Олмесартан в лечении пациентов с артериальной гипертензией

Целью лечения артериальной гипертензии (АГ) является не только нормализация артериального давления (АД), но и защита органов-мишеней, прежде всего сердца, мозга и почек, что в более отдаленной перспективе отражается на частоте осложнений и длительности жизни больных. В рамках III Национального конгресса «Человек и лекарство – Украина» (24-26 марта, г. Киев) доктор медицинских наук, профессор В.К. Серкова (Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова) рассмотрела возможности лечения АГ и снижения сердечно-сосудистого риска с помощью современного представителя гипотензивных средств класса блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) олмесартана.

В.К. Серкова

– Согласно совместным рекомендациям Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2007 г. по диагностике и лечению АГ для большинства пациентов с неосложненной АГ в качестве целевого принят уровень АД ниже 140/90 мм рт. ст.; для пациентов с сахарным диабетом – ниже 130/80 мм рт. ст. У пациентов высокого риска, в том числе с ишемической болезнью сердца, контроль АД также должен быть более жестким – целевой уровень ниже 130/80 мм рт. ст. В 2009 г. руководство ESH и ESC было дополнено новой рекомендацией: у пациентов высокого и очень высокого риска не рекомендуется снижать АД ниже 120/70 мм рт. ст.

Для лечения пациентов с АГ в качестве препаратов первого выбора европейское руководство рекомендует использовать пять классов антигипертензивных средств: ингибиторы АПФ, БРА, антагонисты кальция, тиазидные диуретики и блокаторы β-адренорецепторов.

Первые два класса позволяют воздействовать на патогенетическую основу АГ – ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Преимущества целенаправленного воздействия на РААС с целью снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности были продемонстрированы в ряде рандомизированных контролируемых исследований, в частности с применением ингибиторов АПФ. Эти исследования были проведены с учетом влияния на различные этапы сердечно-сосудистого континуума, и полученные результаты в совокупности демонстрируют значительную пользу блокады РААС как на этапе возникновения факторов риска, так и в терминальных стадиях заболеваний сердца и сосудов.

Ингибиторы АПФ и БРА подавляют РААС посредством разных механизмов. Ингибиторы АПФ блокируют образование ангиотензина II из ангиотензина I. Однако существуют альтернативные пути образования ангиотензина II в организме, например химазный путь. Поэтому на фоне приема ингибиторов АПФ часто наблюдается феномен постепенного возврата уровня ангиотензина II до исходного, «ускользание ангиотензина II» из-под контроля (Brewster, Perazella, 2004).

БРА подавляют РААС путем выборочного блокирования рецепторов ангиотензина 1 типа (AT_1). Через этот подтип рецепторов реализуется большинство патологических эффектов, связанных с ангиотензином II: системная вазоконстрикция, реабсорбция натрия и его задержка в организме, усиление оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, стимуляция выработки провоспалительных цитокинов, клеточная и тканевая гипертрофия.

Поэтому логично было предположить, что блокада рецепторов AT_1 не только приведет к снижению АД, но и позволит получить дополнительную пользу от лечения. В ходе экспериментальных работ было установлено, что блокада эффектов ангиотензина II на тканевом уровне действительно приводит к уменьшению эндотелиальной дисфункции, воспаления, окисления липидов, клеточной адгезии, пролиферации фиброзной ткани. Перечисленные эффекты играют важную роль в снижении частоты сердечно-сосудистых событий (D.S. Jacoby, D.J. Rader 2003). Эти факты наряду с выраженным гипотензивным действием послужили основанием для внедрения БРА в кардиологическую практику. С тех пор было проведено множество масштабных клинических исследований с участием препаратов данного класса, в которых изучались и продолжают изучаться эффекты БРА при различных заболеваниях сердца, сосудов и почек.

По результатам метаанализа исследований с участием препаратов, блокирующих РААС, Объединение исследователей, изучающих подходы к антигипертензивной терапии (The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration, BPLTTC), сделало следующие выводы: БРА снижают риск развития инсульта, сердечной недостаточности и, возможно, влияют на развитие ишемической болезни сердца (границы доверительного интервала достаточно широки: от -15% до +9%) (F. Turnbull, 2003).

Согласно рекомендациям ESH и ESC по лечению АГ сартаны назначают прежде всего пациентам с хронической сердечной недостаточностью, диабетической и недиабетической нефропатией, гипертрофией левого желудочка сердца, каротидным атеросклерозом, протеинурией или микроальбуминурией, фибрилляцией предсердий, метаболическим синдромом, кашлем на фоне приема ингибиторов АПФ, а также постинфарктным больным.

Класс БРА представлен целым рядом препаратов (валсартан, лосартан, кандесартан, ирбесартан, эпросартан и олмесартан), которые отличаются по химической структуре и фармакокинетике.

Олмесартана медоксомил является пролекарством, которое при приеме внутрь быстро гидролизуется в желудочно-кишечном тракте до олмесартана. Прием пищи практически не влияет на биодоступность препарата, снижая ее приблизительно лишь на 10%. Максимальная концентрация олмесартана в плазме крови (C_{max}) достигается через 2 ч после приема дозы препарата. Связывание олмесартана с белками крови составляет 99%. Препарат выводится с калом (60 %) и мочой (40%); период полувыведения составляет 12-18 ч. По этому показателю в классе БРА олмесартан уступает только телмисартану. Длительность терапевтического действия олмесартана составляет более 24 ч, что позволяет принимать препарат один раз в сутки и обеспечивает эффективное снижение АД на протяжении суток. В Украине олмесартан представлен под торговым наименованием Кардосал компанией «Берлин Хеми».

По результатам рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных в США и Европе, динамика снижения АД у пациентов, принимавших олмесартана медоксомил в дозах от 2,5 до 80 мг/сут, демонстрировала дозозависимый гипотензивный эффект препарата с достижением целевых уровней систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 8 нед терапии, хотя значительное снижение АД наблюдается уже с 3-й недели приема.

В исследованиях с длительным применением олмесартана было установлено, что через год приема препарата САД снижается в среднем на 28,8 мм рт. ст., а ДАД – на 15,8 мм рт. ст. от исходных значений. Влияние препарата на РААС подтверждалось снижением уровня ангиотензина II (на 20,8 пг/мл в первые 6 мес терапии и на 22,6 пг/мл через 1 год), а также повышением активности ренина плазмы крови (на 1,32 нг/мл/ч в первые 6 мес и на 1,61 нг/мл/ч через 1 год).

Однако наибольший интерес вызывают результаты клинических исследований, в которых олмесартан сравнивался с другими гипотензивными средствами первой линии, в том числе с представителями класса БРА. В исследовании Van Miegheim сравнивалась динамика снижения АД на фоне приема олмесартана в дозе 10-20 мг и блокатора β-адренорецепторов атенолола в дозе 50-100 мг. Отмечена сравнимая выраженность гипотензивного действия с небольшим преимуществом в пользу олмесартана в снижении САД (20,7 мм рт. ст. против 17,2 мм рт. ст. в группе атенолола). В исследованиях S.G. Chrysant, Marybury и OASIS по способности снижать АД олмесартан не уступал блокаторам кальциевых каналов амлодипину, фелодипину и нитрендипину. По данным P.A. Williams и соавт., олмесартан в дозе 5 мг 1 раз в день значительно превосходит по этому параметру ингибитор АПФ каптоприл, который назначался по 12,5 мг 2 раза в день. Через 12 нед терапии олмесартан снижал ДАД в среднем на 9,9 мм рт. ст. (каптоприл – на 6,8 мм рт. ст.), САД – на 14,7 мм рт. ст. (каптоприл – на 7,1 мм рт. ст.). При этом в группе олмесартана больше пациентов ответили на терапию: 53% против 38% в группе каптоприла. По данным K.J. Ball и соавт., в классе БРА олмесартан в дозе 10 мг/сут превосходит по силе гипотензивного эффекта лосартан в дозе 50 мг/сут, что также проявлялось более высоким процентом пациентов, ответивших на лечение (63% против 52%). В 8-недельном исследовании H.R. Brunner и соавт. олмесартан более эффективно контролировал АД в течение суток, чем кандесартан.

В исследовании S. Oparil и соавт. (2001) отмечался более выраженный антигипертензивный эффект олмесартана (20 мг) по сравнению с лосартаном (50 мг), валсартаном (780 мг) и ибресартаном (150 мг) по результатам 8-недельной терапии. Кроме того, олмесартан обеспечивал наивысший среди других БРА ответ на лечение – 70%. Авторы сделали вывод, что олмесартан в стартовой дозе более эффективно снижает АД по сравнению со стартовыми дозами других сартанов.

Эффект олмесартана не ограничивается снижением АД. Изучаются органопротективные свойства препарата и его способность влиять на конечные точки сердечно-сосудистого континуума: вызывать регресс гипертрофии миокарда и предупреждать ее развитие; предупреждать коронарные события, замедлять прогрессирование сердечной недостаточности. Продолжается масштабное проспективное исследование OMEGA, в котором изучается корреляция между сердечно-сосудистыми конечными точками и достижением целевых уровней АД у пациентов с АГ и дополнительными факторами риска на фоне терапии олмесартаном в дозах 5-40 мг/сут.

Отдельно следует отметить влияние олмесартана на маркеры воспаления, процессы атерогенеза и ремоделирования сосудов. В исследовании EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis) пациентам с АГ на 12 нед назначался олмесартан в дозе 20 мг/сут. Через 6 нед от начала терапии к нему присоединялся правастатин в дозе 20 мг/сут. К 6-й неделе лечения олмесартан снижал уровень С-реактивного протеина на 15%, фактора некроза опухолей α (TNF-α) – на 8,9%, интерлейкина-6 – на 14%. После добавления правастатина наблюдалось дальнейшее снижение маркеров воспаления. Кроме того, по данным исследования MORE (Multicentre Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation), на фоне приема олмесартана в дозах 20-40 мг в течение 2 лет уменьшались толщина комплекса интима-медиа стенки сосудов и объем больших атеросклеротических бляшек. Эти изменения указывают на наличие у олмесартана противовоспалительного и антиатерогенного потенциала, который может способствовать дополнительному снижению сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ.

Данные о снижении частоты мозгового инсульта на фоне приема олмесартана объясняются в первую очередь выраженным и стойким гипотензивным эффектом, который сохраняется в ранние утренние часы – наиболее опасные по развитию нарушений мозгового кровообращения. В работах Kario et al. (2003) четко показано, что риск развития инсульта ассоциируется с патологическим утренним подъемом АД выше чем на 55 мм рт. ст. независимо от возраста, дневного уровня АД и индекса массы тела пациентов.

Кроме того, выделяют следующие механизмы профилактического действия олмесартана в отношении цереброваскулярных событий:

- способность вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка сердца;
- предотвращение дилатации левого предсердия и профилактика мерцательной тахиаритмии;
- улучшение функции эндотелия;
- прямая нейропротекция, опосредованная действием ангиотензина II через AT_2-рецепторы.

БРА, и в их числе олмесартан, обладают не менее существенным, чем ингибиторы АПФ, нефропротективным потенциалом. В отличие от ингибиторов АПФ сартаны блокируют не образование ангиотензина II, а его действие на уровне тканей. Локальная активность ренин-ангиотензиновой системы в почках может быть значительно выше, чем активность циркулирующей системы, что имеет определяющее значение для почечной гемодинамики и функции. Ангиотензин II усиливает вазоконстрикцию, стимулирует

высвобождение альдостерона и катехоламинов, сокращение мезангиальных клеток, констрикцию эфферентных артериол почечных клубочков, способствует задержке натрия в организме и вызывает психогенную полидипсию.

АГ и поражение почек часто сопутствуют сахарному диабету. Первым клиническим проявлением поражения почек при сахарном диабете является микроальбуминурия. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention) изучается эффективность олмесартана (40 мг/сут) в первичном предупреждении развития микроальбуминурии у более чем 4 тыс. больных сахарным диабетом 2 типа независимо от наличия АГ или других факторов кардиоваскулярного риска. В качестве вторичной конечной точки оценивается частота фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий. Первые результаты этого исследования будут известны к 2012 г.

Заслуживают внимания и метаболические эффекты олмесартана. Высказано предположение о том, что в развитии инсулинорезистентности, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, помимо генетических факторов и факторов окружающей среды, определенную роль играет гиперактивация РААС (S.I. McFarlane, M. Banerji, J.R. Sowers, 2001). Отсюда следует, что блокада тканевых эффектов РААС сартанами может способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину и снижать риск развития нарушений углеводно-липидного обмена.

В экспериментальном исследовании после 4 нед гипертриглицеридемической диеты у крыс с развившимся ожирением на фоне лечения олмесартаном отмечалось снижение уровней глюкозы и инсулина, неэстерифицированных жирных кислот и триглицеридов плазмы крови; у крыс без ожирения изменений данных показателей не отмечали.

Не утихают дискуссии в отношении диабетогенных свойств различных гипотензивных препаратов. Огромный по выборке (22 клинических исследования с включением более 160 тыс. пациентов) метаанализ, проведенный в 2007 г., показал, что лечение сартанами и ингибиторами АПФ характеризуется самой слабой причинно-следственной связью с развитием новых случаев сахарного диабета.

Олмесартан в дозах 20-80 мг/сут отличается хорошей переносимостью. Большинство побочных эффектов, зарегистрированных в клинических исследованиях, не оказывали существенного влияния на приверженность пациентов к лечению и не требовали коррекции. Для олмесартана, как и для других БРА, характерны такие побочные эффекты, как головная боль, сухой кашель, нарушение функции желудочно-кишечного тракта и печени, в том числе с повышением уровня трансаминаз и билирубина. Однако их частота в большинстве наблюдений не отличалась от таковой в группах плацебо.

Несмотря на то что в контролируемых исследованиях антигипертензивные препараты демонстрируют способность снижать АД до целевых значений в режиме монотерапии, в реальной практике большинство пациентов с АГ принимают более одного препарата. Начальная терапия двумя препаратами рекомендована ESH и ESC при значениях АД, превышающих целевой уровень на 20/10 мм рт. ст. В случаях, когда монотерапия в адекватных дозах не обеспечивает стойкого эффекта снижения АД, рекомендуется не повышать дозу препарата, а переходить к комбинированному лечению. Назначение препаратов с разными механизмами снижения АД обеспечивает дополнительный антигипертензивный эффект, повышает вероятность хорошего ответа на лечение и улучшает его переносимость по сравнению с высокодозовой монотерапией. Применение фиксированных комбинаций позволяет упростить схему титрования и режим приема препаратов для пациентов, повысить их приверженность лечению. Кроме того, это экономически более целесообразно по сравнению с раздельным приемом двух и более препаратов.

Олмесартан хорошо сочетается с большинством антигипертензивных лекарственных средств, что приводит к потенцированию или аддитивному эффекту (L. Sellin et al., 2005). Но наибольшие преимущества в контроле АД демонстрирует комбинация олмесартана с гидрохлоротиазидом – Кардосал плюс (20 мг олмесартана + 12,5 мг гидрохлоротиазида или 20 мг олмесартана + 25 мг гидрохлоротиазида). Существуют данные о том, что эта комбинация превосходит по гипотензивному эффекту комбинации других БРА с гидрохлоротиазидом (C.V. Ram, 2004).

Таким образом, по результатам анализа доказательной базы олмесартан зарекомендовал себя как более эффективное средство контроля АД по сравнению с другими БРА (лосартаном, валсартаном, ирбесартаном, кандесартаном), ингибитором АПФ каптоприлом и проявил такую же гипотензивную эффективность, как блокаторы кальциевых каналов амлодипин, фелодипин, а также бета-адреноблокатор атенолол.

Кроме выраженного гипотензивного действия, препарат обладает рядом метаболических преимуществ, органопротективным и антиатерогенным эффектами, которые способствуют дополнительному снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, в том числе на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа.

Оптимальный профиль переносимости олмесартана обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению и минимальный риск его прерывания.

Спектр клинических ситуаций, в которых Кардосал и Кардосал плюс могут обеспечивать дополнительные, кроме снижения АД, преимущества, включает метаболический синдром, субклиническое поражение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка сердца, креатининемия, снижение скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурия), а также развившиеся заболевания: ишемическая болезнь седца, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***