

М. Вольпе, К. Савойя, Італія

Азилсартан медоксомил: новые возможности в лечении артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) – хроническое заболевание, связанное со значительной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Оптимальный контроль артериального давления (АД) у пациентов с АГ является ключевым условием для снижения рисков, обусловленных этой патологией. Несмотря на наличие широкого спектра антигипертензивных препаратов, АГ остается недостаточно контролируемой – менее чем у половины пациентов, получающих лечение, удается достичь целевого систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет ведущую роль в патофизиологии АГ, сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Избыточная активация РАС вызывает увеличение объема циркулирующей крови и повышение АД, эндотелиальную дисфункцию, фиброз, ремоделирование органов и тканей, окислительный стресс и воспаление, что в совокупности повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии.

При назначении стартовой монотерапии или комбинированного лечения АГ клиницисты чаще всего отдают предпочтение блокаторам РАС благодаря их высокой эффективности и лучшему профилю безопасности среди всех антигипертензивных препаратов. Внедрение в клиническую практику ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) стало поворотным моментом в ведении различных патологических состояний, включая АГ. Тем не менее ИАПФ лишь частично подавляют образование ангиотензина II. В этом плане блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) являются более рациональным инструментом ингибирования РАС, поскольку они селективно блокируют связывание ангиотензина II с его рецептором 1 типа (АТ1). В настоящее время БРА все более широко применяются в лечении АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний. Среди всех молекул, проявляющих антагонистическое действие в отношении РАС, а также всех антигипертензивных средств в целом БРА (к которым относятся такие препараты, как лосартан, кандесартан цилексетил, валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан и олмесартан медоксомил, а также новейший БРА – азилсартан медоксомил) характеризуются самой лучшей переносимостью. Доказано, что у пациентов с АГ БРА снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, предотвращают повреждение органов-мишеней и способствуют обратному его развитию, замедляют прогрессирование нефропатии. Тем не менее класс БРА не является однородным, и выбор препарата необходимо осуществлять на основании имеющихся доказательств клинической эффективности.

Азилсартан: доказательства эффективности

БРА II проявляют высокую клиническую эффективность и хорошо переносятся, однако степень снижения АД под действием этих препаратов в целом считается недостаточной, вследствие чего значительному количеству пациентов требуется комбинированная терапия. Кроме того, большинство БРА при назначении в стандартных дозах не полностью подавляют АТ1-рецепторы.

Азилсартан медоксомил представляет собой пролекарство, которое после приема внутрь быстро превращается в активное действующее вещество азилсартан – мощный и высокоселективный БРА с биодоступностью около 60% и периодом полужизни в плазме 12 ч. Эффективные терапевтические дозы препарата составляют от 40 до 80 мг 1 раз в сутки. В экспериментальных исследованиях на различных моделях АГ азилсартан медоксомил проявлял более выраженное и длительное

антигипертензивное действие по сравнению с олмесартаном медоксомилом. Важно, что антигипертензивный эффект азилсартана является стабильным на протяжении всего междозового интервала, что обеспечивает дополнительную сердечно-сосудистую защиту.

В сравнительных клинических исследованиях азилсартан медоксомила и других БРА эффективность лечения оценивали с помощью амбулаторного мониторинга АД и измерения офисного АД (табл.).

Автор	Год публикации	Популяция	Размер выборки	Препарат сравнения	Исходное офисное АД, мм рт. ст.	Исходное среднее 24-часовое АД, мм рт. ст.	Δ 24-часового АД после лечения, мм рт. ст.
White et al.	2011	АГ 1-2 степени	n=1291	Валсартан 320 мг Олмесартан 40 мг	156-158/92-93	144-146/88-90	-5,4 (95% ДИ от -8,1 до -2,8; САД, vs валсартан)* -3,5 (95% ДИ от -6,2 до -0,9; САД, vs олмесартан)**
Sica et al.	2011	АГ 1-2 степени	n=984	Валсартан 320 мг	157,2/91,2	145,6/87,9	-2,69 (95% ДИ от -3,49 до -1,5; ДАД)*

Примечание: Δ 24-часового АД после лечения по сравнению с азилсартаном медоксомилом 80 мг;
*p<0,001; **p<0,008. ДИ – доверительный интервал.

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, проведенное White и соавт., был включен 1291 пациент со среднесуточным уровнем САД 145 мм рт. ст. Азилсартан медоксомил, назначаемый по 40 или 80 мг 1 раз в сутки, сравнивали с плацебо, а также с максимальными одобренными дозами олмесартана медоксомила (40 мг 1 раз в сутки) и валсартана (320 мг 1 раз в сутки). После 6 нед лечения азилсартан медоксомил в дозе 80 мг демонстрировал значительно более высокую эффективность по сравнению с валсартаном и олмесартаном. Кроме того, в обеих дозах азилсартан медоксомил снижал офисное АД в большей степени, чем валсартан и олмесартан. Переносимость азилсартана медоксомила была хорошей, частота побочных эффектов на протяжении периода исследования не повышалась.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании Sica и соавт. было установлено, что азилсартан медоксомил во всем диапазоне терапевтических доз значительно эффективнее валсартана, используемого в максимальной рекомендованной дозе. В этом исследовании по 24 нед терапии азилсартан медоксомил в дозах 40 или 80 мг 1 раз в сутки снижал офисное и 24-часовое АД примерно на 10% сильнее (в абсолютном выражении), чем валсартан 320 мг.

Результаты вышеуказанных исследований свидетельствуют о том, что азилсартан медоксомил может снижать АД (как офисное, так и измеренное с помощью амбулаторного мониторинга) значительно эффективнее других БРА. Лучший контроль АД на протяжении всего 24-часового междозового интервала может обеспечить лучшую защиту от сердечно-сосудистых событий. Так, на сегодня доказано, что пиковые повышения АД около полуночи и в ранние утренние часы являются значимыми предикторами инсульта и инфаркта миокарда у пациентов с АГ.

Азилсартан медоксомил отличается высокой силой ингибирования специфического связывания ангиотензина II с АТ1-рецепторами, а также является

медленно диссоциирующим БРА. Благодаря этим особенностям РАС-блокирующие эффекты азилсартана продолжают действовать даже после полного «вымывания» действующего вещества из организма, в то время как после «вымывания» других БРА (включая олмесартан, телмисартан, валсартан и ирбесартан) они значительно ослабляются (Ojima M. et al., 2011). Следовательно, азилсартан медоксомил обеспечивает более полный антагонизм в отношении негативных эффектов

ангиотензина II, и этим (по крайней мере, частично) может объясняться более выраженная степень снижения АД под влиянием азилсартана.

Плейотропные эффекты азилсартана

АГ часто сопровождается инсулинорезистентностью (ИР), предрасполагающей к развитию метаболического синдрома и сахарного диабета. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что блокада АТ1-рецепторов под действием азилсартана медоксомила уменьшает ИР и проявления метаболического синдрома (Kusumoto K. et al., 2011). По сравнению с кандесартаном азилсартан медоксомил более эффективно снижал плазменные концентрации глюкозы и жирных кислот, уменьшал массу и объем адипоцитов и повышал экспрессию PPARγ на адипоцитах независимо от АД и концентрации инсулина в крови (Iwai M. et al., 2007). Также было установлено, что при наличии ожирения азилсартан медоксомил обладает инсулинсенситизирующими эффектами независимо от ограничения потребления пищи, изменений массы тела и активации PPARγ (Zhao M. et al., 2011). Эти эффекты проявлялись в снижении гиперинсулинемии, уровня глюкозы крови во время глюкозотолерантного теста и индекса инсулинорезистентности HOMA. По данным D.H. Smith и соавт. (2003), азилсартан медоксомил уменьшает экскрецию белка с мочой в большей степени, чем олмесартан медоксомил. В целом имеющиеся доказательства указывают на целесообразность применения азилсартана медоксомила для лечения инсулинорезистентности и метаболического синдрома, а также для снижения рисков, связанных с дислипидемией и гипергликемией.

У пациентов с АГ и/или сахарным диабетом часто наблюдается микроальбуминурия или протеинурия, которые считаются значимым предиктором прогрессирования в терминальную стадию почечной недостаточности и развития сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании K. Kusumoto и соавт. (2011) было продемонстрировано, что азилсартан медоксомил

может уменьшать протеинурию с помощью таких механизмов, как нормализация давления в клубочковых капиллярах, предотвращение повреждения подоцитов, ингибирование пролиферации мезангиальных клеток и эпителиально-мезангиальной трансформации тубулярных клеток.

Азилсартан медоксомил может модулировать клеточный рост путем блокады индуцируемой ангиотензином II активации MAP-киназ в гладкомышечных клетках сосудов. Кроме того, азилсартан является мощным ингибитором пролиферации клеток сосудов даже при назначении в низких дозах, причем этот эффект проявляется и в клетках, не имеющих рецепторов АТ1.

Повышенная экспрессия ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) в сосудистой стенке ассоциируется с ускоренным атеросклерозом и снижением стабильности атеросклеротических бляшек. В экспериментальных исследованиях азилсартан медоксомил уменьшал экспрессию PAI-1 в гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах, что сопровождалось стабилизацией атеросклеротических бляшек (French C.J. et al., 2011; Sobel B.E. et al., 2006). Благодаря этому эффекту азилсартан медоксомил может замедлять атеросклероз, предотвращать ремоделирование левого желудочка и развитие сердечной недостаточности после инфаркта миокарда.

Выводы

Азилсартан медоксомил – новый препарат для лечения АГ, обладающий мощным антигипертензивным эффектом и обеспечивающий значительно лучший контроль АД по сравнению с другими гипотензивными средствами, в том числе другими БРА. Более высокая антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила может реализоваться в лучшем контроле сердечно-сосудистого риска. Так, в эпидемиологических и рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что дополнительное снижение САД всего на 2-3 мм рт. ст. ассоциируется с достоверным уменьшением риска сердечно-сосудистых событий. Фармакодинамические и фармакокинетические свойства азилсартана медоксомила позволяют назначать этот препарат в случаях, когда другие антигипертензивные средства не переносятся пациентами или не обеспечивают адекватного контроля АД. Дополнительным преимуществом азилсартана медоксомила является кардиопротекторное действие, которое достигается посредством ряда механизмов, не зависящих от снижения АД.

Список литературы находится в редакции.

Volpe M., Savoia C. New treatment options in the management of hypertension: appraising the potential role of azilsartan medoxomil. *Integr Blood Press Control.* 2012; 5: 19-25.

Перевод с англ. **Алексея Терещенко**