лекарственного средства.

Кроме антигипертензивного эффекта и свойств, характерных для блокады рецепторов АТ, олмесартан продолжает демонстрировать дополнительные преимущества. По новейшим данным, олмесартан в эксперименте тормозит рост рака поджелудочной железы; он улучшает функцию митохондрий, снижая степень перекисного окисления в тканях [2, 3]. Были показаны нефропротективные эффекты олмесартана против вызываемой фактором некроза опухоли альфа (ФНОα) дисфункции эндотелия (ЭД). Это происходит благодаря антиокислительному эффекту препарата [8]. Установлено, что олмесартан имеет преимущества в лечении сердечно-сосудистой

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +79166372978

e-mail: cardio03@list.ru

[Таратухин Е. О. — кардиолог, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета].

патологии у лиц с наследственной склонностью к индукции артериальной гипертензии (АГ) поваренной солью, а также при диете с высоким содержанием жиров [5]. Сообщают о системном противовоспалительном эффекте ольмесартана в его комбинации с амлодипином. В исследовании 276 пациентов с АГ установлено, что 12-месячный прием препарата приводит к снижению концентрации интерлейкина-7 (ИЛ-7), уровня глюкозы плазмы натощак и базального уровня инсулина [6]. При сравнении ольмесартана с телмисартаном выявлено существенное снижение индекса НОМА-IR и высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в группе (гр.) ольмесартана среди пациентов с АГ и СД 2 типа (СД-2). Второй препарат не показал существенного влияния на эти показатели [7].

Большое количество дополнительных преимуществ позволяет рассчитывать на комплексное положительное действие ольмесартана. Но все-таки его главный эффект — антигипертензивный. В данном случае, особую гр. составляют пожилые и престарелые больные. В 2010г опубликованы результаты крупного, многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования ESPORT (Antihypertensive Efficacy of Olmesartan medoxomil and Ramipril Treatment in elderly patients). В протокол были включены 1102 пациента в возрасте 65–89 лет с леченой и нелеченой АГ: систолическое артериальное давление (САД) при офисном измерении составляло 140–179 мм рт.ст., диастолическое (ДАД) — 90–109 мм рт.ст. После 2-недельного плацебо-периода отмыкания от предыдущей терапии пациенты были рандомизированы в гр. ольмесартана 10 мг один раз в сут. и рамиприла 2,5 мг один раз в сут. Терапия продолжалась 12 нед., в течение которых дважды производилось титрование доз: на второй и шестой нед, если АД не достигало уровня $\leq 140/90$ мм рт.ст. у пациентов без СД и 130/80 мм рт.ст. — у больных СД. Проводилось также суточное мониторирование давления (СМАД). Исследование выявило значительные преимущества АРА II — ольмесартана, перед ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) рамиприлом. Достоверно ($p < 0,01$) САД в гр. ольмесартана снизилось на 17,8 мм рт.ст., ДАД — на 9,2 мм рт.ст., тогда как в гр. рамиприла — на 15,7 и 7,7 мм рт.ст., соответственно. Частота нормализации АД в гр. ольмесартана была 52,6%, рамиприла — 46,0% ($p < 0,05$). По данным СМАД улучшение было более выражено в гр. ольмесартана. В среднем за сут. АД было ниже на 11/6,5 мм рт.ст., тогда как в гр. рамиприла на 9,0/5,4 мм рт.ст. Было отмечено, что действие ольмесартана развивалось быстрее — антигипертензивный эффект был более выражен в течение первых 6 ч после приема препарата. Частота побочных эффектов (ПЭ) в гр. была одинаковой (3,6%). Авторы [9] заключают, что пожилым и старым пациентам с эссенциальной АГ ольмесартан обеспечивает эффективный, пролонгированный, хорошо переносимый контроль АД.

Как было указано выше, ольмесартан обладает положительным влиянием на системное воспаление и инсулинорезистентность (ИР). В конце 2012г опубликована информация о мета-анализе двух исследований этого препарата, в котором отдельно оценивалась его эффективность и безопасность среди больных с метаболическим синдромом (МС). Среди 1426 пациентов, вошедших в анализ, у 735 (51,5%) был выявлен МС: у 372 из гр. ольмесартана и у 363 — рамиприла. Спустя 12 нед.

терапии у таких больных снижение АД в гр. ольмесартана было более выраженным ($p < 0,05$), чем в гр. рамиприла — 17,0/9,6 мм рт.ст. и 14,7/8,4 мм рт.ст., соответственно. Целевые уровни АД у больных с МС достигались чаще в гр. ольмесартана — 46,0% и 35,8% ($p < 0,01$). При оценке результатов СМАД у больных с МС также отмечены преимущества ольмесартана перед рамиприлом: снижение среднесуточных амбулаторных уровней на 10,2/6,6 мм рт.ст. и 8,5/4,7 мм рт.ст. ($p < 0,01$), соответственно. Частота ПЭ в случае наличия МС в гр. ольмесартана была ниже, чем у рамиприла — 2,4% и 2,8%, соответственно [10].

Подобная информация вкупе с данными о дополнительных полезных эффектах ольмесартана позволяет предполагать его высокую экономическую выгоду в соотношении цена/эффективность. Испанскими учеными проведено подобное исследование и выявлено, что «цена за один мм рт.ст. АД», в случае использования ольмесартана, ниже на 6,7%, чем при использовании валсартана и амлодипина [12]. Подобные результаты были получены при сравнении приверженности лечению и эффективности снижения АД у пациентов, принимавших различные блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и антагонисты кальция (АК). Лучшая приверженность приему препаратов была в гр., получавшей ольмесартан. Наименьшей оказалась среднемесячная стоимость использования препаратов. В целом, наименьшей оказалась и частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) [14].

Нельзя забывать, что главная цель терапии АГ — снижение смертности и инвалидизации, вызванных этим заболеванием. Отмечено, что среди антигипертензивных препаратов первой линии АРА II первого типа отличаются высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Прерывание функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы связано с целым рядом преимуществ не только в плане контроля АД, но и для защиты от поражений органов-мишеней (ПОМ), и в целом для предотвращения ССС. Среди этого класса препаратов ольмесартан обладает присущей классу хорошей переносимостью, а также собственными эффектами по снижению степени гипертрофии стенки артерий, роста атеросклеротической бляшки, микроальбуминурии [13]. Особо отмечают эффективность препарата при сочетании его с АК или диуретиками (Д) в контроле тяжелой, резистентной к терапии АГ [15].

Изучен механизм защиты от ПОМ — сердца [16]. Указывают, что сигнальный механизм Notch1 отвечает за адаптацию к стрессу. Он активируется в случае хронического повышения постнагрузки на миокард. Обнаружено, что ольмесартан, использованный в исследовании как представитель класса АРА, активирует DLL4/Notch1-путь, который препятствует развитию гипертрофии стенки левого желудочка, несмотря на постоянную перегрузку [16].

Сообщают о выраженных преимуществах добавления ольмесартана к антигипертензивной терапии пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Авторы обращают внимание на то, что ночное повышение АД, в отличие от дневного, которое обычно обнаруживается, наиболее опасно в плане ПОМ и развития ССС. Тем более это важно для людей, страдающих почечной патологией. В исследовании больным ХБП к терапии АГ в случайном порядке были добавлены ольмесартана медоксомил или

какой-либо препарат из класса ИАПФ. Период лечения был 16 нед. Терапия олесартаном привела к значительному и достоверно более выраженному снижению АД, а также к меньшей степени микропротеинурии. Отношение «до/после лечения» в гр. олесартана и контрольных препаратов было 0,72 и 1,45 для общего белка мочи ($p=0,03$), 0,73 и 1,50 для альбумина ($p=0,005$), 0,87 и 1,48 для коллагена IV ($p=0,014$), соответственно. Такие данные позволяют утверждать, что олесартан дает более полный контроль АД, а также замедляет прогрессирование снижения функции почек при ХБП [18].

Кроме ночного повышения АД, большую опасность представляет ранняя утренняя АГ. Особое внимание уделяется гр. «высокого риска»: страдающим СД, ожирением, ишемической болезнью сердца, с анамнезом инсульта, а также лицам негроидной расы. Авторы провели анализ ряда исследований олесартана и его сочетанного применения с гидрохлоротиазидом (Гхт) и амлодипином, в которых применялся СМАД. Ими установлено, что терапия, в основе которой олесартана медоксомил, позволяет контролировать АД 24 ч в сут., препятствуя его повышению в ранние утренние часы. Такие результаты получены и для больных высокого риска, а также с резистентной к терапии АГ [19].

Приводятся промежуточные результаты крупного, многоцентрового исследования олесартана HONEST (Home blood pressure measurement with Olmesartan Naive patients to Establish Standard Target blood pressure)

с участием 22162 больных АГ. Его главной целью было изучение домашнего измерения АД, как более достоверного показателя. Включались пациенты, не принимавшие олесартан ранее. Терапия продолжалась 16 нед. В начале участия утреннее АД в среднем у пациентов составляло 151,6/87,1 мм рт.ст., вечернее — 144,3/82,8 мм рт.ст., тогда как в кабинете врача оно было в среднем 153,6/87,1 мм рт.ст. После 4-месячной терапии утреннее АД было 135,0/78,8 мм рт.ст., вечернее — 129,7/74,7 мм рт.ст., а в кабинете врача — 135,6/77,6 мм рт.ст. Исследование пока не закончено: ожидается информация о событиях периода наблюдения [20].

Не канули в лету еще те времена, когда бытовало представление о показании к назначению АРА «при развитии сухого кашля на ИАПФ». Сегодня можно наконец утверждать, что этот класс препаратов занял заслуженное место в терапии целого ряда заболеваний. Большое количество дополнительных эффектов, хорошая переносимость и высокая эффективность могут в будущем сделать эти препараты номером один в терапии как АГ, так и СН. Среди них выделяется олесартан, показавший преимущества в сравнении с ИАПФ и даже в сравнении с препаратами из своего же класса. Его 24-часовой профиль действия, ряд дополнительных влияний на воспаление, состояние сосудистой стенки, ИР, его нефропротективный эффект делают олесартан средством выбора для большинства пациентов, в т.ч. пожилого и старческого возрастов.

Литература

- Michel MC, Foster C, Brunner HR, et al. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 2013; 65 (2): 809–48.
- Masanume A, Hamada S, Kikuta K, et al. The angiotensin II type I receptor blocker olmesartan inhibits the growth of pancreatic cancer by targeting stellate cell activities in mice. *Scand J Gastroenterol* 2013; Mar 11. Online
- Takada S, Kinugawa S, Hirabayashi K, et al. Angiotensin II Receptor blocker improves the lowered exercise capacity and impaired mitochondrial function of the skeletal muscle in type 2 diabetic mice. *J Appl Physiol* 2013; Jan 17. Online
- Ishizuka T, Rozenhal V, Fischer T, et al. Interindividual variability of carboxy methylene butenolide homolog, a novel olmesartan medoxomil hydrolase, in human liver and intestine. *Drug Metab Dispos* 2013; Mar 7. Online
- Kosaka S, Pelisch N, Rahman M, et al. Effects of angiotensin II AT 1 receptor blockade on high fat diet — induced vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in Dahl salt-sensitive rats. *J Pharmacol Sci* 2013; 121 (2): 95–102.
- Derosa G, Cicero AF, Carbone A, et al. Variation of some inflammatory markers in hypertensive patients after 1 year of olmesartan/amlodipine single pill combination compared with olmesartan or amlodipine monotherapies. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7 (1): 32–9.
- Arao T, Okada Y, Mori H, et al. Antihypertensive and metabolic effects of high-dose olmesartan and telmisartan in type 2 diabetes patients with hypertension. *Endocr J* 2013; Jan 10. Online
- Izhawa Y, Ischizawa K, Sakurada T, et al. Angiotensin II receptor blocker improves tumor necrosis factor- α induced cytotoxicity via antioxidative effect in human glomerular endothelial cells. *Pharmacology* 2012; 90: 324–31.
- Malacco E, Omboni S, Volpe M, et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. *J Hypertension* 2010; 28: 2342–50.
- Omboni S, Malacco E, Mallion JM, et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly mild to moderate essential hypertensive patients with or without metabolic syndrome. *Drugs Aging* 2012; 29: 981–92.
- Singh S, Pathak K, Ball V. Product development studies on surface-adsorbed nano emulsion of olmesartan medoxomil as a capsular dosage form. *AAPS PharmSciTech* 2012; 13: 1212–21.
- Garcia Ruiz AL, Divison Garrote JA, Garcia-Agua Soier N, et al. Cost-effectiveness analysis of fixed dose antihypertensive drugs. *Semergen* 2013; 39: 77–84.
- de la Sierra A, Volpe M. Olmesartan-based therapies: an effective way to improve blood pressure control and cardiovascular protection. *J Hypertens* 2013 Mar 31; suppl 1: 13–7.
- Ferrario CM, Panjabi S, Buzinec P, et al. Clinical and economic outcomes associated with amlodipine / renin-angiotensin system blocker combinations. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013; 7 (1): 27–9.
- de la Sierra A. Difficult-to-control hypertension: effects of olmesartan-based combination therapies. *J Hypertens* 2013 Mar 31; suppl 1: 1–2.
- You J, Wu J, Jiang G, et al. Olmesartan attenuates cardiac remodeling through DLL4 / Notch 1 pathway activation pressure overload mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 61 (2): 142–51.
- Imazumi S, Miura SI, Yahiro E, et al. Class- and molecule-specific differential effects of angiotensin II type 1 receptor blockers. *Curr Pharm Des* 2012; Nov 21. Online
- Yanagi M, Tamura K, Fujikawa T, et al. The angiotensin II type 1 receptor blocker olmesartan preferentially improves nocturnal hypertension and proteinuria in chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2013; 36 (3): 262–9.
- Chrysant SG, Germino FW, Neutel JM. Olmesartan medoxomil-based antihypertensive therapy evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: efficacy in high-risk patient subgroups. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12 (6): 375–89.
- Saito I, Kario K, Kushiro T, et al. Rationale, study design, baseline characteristics and blood pressure at 16 weeks in the HONEST study. *Hypertens Res* 2013; 36 (2): 177–82.