

Роль ангиопротекции в лечении артериальной гипертензии: фокус на олмесартан

Небиеридзе Д. В.*, Сафарян А. С., Иванишина Т. В., Винницкая Н. Л.
ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

В статье отражено значение органопротекции при лечении артериальной гипертензии. Представлен обзор международных исследований, касающихся эффективности современного представителя блокаторов рецепторов ангиотензина II – олмесартана.

Результаты этих исследований свидетельствуют не только о выраженном антигипертензивном эффекте олмесартана, но и о его вазопротекторных свойствах: уменьшает сосудистое воспаление, вызывает регресс гипертрофированной сосудистой стенки, сокращает объем атеросклеротической бляшки. В России сравнительно недавно появился препарат Кардосал®. Благодаря солидной дока-

зательной базе, как в плане антигипертензивного эффекта, так и в плане ангиопротекции у этого препарата хорошие перспективы применения для лечения различных категорий пациентов. При этом можно рассчитывать не только на адекватный контроль артериального давления, но и на эффективное снижение риска осложнений.

Ключевые слова: олмесартан, дисфункция эндотелия, ангиопротекция, микроальбуминурия, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Поступила 10/09-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 67-70

Angioprotection role in arterial hypertension treatment: focus on olmesartan

Nebieridze D. V.*, Safaryan A. S., Ivanishina T. V., Vinnitskaya N. L.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The paper discusses the role of organoprotection in arterial hypertension treatment. The results of international studies on effectiveness of olmesartan, a modern angiotensin II receptor antagonist, are presented. The available evidence confirms not only a strong antihypertensive effect of olmesartan, but also its vasoprotective characteristics. Olmesartan reduces vascular inflammation, facilitates the regression of vascular wall hypertrophy, and reduces the volume of atherosclerotic plaque. In Russia, the medication Cardosal® has become available relatively recently. Due to the extensive evidence

base confirming its antihypertensive and vasoprotective effects, this medication appears promising for various clinical groups of Russian hypertensives. Not only adequate blood pressure control, but also effective reduction in the risk of cardiovascular complications could be expected.

Key words: olmesartan, endothelial dysfunction, angioprotection, microalbuminuria, angiotensin II receptor antagonists.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 67-70

Основной целью лечения больных артериальной гипертензией (АГ) является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение артериального давления (АД) до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (ФР): курение, дислипидемия (ДЛП), гипергликемия, ожирение (Ож), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней (ПОМ), а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний – ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) и т.д. [1]. При этой тактике очень важное значение имеет органопротекция, тем более что при АГ довольно часто встречаются различные ПОМ: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), доклинический атеросклероз магистральных сосудов, микроальбуминурия (МАУ). В настоящем обзоре остановимся на актуальности ангиопротекции или антиатеросклеротических эффектах препаратов.

В развитии атеросклероза и патогенезе сосудистой патологии участвует целый ряд механизмов, таких как эндотелиальная дисфункция (ЭД), воспаление и структурные изменения сосудов [2, 3]. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является ключевым компонентом в развитии сосудистой дисфункции [4, 5]. Ангиотензин II (АТ II), основной активатор РАС, играет ведущую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, оказывая провоспалительное и проатерогенное действия за счет взаимодействия с ангиотензиновыми рецепторами 1 типа (АТ₁) [6, 7]. Поэтому антигипертензивные препараты (АГП), блокирующие АТ₁ рецепторы способны предотвращать прогрессирование атеросклероза и вызывать его обратное развитие. Это обуславливает дополнительное, не зависящее от антигипертензивного эффекта, вазопротекторный эффект и снижение риска сердечно-сосудистых событий (ССС) [8]. Особенно это касается блокаторов рецепторов АТ II, механизм действия которых заключается не только в блокировании рецепторов АТ₁, но и в активации рецепторов АТ₂. Это обуславливает двойной механизм коррекции

©Коллектив авторов, 2012
e-mail: dneberidze@gnicpm.ru

[Небиеридзе Д.В. (*контактное лицо) – руководитель отдела метаболических нарушений, Сафарян А.С. – в.н.с. отдела, Иванишина Т.В. – ординатор кафедры ультразвуковой диагностики Российской медицинской академии постдипломного образования, Винницкая Н.Л. – с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний].

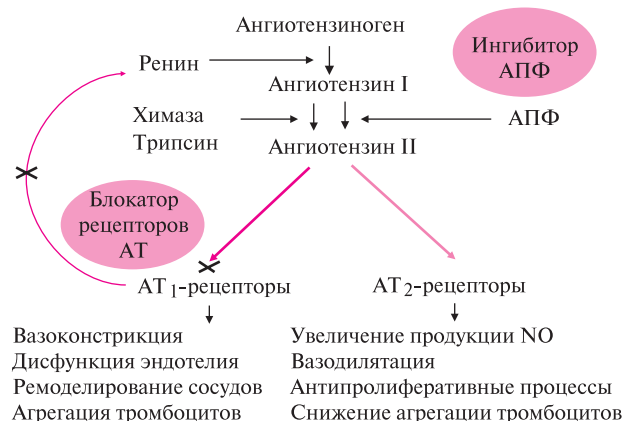


Рис. 1 Механизм действия блокаторов рецепторов AT₁.

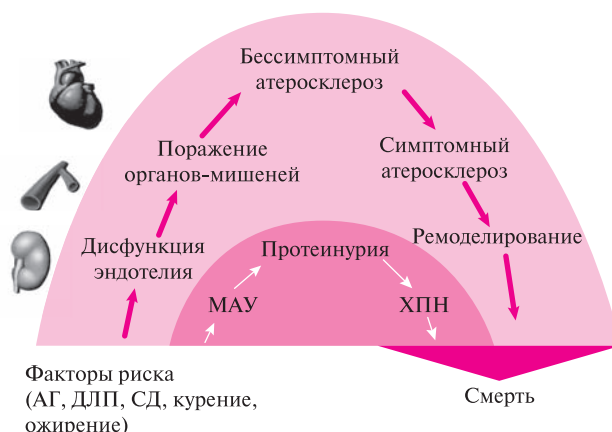
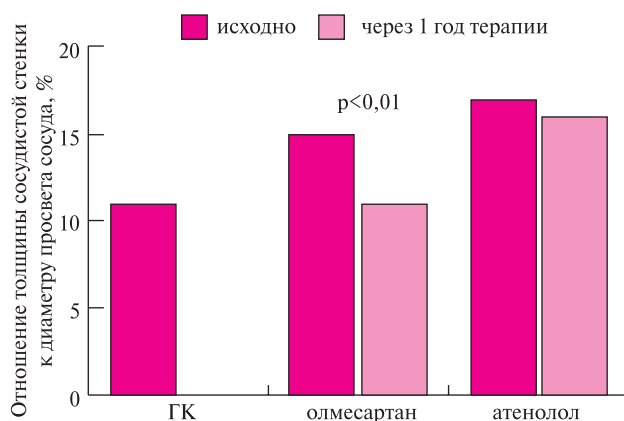
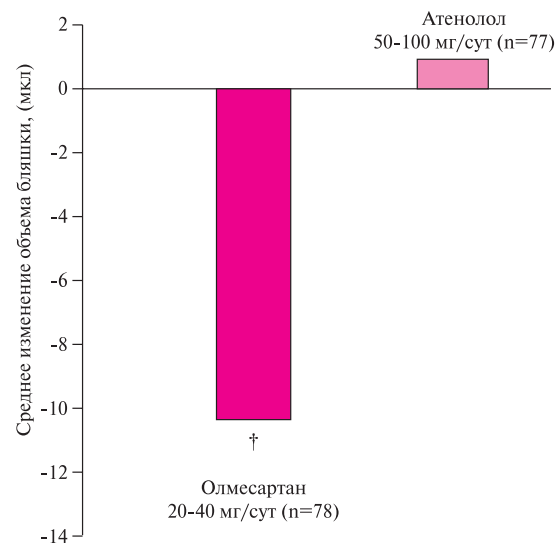


Рис. 2 Кардиоренальный континуум.



Примечание: * — динамика отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение) у здоровых лиц из ГК и пациентов с АГ 2 ст., исходно и через 1 год терапии ольмесартаном либо атенололом.

Рис. 3 Обратное развитие сосудистой гипертрофии под действием блокады рецепторов ангиотензина II у пациентов с АГ.



Примечание: † p=0,059 по сравнению с остальными уровнями.

Рис. 4 Динамика ТКМ и объема бляшек СА на фоне двухлетней терапии БРА.

ЭД и, следовательно, вазопротекторного эффекта (рисунок 1). ЭД играет важную роль не только в прогрессировании сердечно-сосудистых (ССЗ), но и заболеваний почек, иными словами, является началом сердечно-почечного континуума (рисунок 2). Поэтому коррекция ЭД может прерывать сердечно-почечный континуум на любом этапе его развития. В данной работе представлены результаты основных исследований, посвященных дополнительным благоприятным вазопротекторным эффектам современного представителя класса блокаторов рецепторов AT₁ (БРА) ольмесартана.

Ольмесартана медоксомил является высокоселективным по отношению к AT₁ рецепторам, что обеспечивает выраженный антигипертензивный и органопротективный эффекты. Ряд клинических исследований, проведенных с ольмесартаном, показали эффективность и преимущественно в достижении целевых уровней АД, значительном и достоверном снижении систолического и диастолического АД (САД, ДАД), как при офисном измерении, так и при суточном мониторинге (СМ) АД [9-11]. Доказана отличная переносимость ольмесартана. Частота побочных эффектов (ПЭ)

ольмесартана в данных исследованиях была сравнима с плацебо. В отличие от ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые имеют большой риск таких ПЭ, как кашель и периферические отеки, ольмесартан их практически не имел.

В исследовании EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis) изучалось влияние ольмесартана медоксомила на маркеры воспаления у пациентов с АГ в течение 12 нед по сравнению с плацебо [12]. Через 6 нед всем пациентам добавляли правастатин 20 мг/сут. Через 6 нед. лечения ольмесартана медоксомил снижал уровень С-реактивного белка (СРБ) на 15% (p<0,05), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) — на 8,9% (p<0,02), интерлейкина-6 (ИЛ-6) — на 14% (p<0,05); в группе плацебо достоверные изменения этих показателей отсутствовали. В конце исследования комбинация ольмесартана медоксомил + правастатин еще больше снижала показатели сосудистого воспаления: СРБ — на 21,1% (p<0,01), ФНО- α — на 13,6% (p<0,01), ИЛ-6 — на 18% (p<0,01). Такие противовоспалительные изменения указывают на то, что ольмесартана медоксомил наряду с антигипертензивным эффектом обладает

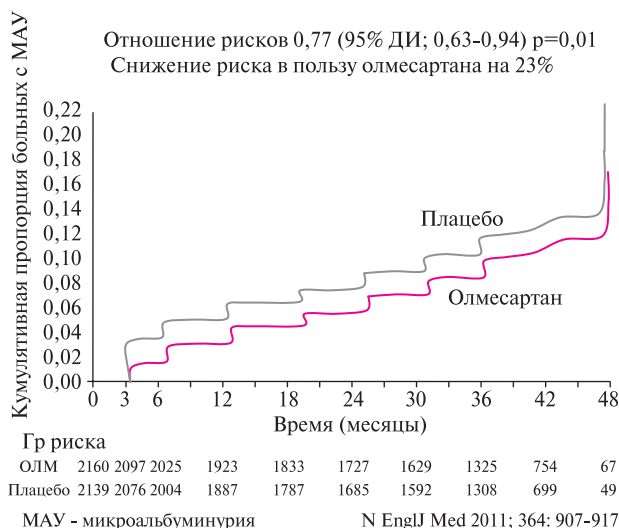


Рис. 5 ROADMAP: появление МАУ в течение 48 мес наблюдения в 2-х группах, первичная конечная точка.

и положительным влиянием на процессы атеросклероза и на уровень сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов с АГ и атеросклерозом.

В другом исследовании было изучено влияние олмесартана на процессы ремоделирования подкожных резистивных сосудов малого калибра у больных мягкой АГ в сравнении с ателололом [13]. В это рандомизированное, клиническое исследование (РКИ) были включены 100 пациентов с мягкой АГ. К концу исследования длительностью 1 год терапия олмесартаном, в отличие от ателолола, приводила к достоверному снижению отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда, что указывало на обратное развитие связанной с гипертензией сосудистой гипертрофии (рисунок 3). Эти данные свидетельствуют о ангиопротективных эффектах олмесартана. Причем эти эффекты не зависят от антигипертензивного действия, поскольку снижение АД на обоих препаратах оказалось одинаковым.

В другом исследовании MORE (Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation) изучалась динамика показателей атеросклеротического поражения артерий — толщина комплекса интима/медиа (ТКИМ) и объема атеросклеротических бляшек (АБ) у больных АГ на фоне терапии олмесартаном или ателололом [14]. Оценка маркеров атеросклеротического поражения проводилась на основании 3D-ультразвуковых исследований (УЗИ). В указанном многоцентровом, двойном слепом, РКИ: средний возраст пациентов 62,3 года в группе олмесартана и 62,1 года в группе ателолола, оценивались показатели атеросклеротического поражения артерий исходно и через 104 нед. непрерывной терапии.

Олмесартан достоверно снижал показатели ТКИМ сонных артерий (СА), что подтверждало вазопротективный эффект этого препарата. По результатам апостериорного анализа терапия олмесартаном ассоциировалась с более выраженным снижением объема АБ СА, чем прием ателолола (рисунок 4). При этом антиатеросклеротическое действие олмесартана не зависело от антигипертензивного эффекта.

Одним из важнейших маркеров системного сосудистого поражения является МАУ. Первоначально

Кардосал®

Олмесартана медоксомил



Наиболее выраженный антигипертензивный эффект среди препаратов класса БРА¹⁻⁶

Доказанная эффективность на всех этапах кардио-ренального континуума⁷⁻¹⁴

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. Opail 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. Fillet D. et al., Circulation 2004; 110: 1103-1107
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

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

МАУ рассматривалась как ранний маркер сосудистого поражения почек — ЭД клубочкового аппарата. Однако в более широком смысле МАУ отражает системную ЭД. Поэтому коррекция МАУ считается проявлением антиатерогенного, вазопротекторного эффекта. В настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о возможности устранения МАУ с помощью блокаторов РААС.

Однако недавно были опубликованы данные, впервые показавшие возможность предупреждения развития МАУ с помощью олмесартана, т.е. самой ранней нефропротекции. Это было продемонстрировано в исследовании ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) [15]. В многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом РКИ, участвовали 4449 пациентов с СД 2 типа (СД-2) из 19 стран Европы, в т.ч. России. Основная цель исследования — изучение эффективности олмесартана (40 мг/сут) в плане замедления или предупреждения развития МАУ в течение 4 лет. Больных рандомизировали на две группы (гр): в основной гр к базовому лечению пациентов добавляли олмесартан (40 мг/сут.), а в контрольной гр — плацебо. При этом в контрольной гр в качестве АГП применялись все классы, кроме ИАПФ и БРА. В обеих гр для достижения целевых уровней АД (<130/80 мм рт.ст.) могли добавляться любые АГП (кроме ИАПФ и БРА). В исследовании участвовали как пациенты с АГ, так и без АГ. Главный результат исследования состоит в том, что в гр олмесартана частота возникновения МАУ была

существенно ниже, чем в гр больных, находившихся на традиционной терапии (рисунок 5). Эта разница в значениях была выраженной (23%) и достоверной ($p=0,01$). Таким образом, исследование ROADMAP доказало эффективность олмесартана в предупреждении возникновения МАУ. Это было первое исследование, в котором продемонстрирован ранний нефропротективный эффект БРА.

Важно подчеркнуть, что во всех указанных выше исследованиях использовались высокие дозы олмесартана (40 мг/сут), которые оказались эффективными в плане ангиопротекции. Поэтому врачу следует знать, что если он намеревается использовать олмесартан не только для снижения АД, но и с целью органопротекции, то необходимо использовать именно высокие дозы этого препарата.

Таким образом, результаты перечисленных выше исследований свидетельствуют не только о выраженном антигипертензивном эффекте олмесартана, но и его вазопротекторных свойствах: уменьшает сосудистое воспаление, вызывает регресс гипертрофированной сосудистой стенки, сокращает объем АБ. В России сравнительно недавно появился препарат Кардосал® (Берлин-Хеми АГ, Германия). Благодаря солидной доказательной базе, как в плане антигипертензивного эффекта, так и в плане ангиопротекции, у этого препарата хорошие перспективы применения для лечения различных категорий пациентов. При этом следует рассчитывать не только на адекватный контроль АД, но и на эффективное снижение риска осложнений.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5-26. Russian (Detection and treatment of arterial hypertension, Russian guidelines (4th revision). Systemic hypertension 2010; 3: 5-26).
2. Dzau VJ, Braun-Dullaeus R, Sedding DG. Vascular proliferation and atherosclerosis: New perspectives and therapeutic strategies. Nature Medicine 2002; 8(11): 1249-56.
3. Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation. Med Sci Monit 2005; 11(6): RA194-205.
4. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. Am J Cardiol 2006; 98(1): 121-8.
5. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. J Hypertens Suppl 2005; 23(1): S9-17.
6. Touyz RM. Intracellular mechanisms involved in vascular remodelling of resistance arteries in hypertension: role of angiotensin II. Exp Physiol 2005; 90(4): 449-55.
7. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. J Hum Hypertens 2007; 21(1): 20-7.
8. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362(9395): 1527-35.
9. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2001; 3(5): 283-91, 318.
10. Brunner HR, Stumpe KO, 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(7): 419-30.
11. Smith DH, 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.
12. Fliser D, Buchholz K, Haller H; European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) Investigators. Circulation 2004; 110(9):1103-7. Epub 2004 Aug 16.
13. Smith RD, Yokoyama H, Averil II DB, et al. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. J Am Society Hypertens 2008; 2 (3): 165-72.
14. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. Therap Adv Cardiovasc Dis 2007; 1(2): 97-106.
15. Hermann Haller, Sadayoshi Ito, Joseph L, et al. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2011; 364:907-917. March 10, 2011.