

НЕЛЁГКИЙ ВЫБОР: АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА

Таратухин Е. О.

Статья посвящена проблемам выбора препаратов из группы антагонистов рецепторов ангиотензина. Приводятся данные сравнения различных “сартанов”, данные об их преимуществах, не связанных напрямую со снижением артериального давления. Внимание уделено крупным многоцентровым исследованиям EUTROPIA, DOHSAM, OLIVUS-Ex. На основании приводимой информации становится очевидным выбор того или иного средства из данного класса, при поверхностном взгляде представляющегося однородным.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 94-97

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, нефропротекция, сахарный диабет, олдесартан, коронарный резерв.

Кафедра госпитальной терапии № 1 л/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Таратухин Е. О. – к.м.н., кардиолог, ассистент кафедры.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@list.ru

Рукопись получена 13.02.2013

Принята к публикации 13.03.2013

Как сделать единственно верный выбор среди столь похожих, кажущихся равными возможностей? С таким вопросом сталкивается каждый кардиолог, назначающий пациенту терапию. Практически в любом классе средств есть как минимум три-четыре представителя, различия которых часто не осознаются. Конечно, среди бета-блокаторов или антагонистов кальция выбор сделать легче – группы эти довольно старые, и любой врач может принять решение на основе собственного опыта. Ингибиторы АПФ уже представляют определённые трудности. Не так давно их назначали лишь в зависимости от наличия в аптеке, выделяя разве что каптоприл как короткодействующий препарат. Что уж говорить об антагонистах рецепторов ангиотензина: всё ещё можно встретить мнение, что эта группа применяется просто в качестве альтернативы ингибиторам АПФ при их непереносимости.

Любое решение врача должно быть обоснованным. Сегодня, когда парадигма доказательной медицины заменила парадигму опыта и врачебной интуиции, есть все возможности для осознанного выбора. Каждый лекарственный препарат проходит целый ряд крупных рандомизированных испытаний перед выходом на рынок; продолжающиеся затем исследования IV фазы обнаруживают его новые преимущества. Это в полной мере относится к группе антагонистов рецепторов ангиотензина II первого типа. Каждый из них, кроме общего классового эффекта, обладает специфическими особенностями.

В своём обзоре средств для лечения артериальной гипертензии профессор Гарварда Mason RP делает акцент на том, что важнейшей причиной неблагоприятного течения и влияния на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний является воспаление. Атеросклероз определяется как хроническое воспалительное заболевание артерий, и установлено, что к 2020 году он будет главной причиной смертности во всём мире. Начало развития атеросклероза связано

со всем известными факторами риска: курением, дислипидемией, сахарным диабетом [1]. Но в процесс его развития и осложнения включена ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Она, в частности, играет ключевую роль в потенцировании сосудистого воспаления и усугублении резистентности к инсулину. Этому вопросу посвящено множество исследований. Вот лишь несколько. Motoshima et al. представили серьёзный обзор связи РААС и инсулинорезистентности. Они указывают, что большинство разрушительных эффектов этой системы связано с активацией перекисного окисления в тканях и серин-треонинкиназы – фермента, участвующего в инициации апоптоза. Как ангиотензин II, так и альдостерон способствуют осложнению атеросклероза и развитию сахарного диабета II типа; блокирующие РААС средства, напротив, снижают этот риск [2]. Kasal et al. подчёркивается влияние данных механизмов на дисфункцию эндотелия, продукцию провоспалительных цитокинов и молекул адгезии в стенке сосуда. Авторы отмечают, что для так называемого “гипертензивного фенотипа” существует целый ряд предпосылок на молекулярном и клеточном уровне. Как ангиотензин II, так и альдостерон, способны активировать неспецифические и специфические звенья иммунитета, вовлекая их в процессы системного воспаления и даже аутоиммунизации. Обнаружено, что РААС нарушает супрессивную функцию Т-лимфоцитов [3]. Morris et al. обращают внимание на неалкогольный стеатогепатит, ставший наиболее распространённой хронической болезнью печени. Его патогенез прямо связан с инсулинорезистентностью и рассматривается как “печёночная манифестация” метаболического синдрома. Авторами обнаружено, что ангиотензин II играет роль в прогрессировании стеатогепатита, а терапия антагонистами его рецепторов способна улучшать состояние печени [4]. Кроме того, Jing et al. показано, что альдостерон и ангиотензин II влияют на жировую ткань: диффе-

ренцировку адипоцитов и инсулин-опосредованный транспорт глюкозы в них [5]. Можно ли добавить про особенность олмесартана — двойной путь выведения и отсутствие влияния на систему цитохрома? Красиво расписать это конкурентное преимущество.

Даже такого количества данных достаточно, чтобы убедиться в необходимости комплексного подхода в лечении артериальной гипертензии, направленного одновременно и на системное воспаление, и на работу инсулина, и на обмен липидов. Очевидно, блокада РААС даёт возможности такого воздействия. Но все ли блокаторы этой системы одинаковы?

В 2004 году в Ганновере были обнародованы данные исследования EUTOPIA, посвящённого влиянию правастатина и олмесартана на воспаление и атеросклероз (EUropean Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis). В него включали больных артериальной гипертензией. В течение 12 недель они получали терапию олмесартаном или плацебо, на шестой неделе в обеих группах назначался правастатин. Контроль артериального давления дополнительно осуществлялся гидрохлортиазидом. К шестой неделе лечения в группе олмесартана отмечалось достоверное снижение сывороточных уровней высокочувствительного С-реактивного белка (С-р.б.) ($-15,1\%$, $p<0,05$), высокочувствительного фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) ($-8,9\%$, $p<0,02$), интерлейкина-6 (ИЛ-6) ($-14,0\%$, $p<0,05$) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 ($-6,5\%$, $p<0,01$). В группе плацебо отмечалось снижение артериального давления, но не было значимого влияния на маркёры воспаления. При сочетанном приёме олмесартана и правастатина снижение маркёров воспаления продолжалось (С-р.б. $-21,1\%$, $p<0,02$; ФНО α $-13,6\%$, $p<0,01$; ИЛ-6 $-18,0\%$, $p<0,01$). На фоне изолированного приёма правастатина динамика отсутствовала; его приём приводил только к существенному снижению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности как в группе олмесартана, так и в группе плацебо. Это исследование стало, по сути, пионерским в подтверждении незадолго до того обнаруженных неожиданных эффектов олмесартана [6]. В 2010 году дополнительные данные исследования EUTOPIA позволили выявить белок остеоопонтин. Lorenzen et al. указывают, что это плеiotропный цитокин, которому придают ключевое значение в прогрессировании атеросклероза при артериальной гипертензии. До начала участия в исследовании уровень остеоопонтина у включённых больных был $32,85$ нг/мл, тогда как у здоровых лиц группы контроля $23,82$ нг/мл ($p=0,027$). Монотерапия олмесартаном и двойная терапия с правастатином достоверно снижали уровень циркулирующего в сыворотке остеоопонтина по сравнению с группой плацебо ($p<0,001$). Уровень этого белка, кроме того, положительно коррелировал

с маркёрами клеточного воспаления VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) ($r=0,27$), ICAM-1 (ICAM-1 — intercellular cell adhesion molecule-1) ($r=0,18$), ИЛ-6 ($r=0,35$) и высокочувствительным С-реактивным белком ($r=0,22$); все показатели достоверны ($p<0,01$) [7].

Takiguchi et al. сообщают о важности учёта дисфункции эндотелия для профилактики осложнений артериальной гипертензии. Хотя известно, что ингибирование РААС, в целом, способствует уменьшению поражения эндотелия, более точные механизмы пока мало изучены. В данном исследовании гипотензивной терапии олмесартаном или амлодипином у пациентов происходила нормализация артериального давления, однако только в группе олмесартана были обнаружены дополнительные положительные эффекты. Так, происходило уменьшение гиперfiltrации и микроальбуминурии, снижался уровень С-реактивного белка, значительно улучшалась вазодилатационная функция эндотелия, оцениваемая на плечевой артерии. Улучшилась антиоксидантная активность: снизился уровень 8-эпи-простагландина F 2α мочи, увеличилась активность внеклеточной супероксиддисмутазы. Авторы заключают, что олмесартан улучшает функцию эндотелия и антиоксидантную активность крови вне зависимости от степени гипотензивного эффекта [8]. Сходные данные получены Pimenta et al. (2010). Они отмечают, что само по себе снижение артериального давления — ещё не выход, и его недостаточно для полноценного уменьшения риска осложнений артериальной гипертензии. Важно нормализовать функцию эндотелия. В проведенном исследовании олмесартан уменьшал степень микроальбуминурии, выраженность воспаления и дисфункции эндотелия, способствовал регрессу ремоделирования сосудов [9]. О ренопротективном действии олмесартана, изученном в эксперименте, сообщают Ishizawa et al. Оно обусловлено снижением воспаления мезангия, которое, в свою очередь, опосредуется в почечных клубочках тромбоцитарным ростовым фактором (PDGF). Перекисное окисление стимулирует выработку тромбоцитами этого фактора. Применение олмесартана способствовало снижению как активности перекисного окисления, так и уровня PDGF. Оба эффекта не зависели от взаимодействия препарата с рецептором ангиотензина. Это означает, что самой молекуле олмесартана присущи нефропротективные свойства [10].

Описанные выше эффекты позволяют предполагать, что назначение олмесартана будет обладать комплексным положительным влиянием, обладая, наряду с гипотензивным эффектом, антиатеросклеротическим, противовоспалительным, нефропротективным и другими системными воздействиями. Но, возможно, таковы свойства всех антагонистов рецепторов ангиотензина?

В 2013 году Minatoguchi et al. обнародовали данные исследования DOHSAM. Это рандомизированный незаслепленный протокол сравнения кандесартана, валсартана, лосартана, телмисартана и олмесартана у больных артериальной гипертонией. Дополнительно эффект кандесартана сравнивался с амлодипином. Исследование проводилось 12 месяцев, особое внимание уделялось утреннему артериальному давлению перед приёмом очередной дозы. Единственным антагонистом рецепторов ангиотензина, перед которым кандесартан не показал преимуществ, был олмесартан. В группах остальных препаратов, включая амлодипин, не удавалось добиться полноценной 24-часовой нормализации давления [11]. При сравнении олмесартана с телмисартаном Ageo et al. выявлено существенное снижение индекса НОМА-IR и уровня высокочувствительного С-реактивного белка в группе олмесартана среди пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом II типа. Второй препарат не показал существенного влияния на эти показатели [12]. Это исследование подтверждают более ранние находки Nakayama et al. У пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом установлено, что, по сравнению с телмисартаном, олмесартан имеет более выраженный гипотензивный и противовоспалительный эффект. Это важно ещё и потому, что применяемая доза олмесартана в 2 раза ниже, чем телмисартана и в 4 раза ниже, чем валсартана (20, 40 и 80 мг, соответственно), что, безусловно, отражается на меньшей частоте побочных реакций [13].

Punzi et al. проведено рандомизированное сравнение олмесартана и лосартана. В исследование было включено 940 пациентов с артериальной гипертонией. После 2–4 недель “плацебо-отмывания” в течение 8 недель происходил приём олмесартана 20/40 мг или лосартана 50/100 мг. Учитывалось изменение артериального давления при амбулаторном приёме в положении сидя. Исходно среднее давление было 157,4/101,8 мм рт.ст. Монотерапия олмесартаном оказалась гораздо более эффективной, нежели лосартаном; нормализации давления (<140/90 мм рт.ст.) достигли 34,1% и 19,0% пациентов ($p=0,0109$) соответственно. Переносимость обоих препаратов была высокой в обеих группах [14].

Manotham et al. указывают, что применение олмесартана у пациентов с диабетической и недиабетической хронической болезнью почек снижает степень интратенальной гипоксии. Это было установлено при помощи магнитно-резонансного исследования, чувствительного к оксигенации крови. Перед началом лечения была оценена степень внутрипочечной гипоксии (показатель внутрипочечной оксигенации — $R2$); её отличие от контрольной группы $R2^*$ 12,42/с и 18,89/с соответственно. На фоне терапии олмесартаном произошло снижение степени гипоксии:

показатель $R2^*$ уменьшился на 16,2% в группе хронической болезни почек [17].

Таким образом, в сравнении с другими средствами из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II, в частности, телмисартаном, валсартаном, лосартаном, олмесартан показывает преимущества и в гипотензивном эффекте, и в сопутствующем благоприятном влиянии на состояние эндотелия, функцию почек, течение сахарного диабета.

В 2012 году обнародованы данные исследования OLIVUS-Ex, посвящённого влиянию олмесартана на прогрессирование коронарного атеросклероза. Оно явилось продлением исследования OLIVUS — увеличением периода наблюдения до четырёх лет. Оценка состояния сосудов проводилась при помощи внутриапериартериального ультразвукового исследования. Было включено 247 пациентов с артериальной гипертонией и стенокардией напряжения. В группе контроля и в группе олмесартана сопутствующая терапия была одинакова и соответствовала стандартам лечения. Данные ультразвукового исследования сопоставлялись с данными четырёхлетнего наблюдения. В исследовании OLIVUS, как сообщают Hirohata et al., значения артериального давления в обеих группах были одинаковы, однако в группе олмесартана более выраженным оказалось уменьшение общего объёма бляшки (total atheroma volume) в сравнении с плацебо: 5,4% и 0,6% ($p<0,05$) соответственно. Изменение процента стеноза бляшкой просвета сосуда в группе плацебо было даже отрицательным, то есть, стеноз усугубился: 3,1% и — 0,7% ($p<0,05$) соответственно. Данные OLIVUS-Ex дополнили информацию. Кумулятивная, свободная от нежелательных событий, выживаемость в группе олмесартана оказалась значительно выше, чем в группе плацебо. Терапия олмесартаном была признана хорошим способом профилактики “больших” (major) кардио — и цереброваскулярных нежелательных эффектов [15, 16].

Ещё одно исследование было посвящено резерву коронарного кровотока. Toyama et al. при помощи магнитно-резонансной визуализации измеряли коронарный кровоток в дистальном участке передней межжелудочковой ветви до и после введения аденозина. Все пациенты страдали артериальной гипертонией и рандомизированно получали олмесартан или амлодипин в течение 6 месяцев. Систолическое давление снизилось в равной степени в обеих группах. Резерв коронарного кровотока увеличился только у пациентов, принимавших олмесартан. Его значения до лечения составляли 1,9 (отношение после/до введения аденозина), а после лечения — 3,1 ($p=0,005$). Исследователи заключают, что олмесартан увеличивает резерв коронарного кровотока у больных артериальной гипертонией [18].

Приведенные данные о различных аспектах положительного влияния антагонистов рецепторов

ангиотензина и, в частности, олмесартана, не позволяют называть их просто антигипертензивными средствами. Снижение артериального давления на фоне столь впечатляющих данных выглядит дополнительным, если утрировать — даже побочным эффектом применения этих средств. Как показали крупные международные исследования, олмесартан замедляет прогрессирование атеросклероза, уменьшает размер бляшки и степень стеноза коронарных артерий. Он обладает нефропротективным эффектом, препятствует инсулинорезистентности, улучшает антиоксидантный статус, функцию эндо-

телиа, обмен глюкозы. Нельзя не помнить и о преимуществах олмесартана перед другими препаратами из группы блокаторов рецепторов ангиотензина как по гипотензивному действию, так и в отношении влияния на системное воспаление, атерогенез, функцию почек.

Эту статью мы начали с вопроса: как сделать выбор при равных возможностях? Доказательная медицина даёт ответ на него, выделяя преимущества лекарственных средств путём трудоёмкого, долгого и кропотливого, но так необходимого практикующим врачам, анализа и обоснования.

Литература

- Mason R.P. Optimal therapeutic strategy for treating patients with hypertension and atherosclerosis: focus on olmesartan medoxomil. *Vasc Health Risk Manag*, 2011; 7:405–16.
- Motoshima H., Araki E. RAAS and insulin resistance. *Nihon Rinsho*, 2012;70 (9): 1542–9.
- Kasal D. A., Schiffrin E. L. Angiotensin II, aldosterone, and anti-inflammatory lymphocytes: interplay and therapeutic opportunities. *Int J Hypertens*, 2012; 2012:829786.
- Morris Matthew E., Fletcher J. A., Thyfault J. P. The role of angiotensin II in nonalcoholic steatohepatitis. *Mol Cell Endocrinol*, 2012 May 11.
- Jing F., Mogi M., Horiuchi M. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in adipose tissue dysfunction. *Mol Cell Endocrinol*, 2012 Mar 23.
- Fliser D., Buchholz K., Haller H. et al. Anti-inflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Cardiovasc Ther and Prophylaxis*, 2010; 9 (7):14–22.
- Lorenzen J. M., Neuhoefter H., David S. Angiotensin II receptor blocker and statins lower elevated levels of osteopontin in essential hypertension – results from the EUTOPIA trial. *Atherosclerosis*, 2010; 209 (1):184–8.
- Takiguchi S., Ayaori M., Uto-Kondo H. et al. Olmesartan improves endothelial function in hypertensive patients: link with extracellular superoxide dismutase. *Hypertens Res*, 2011; 34 (6):686–92.
- Pimenta E., Oparil S. Impact of olmesartan on blood pressure, endothelial function and cardiovascular outcomes. *Integr Blood Press Control*, 2010; 3:113–23.
- Ishizawa K., Izawa-Ishizawa Y., Dorjsuren N. et al. Angiotensin II receptor blocker attenuates PDGF-induced mesangial cell migration in a receptor-independent manner. *Nephrol Dial Transplant*, 2010; 25 (2):364–72.
- Minatoguchi S., Aoyama T., Kawai N. et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press*, 2013 Jan 18.
- 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.
- Nakayama S., Watada H., Mita T. et al. Comparison of effects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetics with hypertension. *Hypertens Res*, 2008; 31 (1):7–13.
- Punzi H. A., Lewin A., Li W. et al. Efficacy/safety of olmesartan medoxomil vs. losartan potassium in naive versus previously treated subjects with hypertension. *Adv Ther*, 2012; 29 (6):524–37.
- Hirohata A., Yamamoto K., Miyoshi T. et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55 (10):976–82.
- Hirohata A., Yamamoto K., Miyoshi T. et al. Four-year clinical outcomes of the OLIVUS-Ex (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) extension trial. *Atherosclerosis*, 2012; 220 (1):134–8.
- Manotham K., Ongvilawan B., Uruspone P. et al. Angiotensin II receptor blocker partially ameliorated intrarenal hypoxia in chronic kidney disease patients: a pre-/post-study. *Intern Med J*, 2012; 42 (4): e33–7.
- Toyama T., Sato C., Koyama K. et al. Olmesartan improves coronary flow reserve of hypertensive patients using coronary magnetic resonance imaging compared with amlodipine. *Cardiology*, 2012; 122 (4):230–6.

Difficult choice: angiotensin receptor antagonists

Taratukhin E. O.

The paper is focussed on the therapeutic choice of angiotensin receptor antagonists (ARA). The author presents the data on the comparison between different sartans and their benefits which are not explained by the blood pressure reduction. The findings from large multi-centre studies (EUTOPIA, DOHSAM, and OLIVUS-Ex) are also discussed. The evidence presented justifies specific ARA choices, despite the fact that at a first glance, this medication class appears homogeneous.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 94-97

Key words: atherosclerosis, inflammation, nephroprotection, diabetes mellitus, olmesartan, coronary flow reserve.

Hospital Therapy Department No. 1, Therapy Faculty, N. I. Pirogov National Medical Research University, Moscow, Russia.