

8. Guidelines Subcommittee. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
9. Фоми́н И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006; 7 (3): 112–5.
10. Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM et al. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: a perspective from the United States. *Cardiology* 2003; 100: 61–6.
11. Джагани НА. Место β-адреноблокаторов в терапии артериальной гипертензии с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью. *Рус. мед. журн.* 2010; 18 (3): 127–30.
12. Метелица В.И., Горбунов В.М., Дуда С.Г. и др. Коэффициент конечный эффект/низовый эффект в оценке антигипертензивного действия трех БАБ с помощью 24-часового мониторинга АД. *Кардиология*. 1995; 12.
13. Neutel JM, Smith D, Ram VS et al. Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and nonblack) using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Cardiol* 1993; 72: 41–6.
14. Amabile G, Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl. M): 65–9.
15. Breed J, Ciampicotti R, Tromp G et al. Quality of life perception during antihypertensive treatment: a comparative study of bisoprolol and enalapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 750–5.
16. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. *Кардиология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
17. Жигарева И.П., Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Роль бисопролола в лечении стабильной стенокардии. *Болезни сердца и сосудов*. 2008; 4.
18. Конахина И.П. Эффективность нового β-адреноблокатора с вазодилатирующими свойствами карведилола у больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
19. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *New Eng J Med* 1998; 339 (8): 489–96.
20. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28 (1): 20–4.
21. Sugimoto T, Hayakawa H, Osada H et al. Clinical evaluation of bisoprolol in the treatment of extrasystoles and sinus tachycardia: an interim report. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 1.1): S171–4.
22. Katrišis DG, Panagiotakos DB, Karvouni E et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92 (9): 1116–9.
23. Plewan A, Lebmann G, Ndrepepa G et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J* 2001; 22 (16): 1504–10.
24. Işbigüroğlu H, Ikeda T, Abe A et al. Antiarrhythmic effect of bisoprolol, a highly selective beta1-blocker, in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int Heart J* 2008; 49 (3): 281–93.
25. Sleilaty G, Madi-Jebara S, Yazigi A. Postoperative oral amiodarone versus oral bisoprolol as prophylaxis against atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized trial. *Int J Cardiol* 2009; 137 (2): 116–22.
26. Bebmamesh S, Tössios P, Homedan H et al. Effect of prophylactic bisoprolol plus magnesium on the incidence of atrial fibrillation after coronary bypass surgery: results of a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (8): 1443–50.
27. Терещенко С.Н., Утеишев Ю.А., Морозова М.Н. и др. Влияние бисопролола и соталола на клинический статус пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2007; 47 (1): 22–7.
28. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M et al. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies – CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*. *Am Heart J* 2002; 143 (2): 301–7.
29. Dobre D, van Veldhuisen DJ, Gouder MA et al. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus enalapril in the treatment of patients with mild to moderate chronic heart failure. Data from the CIBIS III Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22 (5): 399–405.
30. Schuchert A. BISEX Investigators. Effects of bisoprolol treatment for chronic heart failure initiated and followed up by primary care physicians. *Eur J Heart Failure* 2005; 7: 604–11.
31. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Маркова Л.И. Эффективность бета-адреноблокаторов в контроле артериальной гипертензии у больных с цереброваскулярными расстройствами. *Трудный пациент*. 2014; 12 (3): 8–13.
32. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospective, randomized, controlled trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
33. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации ВНОК (третий пересмотр). 2010.
34. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Батурина А.М., Зыкова А.А. β-Адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом: противопоказание или препараты выбора? *РМЖ*. 2002; 10: 446–9.
35. Молодан В.И., Молодан Д.В. Применение β-блокатора бисопролола при лечении артериальной гипертензии. *Провизор*. 2008; 5: 72–6.
36. Чернявская Т.К. Системные гипертензии. 2012; 1: 29–32.
37. Протасов К.В., Дзизинский А.А., Шевченко О.П. Фарматека. 2012; 17: 57–63.

Возможности блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов) у больных артериальной гипертензией

Т.Е. Морозова, Т.Б. Андрущишина, С.В. Гонтаренко

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

Резюме

В статье представлен обзор литературы по выбору фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ). Среди антигипертензивных препаратов важное место занимают блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), неоднородная группа препаратов, представители которой имеют существенные внутригрупповые различия. В данной статье сделан акцент на свойствах и эффектах ольмесартана, которые выделяют его среди прочих БРА. Наряду с выраженным долгосрочным антигипертензивным действием ольмесартан обладает органопротективными свойствами (вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка, оказывает нефропротекцию и пр.). Опыт клинического применения ольмесартана свидетельствует о высокой эффективности и хорошем спектре безопасности у разных категорий больных АГ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, фармакотерапия АГ, антигипертензивная терапия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ольмесартан, Кардосал, клинические исследования, обзор.

Possibilities ARB II (sartans) in hypertensive patients

T.E. Morozova, T.B. Andruschishina, S.V. Gontarenko

Summary

The article presents an overview of the literature on the choice of pharmacotherapy of arterial hypertension (AH). Among antihypertensive drugs occupy an important place ARBs II (BRA), a heterogeneous group of drugs whose representatives have significant intercompany differences. This article focuses on the properties and effects of olmesartan, that distinguish it from other ARBs. Along with a strong long-term antihypertensive effect of olmesartan has organoprotective (regression of LVH, nephroprotection etc.). Olmesartan clinical experience indicates a high efficiency and a good range of security among different categories of patients with hypertension.

Key words: cardiovascular disease, hypertension, pharmacotherapy of hypertension, antihypertensive therapy, the renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS, angiotensin receptor II, ARBs, olmesartan, cardosal, clinical studies, review.

Сведения об авторах

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: temozozova@gmail.com

Андрущичкина Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: tbraeva@gmail.com

Гонтаренко Светлана Васильевна – аспирант каф. клин. фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: svetaovcb@mail.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – заболевание, которое в экономически развитых странах входит в число наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний среди взрослого населения, а больные АГ – это самая многочисленная категория пациентов в практике врачей первичного звена [1]. Необходимость адекватного контроля уровня артериального давления (АД) у этих больных определяется высоким риском серьезных и порой фатальных сердечно-сосудистых катастроф, таких как мозговые инсульты, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [2, 3]. В 2013 г. утверждены новые рекомендации Европейского общества по изучению гипертонии (ESH) и Европейского кардиологического общества (ESC) по лечению АГ [4], а также российские рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертонии», которые являются основой для выбора рациональной фармакотерапии АГ врачами всех специальностей [5].

Согласно современным представлениям, главной стратегической целью лечения больных АГ является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для достижения этой цели требуются:

- снижение АД до целевого уровня;
- коррекция всех модифицируемых факторов риска, таких как курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и пр.;
- предупреждение и замедление темпа прогрессирования поражений органов-мишеней (ПОМ);
- лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ишемической болезни сердца – ИБС, сахарного диабета – СД и др.).

Выбор фармакотерапии

Вопросы рациональной фармакотерапии, оптимального выбора лекарственных средств (ЛС) при разных заболеваниях имеют особую актуальность. Это определяется, с одной стороны, расширением фармацевтического рынка и появлением большого количества все новых и новых препаратов, с другой – увеличением распространенности разных коморбидных состояний, которые во многом затрудняют проведение лекарственной терапии и требуют особого пристального внимания к контролю эффективности и безопасности ЛС.

Выбор антигипертензивных препаратов (АГП) имеет особое значение в силу частого наличия ассоциированных и сопутствующих заболеваний, таких как ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и другие, что накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного ЛС.

Во всех рекомендациях для лечения АГ рекомендованы пять основных классов ЛС, которые имеют убедительную доказательную базу по влиянию на прогноз. Это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II – АТ II (БРА), антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (β-АБ) и диуретики, которые могут назначаться как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Большой арсенал имеющихся ЛС делает чрезвычайно важной и одновременно сложной задачу дифференцированного выбора конкретных препаратов, и это остается актуальной проблемой для практикующих врачей в настоящее время. Особенно это касается больных, имеющих дополнительные факторы риска и сопутствующие заболевания, которые, с одной стороны, ухудшают про-

гноз при АГ, с другой – ограничивают применение ряда антигипертензивных ЛС.

Безусловно, каждый пациент требует серьезного осмысления, анализа особенностей его клинической ситуации, и с учетом этого следует выбирать тот или иной класс препаратов. Большую помощь практическому врачу на этом этапе могут оказать рекомендации, обобщающие доказательную базу по всем классам антигипертензивных ЛС. Некоторые препараты целесообразно считать предпочтительными для конкретных ситуаций, так как они использовались в этих ситуациях в клинических исследованиях или продемонстрировали более высокую эффективность при конкретных типах ПОМ (табл. 1).

Делая выбор в пользу того или иного класса препаратов, следует учитывать и возможные побочные эффекты, присущие данным ЛС, а также абсолютные и относительные противопоказания к назначению разных групп АГП (табл. 2).

Современную кардиологию и терапию невозможно представить без препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Достижения молекулярной медицины в понимании механизмов функционирования РААС и роли активации ее компонентов в возникновении и прогрессировании АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привели к созданию ЛС, блокирующих патологическую активность компонентов РААС на разных уровнях. Сегодня эти препараты широко используются в клинической практике и имеют большую доказательную базу. Речь идет в первую очередь об ИАПФ и БРА, которые возглавляют список основных АГП, рекомендованных экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертонии [5]. Именно ИАПФ, которые с 1970-х годов широко вошли в клиническую практику для лечения больных АГ, впервые предоставили врачу возможность активно вмешиваться в ферментативные процессы, протекающие в РААС. Сегодня уже разрешены для клинического применения и прямые ингибиторы ренина, которые в последних европейских и национальных рекомендациях включены в раздел дополнительных АГП, рекомендованных для назначения в составе комбинированной терапии. Среди препаратов, блокирующих эффекты РААС, все более прочные позиции занимают БРА, или сартаны, которые используются в клинической практике с конца прошлого столетия.

Общая характеристика БРА

На сегодняшний день в клинической практике используется 7 оригинальных и более 20 воспроизведенных БРА, первым из которых в 1988 г. был синтезирован лозартан (активный метаболит EXP-3174) [6]. В целом действие БРА заключается в торможении активности РААС на уровне рецепторов АТ II, однако при общем механизме действия отдельные препараты весьма неоднородны. В первую очередь они различаются по степени связывания с рецепторами и делятся на конкурентные и неконкурентные [7]. По экспериментальным данным показано, что ирбесартан, кандесартан и активный метаболит лозартана (EXP-3174) действуют как неконкурентные антагонисты. Эпросартан, лозартан и валсартан являются конкурентными антагонистами АТ₁-рецепторов. Это значит, что при повышении уровня АТ II в организме (например, в ответ на уменьшение объема циркулирующей крови) эти препараты теряют связь с АТ₁-рецепторами. Самую высокую аффинность к АТ₁-рецепторам имеют валсартан (20 000), кандесартан и олмесартан (12 500) по сравнению, например, с лозартаном (1000) [8].

К настоящему времени практически все синтезированные БРА зарегистрированы в нашей стране и на фармацевтическом рынке представлены и оригинальными, и воспроизведенными препаратами (табл. 3).

Для всех БРА характерны относительно низкая биодоступность (в среднем 40%) и высокая связь с белками. Самая короткая длительность периода полувыведения наблюдается у лозартана и валсартана, самая длительная – у олмесартана и телмисартана. Распределение препаратов в тканях во многом определяется их липофильностью, которая также значительно варьирует у разных препаратов: самая высокая липофильность у телмисартана, относительно низкая – у лозартана. Такое разнообразие фармакокинетики БРА может определять и разнообразие их клинических эффектов.

БРА способны проникать через гематоэнцефалический барьер и блокировать пресинаптические АТ₁-рецепторы в симпатической нервной системе, которые регулируют высвобождение норадреналина в синаптическую щель. Церебропротективное действие БРА, по-видимому, связано с косвенным усилением стимуляции АТ₂-рецепторов АТ II, уровень которого в условиях блокады АТ₁-рецепторов повышается. Способность проникать через гематоэнцефалический барьер связана с липофильными свойствами БРА (наиболее липофильные – эпросартан, кандесартан).

Валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан являются активными лекарствами; олмесартан и кандесартан становятся активными лишь после ряда метаболических превращений в печени. У лозартана есть активный метаболит EXP-3174, который обладает более сильным и продолжительным действием [7, 9].

Важным является тот факт, что сартаны (особенно лозартан) обладают глюкозурическим эффектом: они способны снижать реабсорбцию уратов в проксимальных канальцах почек. Гиперурикемия – частый симптом, который отмечается у 25% больных АГ, у 30% больных подагрой отмечается АГ, кроме того, вторичная гиперурике-

мия и обострение подагры могут появляться на фоне приема диуретиков [10, 11].

Клиническая эффективность БРА

К настоящему времени накоплена уже достаточно большая доказательная база, позволяющая определить место БРА среди других антигипертензивных ЛС и свидетельствующая о высоком потенциале БРА как современных препаратов, улучшающих прогноз и оказывающих органопротективное действие.

Как показали результаты длительных клинических исследований с участием больных АГ, по своей антигипертензивной эффективности БРА не уступают другим АГП, в частности тиазидным диуретикам (гидрохлоротиазид – ГХТ, 25 мг/сут), β-АБ (атенолол 50–100 мг/сут), АК (амлодипин 5–10 мг/сут или нифедипин ретард 20 мг/сут), ИАПФ (эналаприл 10–20 мг/сут или лизиноприл 10–40 мг/сут).

Антигипертензивная эффективность БРА составляет в среднем 56–70% при монотерапии и возрастает до 80–85% при их комбинации с другими АГП, чаще с диуретиками (ГХТ, индапамид). Тиазидные диуретики не только усиливают, но и удлиняют антигипертензивное действие БРА. Также потенцируют антигипертензивный эффект БРА АК, в частности амлодипин. К настоящему времени в арсенале врача есть препараты с фиксированной комбинацией данных эффективных сочетаний: БРА + диуретик, БРА + АК, которые относятся к числу рациональных.

В последние годы стали широкодоступными результаты крупных многоцентровых клинических исследований, посвященных изучению разных аспектов кардио-, нефро- и ангиопротекции антигипертензивных ЛС. В частности, были доказаны дополнительные преимущества БРА у больных АГ, заключающиеся в уменьшении гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), улучшении диастолической функции миокарда, уменьшении частоты желудочковых аритмий, снижении микроальбуминурии (МАУ). Органопротективные свойства сартанов состоят в том, что при длительном применении БРА вы-

Таблица 1. Алгоритм выбора лекарственных препаратов для лечения АГ в зависимости от особенностей клинического статуса пациента [5]

| Клиническая ситуация | Рекомендуемые классы препаратов |
|---|---|
| <i>ПОМ</i> | |
| Гипертрофия ЛЖ | БРА, ИАПФ, АК |
| Бессимптомный атеросклероз | АК, ИАПФ |
| МАУ | ИАПФ, БРА |
| Поражение почек | ИАПФ, БРА |
| <i>Наличие ССЗ, ЦВБ и ХБП</i> | |
| Предшествующий мозговой инсульт | Любые АГП |
| Предшествующий инфаркт миокарда | β-АБ, ИАПФ, БРА |
| ИБС, стабильная стенокардия | β-АБ, АК |
| ХСН | Диуретики, β-АБ, ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона |
| Мерцательная аритмия пароксизмальная | БРА, ИАПФ, β-АБ или антагонисты альдостерона (при ХСН) |
| Мерцательная аритмия постоянная | β-АБ, недигидропиридиновые АК |
| Почечная недостаточность/протеинурия | ИАПФ, БРА |
| Заболевания периферических артерий | ИАПФ, АК |
| Аневризма аорты | β-АБ |
| <i>Особые клинические ситуации</i> | |
| Пожилые, изолированная систолическая АГ | БРА, АК, диуретики |
| Метаболический синдром | БРА, ИАПФ, АК, диуретики (дополнительно) |
| СД | БРА, ИАПФ, АК |
| Беременность | Метилдопа, АК (нифедипин), β-АБ (бисопролол, небиволол) |

Примечание. ЦВБ – цереброваскулярные болезни, ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 2. Абсолютные и относительные противопоказания к назначению разных групп АГП [5]

| Класс препаратов | Абсолютные противопоказания | Относительные противопоказания |
|--------------------------|---|--|
| ИАПФ | Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе | Женщины детородного возраста |
| БРА | Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий | Женщины детородного возраста |
| АК дигидропиридиновые | – | Тахикардии, ХСН |
| АК недигидропиридиновые | Атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, ХСН, сниженная фракция выброса ЛЖ | – |
| β-АБ | Атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, бронхиальная астма | Метаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе, спортсмены и физически активные пациенты, ХОБЛ (за исключением β-АБ с вазодилатирующим эффектом) |
| Тиазидные диуретики | Подагра | Метаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе, гипер- и гипокалиемия, беременность |
| Антагонисты альдостерона | Гиперкалиемия, острая и хроническая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) | – |

Таблица 3. БРА, зарегистрированные в РФ

| МНН* | Торговые названия (выделены оригинальные препараты) | Дозировка в таблетках, мг |
|-------------|--|---------------------------|
| Валсартан | Диован ®, Вальсакор, Валз, Валсафорс, Тарег, Валаар, Нортиван® | 40; 80; 160; 320 |
| Ирбесартан | Апровель ®, Ирсар, Ибертан, Фирмаста | 75; 150; 300 |
| Кандесартан | Атаканд ®, Ангиаканд, Кандекор®, Ордисс | 8; 16; 32 |
| Лозартан | Козаар ®, Лориста, Лозап, Презартан, Блоктран®, Вазотенз®, Лозарел® | 12,5; 25; 50; 100 |
| Олмесартан | Кардосал ®, Олимистра® | 10; 20; 40 |
| Телмисартан | Прайтор ®, Микардис® | 40; 80 |
| Эпросартан | Теветен ®, Навитен | 400; 600 |

*МНН – международное непатентованное наименование.

зывают обратное развитие ГМЛЖ у больных АГ, увеличивают почечный кровоток, не оказывая существенного влияния на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Они уменьшают экскрецию альбуминов с мочой у больных АГ при диабетической нефропатии, не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липидный состав крови.

Их эффекты изучены в долгосрочных исследованиях также у больных с разными ССЗ, что позволило расширить и уточнить показания для применения БРА. Так, доказана эффективность БРА в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и улучшения прогноза жизни у разных категорий больных АГ: у пожилых больных с ХСН (ELITE) [12], у больных АГ в сочетании с СД (RENAAL) [13], на фоне высокого сердечно-сосудистого риска (VALUE) [14], при ХСН (CHARM) [15] и т.д.

Все это позволило в значительной мере расширить показания для предпочтительного выбора БРА [4, 5]. Это больные АГ, имеющие следующие клинические ситуации или заболевания:

- ГМЛЖ;
- ХСН или бессимптомная дисфункция ЛЖ;
- МАУ (диабетического и недиабетического генеза);
- снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин;
- острый инфаркт миокарда в анамнезе;
- пароксизмы мерцательной аритмии;
- метаболический синдром;
- СД;
- непереносимость ИАПФ (кашель).

Важной характеристикой препаратов из класса сартанов является присущий им хороший профиль безопасности в целом, а частота развития такого нежелательного явления, как сухой кашель (отмечается у 10–30% больных, принимающих ИАПФ), на фоне лечения БРА встречается крайне редко, лишь в 1–2% случаев.

Далее мы более подробно рассмотрим возможности олмесартана, БРА, который появился в клинической практике одним из последних в своем классе. Препарат выпускается компанией «Берлин-Хеми/А.Менарини» под торговым названием Кардосал® и в нашей стране зарегистрирован для лечения больных с эссенциальной АГ. Олмесартан выпускается в таблетках по 10, 20 и 40 мг, что позволяет индивидуально варьировать дозы.

Фармакологические свойства олмесартана

Как и большинство БРА, олмесартан представляет собой пролекарство (олмесартана медоксомил), которое под воздействием ферментов превращается в фармакологически активный метаболит. Биодоступность олмесартана низкая и составляет в среднем 25,6%. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 2 ч после приема внутрь. Наблюдается линейная зависимость концентрации олмесартана в крови от принятой дозы в диапазоне до 80 мг. Олмесартан на 99% связывается с белками плазмы, однако значимого взаимодействия с другими препаратами, также имеющими высокую связь с белком (например, с варфарином) не отмечено. Также нет клинически значимых взаимодействий с препаратами, влияющими на систему цитохрома P-450 [16].

При многократном приеме период полувыведения составляет 10–15 ч, высокий и продолжительный уровень АТ-блокады обеспечивает 24-часовое действие, позволяющее принимать его 1 раз в сутки.

Экскретируется олмесартан в неизменном виде через почки (40%) и печень (60%). Так как препарат преимущественно выводится с желчью, он не рекомендуется к применению у пациентов с обструкцией желчных путей.

При нарушениях функции почек может быть нарастание концентрации олмесартана медоксомила пропорционально степени нарушения. Такая же зависимость наблю-

Таблица 4. Клинические исследования с БРА ольмесартаном

| Исследование | Препараты сравнения | Длительность | Категория больных | Комментарии |
|---|--|--------------|--|---|
| Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [18] | CS-866 (n=16) | 4 нед | АГ 1–2-й степени | Антигипертензивная эффективность, хороший профиль безопасности, максимальный эффект в дозе 10–20 мг/сут |
| Метаанализ 7 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [19] | Ольмесартан vs плацебо (n=3095) | 6–52 нед | АГ 1–2-й степени | Дозозависимый антигипертензивный эффект доказан для доз 5, 10, 20 и 40 мг ольмесартана |
| Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [20] | Ольмесартан (n=165) Атенолол (n=161) | 12 нед | АГ 1–2-й степени | Снижение САД было больше на фоне ольмесартана (20,7 мм рт. ст.), чем на фоне атенолола (17,2 мм рт. ст.) Степень снижения ДАД в группе ольмесартана и атенолола не различалась (14 и 14,3 мм рт. ст. соответственно) |
| Многоцентровое рандомизированное двойное слепое параллельное [21] | Ольмесартан + ГХТ (n=164) Атенолол + ГХТ (n=164) | 12 нед | АГ 2–3-й степени | Показана сопоставимая степень снижения АД |
| Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое [22] | Ольмесартан (n=188) Амлодипин (n=186) | 8 нед | АГ 1–2-й степени | По антигипертензивной эффективности ольмесартан не уступает амлодипину. Снижение АД составило 13,0/8,2 мм рт. ст. в группе ольмесартана и 12,9/7,4 мм рт. ст. в группе амлодипина. Частота побочных эффектов (отеков) была выше в случае приема амлодипина |
| Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое [23] | Ольмесартан (n=187) Фелодипин (n=194) | 12 нед | АГ 2–3-й степени | По антигипертензивной эффективности не выявлено статистически значимых различий (снижение АД на 19,9/17,5 мм рт. ст. в группе ольмесартана и на 19,1/17,0 мм рт. ст. в группе фелодипина) |
| Рандомизированное двойное слепое [24] | Ольмесартан (n=160) Лозартан (n=156) | 12 нед | АГ 1–2-й степени | Более выраженное снижение среднего ДАД (на 10,6 мм рт. ст.) по сравнению с лозартаном (на 8,5 мм рт. ст.); $p < 0,5$ |
| Двойное слепое рандомизированное многоцентровое [25] | Ольмесартан (n=147) Лозартан (n=150) Валсартан (n=145) Ирбесартан (n=146) | 8 нед | АГ 1–2-й степени | Более выраженное снижение ДАД на фоне ольмесартана (на 11,5 мм рт. ст.) по сравнению лозартаном (на 8,2 мм рт. ст.), валсартаном (на 7,9 мм рт. ст.), ирбесартаном (на 9,9 мм рт. ст.). Снижение САД было сравнимо одинаковым |
| Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое [26] | Ольмесартан (n=312) Кандесартан (n=323) | 8 нед | АГ 1–2-й степени | Препараты привели к абсолютному снижению как САД, так и ДАД к концу лечения, более выраженным это снижение было в группе пациентов, получавших ольмесартан. Доля пациентов, достигших целевого АД при приеме ольмесартана и кандесартана, в соответствии с JSH составила 37,5 и 26,6% ($p = 0,003$) и с ESH/ESC – 25,6 и 14,9% ($p < 0,001$) соответственно. Снижение АД в последние 4 ч мониторинга более выражено у пациентов, получавших ольмесартан, оцененное по рекомендациям JSH или ESH/ESC, – 39,1 и 33,3% по сравнению с кандесартаном: 31,6 и 22,9% ($p < 0,001$) соответственно |
| ROADMAP Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное [28] | Ольмесартан (n=4447) | 12 мес | СД типа 2 | Целевые цифры АД достигались у 80% больных в группе ольмесартана и у 71% больных в группе плацебо. Развитие МАУ зарегистрировано у 8,2% больных в группе ольмесартана и у 9,8% больных в группе плацебо (коэффициент риска в отношении вероятности развития МАУ составил 0,77; $p = 0,01$) |
| DOHSAM Рандомизированное открытое сравнительное [29, 30] | Ольмесартан Кандесартан Валсартан Лозартан Телмисартан | 12 мес | АГ 1–2-й степени | Доказана эффективность ольмесартана в отношении утреннего АД перед приемом очередной дозы (24-часовая нормализация давления) |
| OLIVUS Проспективное рандомизированное многоцентровое [31] | Ольмесартан (n=247) | 14 мес | Стабильная стенокардия напряжения и поражение коронарных артерий | Положительное влияние ольмесартана на процессы прогрессирования атеросклеротической бляшки коронарной артерии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Показано уменьшение общего объема атеросклеротической бляшки на 5,4% и процентного изменения объема атеросклеротической бляшки на 3,1% на фоне приема ольмесартана по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования |

дается и при печеночной недостаточности, что и в том и в другом случае требует осторожности при применении препарата и тщательного контроля за биохимическими показателями. При клиренсе креатинина менее 20 мл/мин применение ольмесартана противопоказано [17].

Опыт клинического применения ольмесартана

За 10 лет использования в широкой клинической практике накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о высокой антигипертензивной эффективности и благоприятном профиле безопасности ольмесартана. Результаты некоторых наиболее значимых исследований с ольмесартаном суммированы в табл. 4. Обращает на себя

внимание то, что, во-первых, эффективность ольмесартана доказана не только в плацебо-контролируемых исследованиях, но и в сравнении с другими антигипертензивными ЛС, в том числе с другими сартанами, во-вторых – у разных категорий больных АГ с сопутствующими заболеваниями и в особых клинических ситуациях [18–31].

Следует отметить такие преимущества, как 24-часовой контроль уровня АД и влияние его на самые «опасные», угрожаемые по сердечно-сосудистым инцидентам предутренние часы, а также наиболее высокий процент достижения целевых значений АД среди всего класса сартанов: частота достижения целевых значений АД в группе ольмесартана – 52,9%, лозартана – 40,3%, валсартана –

35,4%, ирбесартана – 47% [28]. Помимо оценки антигипертензивной эффективности олмесартана, которая, как было отмечено ранее, доказана в большом количестве клинических исследований, изучаются и другие его потенциально благоприятные свойства, в частности метаболические эффекты у больных СД [29], положительное влияние на процессы прогрессирования атеросклеротической бляшки коронарной артерии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения [30]. Результаты внутрисосудистого ультразвукового исследования позволили выявить уменьшение общего объема атеросклеротической бляшки на 5,4% и процентного изменения объема атеросклеротической бляшки на 3,1% на фоне приема олмесартана [30]. Эти данные в значительной степени расширяют возможности назначения олмесартана врачами первичного звена для долгосрочной вторичной медикаментозной профилактики больным АГ с коморбидными состояниями.

Важным аспектом рационального выбора лекарственного средства является контроль безопасности и переносимости. Метаанализ 20 исследований олмесартана, который провели J.Scholze и соавт. и в который в общей сложности вошли 156 682 больных АГ [31], показал, что при мониторинге нежелательных реакций общая их частота составляет в среднем 0,4% и не зависит от дозы олмесартана, возраста больных (старше 65 лет) и наличия сопутствующих заболеваний. Параллельно был проведен сводный анализ клинической эффективности по общему числу пациентов, достигших целевого АД и ответивших на терапию олмесартаном (снижение АД > 20/10 мм рт. ст.). Исследование показало, что ответили на терапию около 90% пациентов, однако достигших целевого АД было меньше, особенно в группе высокого риска и с нарушением функции почек.

Заключение

Таким образом, в настоящее время при выборе рациональной фармакотерапии АГ врач должен ставить своей целью не только в необходимой степени снизить АД, но и учитывать способность тех или иных препаратов уменьшать сердечно-сосудистый риск и предотвращать сердечно-сосудистые осложнения.

Олмесартан является высокоэффективным АПТ, доказавшим свои эффективность и высокий профиль безопасности в клинических исследованиях как по сравнению с другими сартанами, так и с препаратами других групп. Антигипертензивная эффективность олмесартана сочетается с дополнительными органопротективными свойствами, в частности нефропротективными, что расширяет возможности его клинического применения.

Литература

1. Pereira M, Lumet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; 27: 963–75.
2. Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1129–34.
3. Redon J, Olsen MH, Cooper RS et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32: 1424–31.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клиническая рекомендация Минздрава РФ, 2013; <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>
6. Haralambos P, Gavras, Salernob CM. The angiotensin II Type 1 receptor blocker losartan in clinical practice: a review. *Clin Ther* 1996; 18 (6): 1058–67.
7. Oparril S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2000; 13 (1 Pt 2): 18S–24S.

8. Edwards RM, Aiyar N, Oblstein EH et al. Pharmacological characterization of the nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, SK&F 108566. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 175–81.
9. Israïli ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14 (Suppl. 1): S73–86.
10. Puig JG et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1033–9.
11. Wurzner C et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2001; 19: 1855–60.
12. Pitt B et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–52.
13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
14. Julius S, Kjeldsen SE et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
15. Granger CB, McMurray JJV et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–6.
16. Warner GT, Jarvis B. Olmesartan medoxomil. *Drugs* 2002; 62 (9): 1345–53; discussion 1354–6.
17. Von Bergmann K, Laeis P, Püchler K et al. Olmesartan medoxomil: influence of age, renal and hepatic function on the pharmacokinetics of olmesartan medoxomil. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl. 1): S33–S40.
18. Püchler K, Laeis P, Witte PU, Brunner HR. Blood pressure and endocrine effects of single doses of CS-866, a novel angiotensin II antagonist, in salt-restricted hypertensive patients. *J Hypertens* 1997; 15 (2): 1809–12.
19. Püchler K, Laeis P, Stumpe KO. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl. 1): 41–8.
20. Van Mieghem W. A multi-centre, double-blind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II-antagonist olmesartan medoxomil versus atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension (Abstract). *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl. 1): S152.
21. Ball KJ, Williams PA, Stumpe KO. Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents: olmesartan medoxomil versus antihypertensives. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl. 1): S49–S56.
22. Chrysant SG, Marbury T. The antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: A57 (Abstract).
23. David HG, Smith. Strategies to Meet Lower Blood Pressure Goals With a New Standard in Angiotensin II Receptor Blockade. *Am J Hypertens* 2002; 15: 108–14.
24. Brunner HR, Laeis P. Clinical efficacy of olmesartan medoxomil. *J Hypertens* 2003; 21 (2): 43–6.
25. David HG, Smith, 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.
26. Brunner HR, Arakawa K. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil in achieving 24-hour blood pressure reductions and ambulatory blood pressure goals. *Clin Drug Invest* 2006; 26 (4): 185–93.
27. Ritz E, Viberti GC, Ruitope LM et al. Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *Diabetologia* 2010; 53 (1): 49–57.
28. 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.
29. 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.
30. Hirobata A, Yamamoto K, Miyoshi T et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLVUS (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (10): 976–82.
31. Scholze JR, Schaefer A, Kreuz R. Safety and efficacy of olmesartan: an observational pooled-analysis of 156 682 hypertensive patients. *Expert Opin Drug Saf* 2011.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хемп/Аменарини»

— * —