

# Современные аспекты антигипертензивной терапии с позиции кардио- и нефропротективного воздействия: фокус на олмесартан

А. Г. ЕВДОКИМОВА<sup>1</sup>, Ю. В. РЫЖОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, кафедра госпитальной терапии № 2, Москва

<sup>2</sup> Главный военный клинический госпиталь ВВ МВД России, Балашиха, Московская область

## Up-to-Date Aspects of Antihypertensive Therapy from the Viewpoint of Cardio- and Nephroprotective Action: Olmesartan

A. G. EVDOKIMOVA, YU. V. RYZHOVA

A. I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Moscow

General Military Clinical Hospital, Moscow Region, Balashikha

Представлен краткий обзор литературы по вопросу возможности оптимизации лечения артериальной гипертензии при применении органопротективных антигипертензивных средств. Олмесартан — один из наиболее хорошо и всесторонне изученных блокаторов рецепторов к ангиотензину II, оказывающий антигипертензивный эффект, а также обладающий кардио-вазо- и нефропротективными и плеотропными свойствами. Применение данного препарата основывается на принципах доказательной медицины.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, оптимизация лечения, олмесартан.

The literature data on possible optimization of the arterial hypertension management with organoprotective antihypertensive agents are reviewed. Olmesartan is one of the most thoroughly investigated agents blocking the receptors to angiotensin-II that shows antihypertensive effect and has cardiovascular- and nephroprotective as well as pleotropic properties. The use of Olmesartan is based on the principles of proof medicine.

**Key words:** arterial hypertension, treatment, optimization, olmesartan.

По данным ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются доминирующей причиной смерти во всём мире. Ежегодно в мире от болезней системы кровообращения (БСК) умирают 17,5 млн человек [1]. Федеральная служба государственной статистики сообщает, что в 2012 г. в России эта цифра составила 761,3 на 100 тыс. населения. Несмотря на то что в последние годы наблюдается тенденция к снижению данного показателя, мы ещё далеки от цели, которую поставил Президент России по снижению показателя смертности от БСК: к 2018 г. он должен снизиться до 649,4 на 100 тыс. населения [2, 3].

Основным модифицируемым фактором риска развития БСК по-прежнему остается артериальная гипертензия (АГ), распространённость которой чрезвычайно высока в нашей стране. Как показал опыт большинства развитых стран, наиболее выгодной в отношении снижения

смертности от ССЗ является борьба с факторами риска, в том числе и АГ, определяя более 50% успеха в снижении смертности [1]. Именно поэтому эффективное лечение АГ по-прежнему остается приоритетной программой во всём мире, в том числе в России [3].

### Важность своевременной диагностики поражений органов-мишеней

В новых рекомендациях по лечению АГ, созданных Европейским обществом по гипертонии (ЕОГ, ESH) и Европейским обществом кардиологов (ЕОК, ESC), в 2013 г. усилился акцент не только на достижение целевых цифр артериального давления (АД), но и на своевременную диагностику поражения органов-мишеней. Это связано с обновлением данных об их прогностическом значении за прошедшие пять лет с момента выхода предшествующих рекомендаций [4].

Серьёзным аргументом в пользу целесообразности выявления поражения органов-мишеней в повседневной клинической практике является тот факт, что любое из органного поражения, в

© А.Г. Евдокимова, Ю.В. Рыжова, 2015

Адрес для корреспонденции:

том числе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), а также микроальбуминурия (МАУ), являются независимыми от стратификации по SCORE предикторами сердечно-сосудистой смертности [4].

### **Современные подходы к оптимизации антигипертензивной терапии с позиции органопротективного воздействия**

В соответствии с последним вариантом Европейских рекомендаций по лечению больных АГ не предполагается дифференцированный подход к выбору антигипертензивных препаратов в зависимости от доказательств эффективности их применения [5], т.е. не существует какого-либо универсального ранжирования антигипертензивных препаратов в связи с отсутствием их предпочтительности [4, 6]. Для эффективной антигипертензивной терапии возможно применение пяти классов лекарственных препаратов: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов АТ1-рецепторов (БРА), бета-адреноблокаторов (БАБ), тиазидовых диуретиков (ТД) и антагонистов кальция (АК). Европейские эксперты подчеркивают, что препараты указанных классов подходят для инициации и продолжения лечения АГ как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии [4, 6, 7].

Тем не менее сохраняется утверждение от том, что в каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия различных классов антигипертензивных препаратов, обнаруженные при проведении рандомизированных исследований. Представители одного класса могут иметь особые свойства, которые делают их назначение более обоснованным [7].

По мнению С. Р. Гиляревского [5], возникает некоторое противоречие. С одной стороны, европейские эксперты подчеркивают важность доказательной информации для выработки тактики лечения АГ, а с другой — указывают, что для установления иерархии антигипертензивных препаратов в зависимости от их эффективности и обоснованности применения в определённых клинических ситуациях доказательной информации явно недостаточно. Последнее обусловлено малым количеством исследований, в ходе которых проводилось прямое сравнение эффектов приёма антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам. Закономерно возникает вопрос, следовало ли создавать новый вариант рекомендаций, поскольку они не могут дать определённый ответ по поводу оптимальной тактики лекарственной терапии у многих больных АГ [5].

Тем не менее в рекомендациях по лечению АГ ESH/ESC 2013 г., как и в предшествующих, указывается, что достижение целевых уровней АД

по-прежнему является первым и обязательным условием успешного лечения больных АГ [7, 8].

При этом также чётко установлено, что нормализовав значения АД, мы ещё не исчерпали всех возможностей успешной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Дальнейшему снижению риска их развития способствуют обратимые изменения органов-мишеней, в том числе сердца и почек [6].

Учитывая усилившееся внимание к терапии с позиций органопротекции, практикующий врач должен ставить своей первостепенной задачей не только эффективно снижать АД, но и улучшать состояние органов-мишеней, тем самым нивелировать риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [9, 10]. Крайне важно учитывать дополнительные органопротективные свойства препаратов, зачастую не связанные напрямую со снижением АД [7, 8]. Это поставило новые цели перед антигипертензивной терапией (АГТ) и одновременно выдвинуло новые требования к антигипертензивным препаратам [6, 11].

На сегодняшний день дискуссия об АД-независимых эффектах антигипертензивных препаратов продолжается. Современная гипертензиология делает акцент на кардиопротективные и нефропротективные эффекты антигипертензивных препаратов [8].

Такие эффекты обсуждаются в первую очередь у препаратов, снижающих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в связи с её доминирующей ролью в развитии поражения органов-мишеней, и у антагонистов кальция (АК) в связи с их способностью тормозить процессы атерогенеза за счёт коррекции эндотелиальной дисфункции, активации антиоксидативных механизмов, благотворного влияния на углеводный и липидный обмен [12].

Считается, что устранение ГЛЖ при эссенциальной гипертензии — это самостоятельная терапевтическая цель и признак эффективной антигипертензивной терапии в целом. Обратное развитие ГЛЖ сопровождается целым рядом благоприятных последствий, а именно улучшением коронарного резерва сердца, уменьшением желудочковых нарушений ритма и улучшением диастолической функции, что в конечном итоге приводит к снижению кардиоваскулярного риска [11, 13].

За последние несколько лет проблема ранней диагностики поражения почек и нефропротекции активно обсуждалась, а Европейские и Российские рекомендации по хронической болезни почек (ХБП) крайне быстро пересматривались. Учитывая мировой опыт и данные крупных завершившихся рандомизированных клинических исследований, вышли новые пересмотренные Российские рекомендации «Сердечно-сосудистый риск и ХБП: стратегии кардио-нефропротекции»

2014 г., согласно которым скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и уровень альбуминурии имеют самостоятельное прогностическое значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Выработаны четкие критерии по диагностике ХБП, в том числе развившейся на фоне АГ, и методы медикаментозной коррекции [14].

Доказано, что наиболее ранним («субклиническим») клиническим маркером поражения почек как органа-мишени АГ является МАУ, представления о диагностическом значении которой претерпели в последние годы значительные изменения [13, 15–18]. Диагноз обусловленного АГ поражения почек основывается на обнаружении сниженной функции почек и/или повышенной экскреции альбумина с мочой [4, 19].

Поэтому предотвращение возникновения и достижение регресса МАУ, как и ГЛЖ, учитывая высокую прогностическую значимость этого маркера ССО, также является необходимым условием успешной АГТ.

Учитывая доминирующую роль РААС в развитии поражения сердца и почек при АГ, наиболее эффективные современные подходы, направленные на достижение регресса ГЛЖ и МАУ, ассоциированы с фармакологической блокадой РААС [7, 11, 20].

### **Место БРА в кардио- и нефропротекции**

Способность воздействовать на нейрогуморальное звено патогенеза поражения органов-мишеней доказана для ИАПФ и блокаторов АТ1-рецепторов АТ II [4, 7].

Долгое время «единоличными лидерами» являлись ИАПФ. В течение последних 10 лет БРА прошли путь от заведомо более дорогостоящей альтернативы ИАПФ, применение которой считали оправданным только при непереносимости последних, до антигипертензивных препаратов первого ряда, показания к назначению которых с каждым годом расширяются [8, 21, 22].

Это объясняется тем, что БРА сочетают высокую антигипертензивную эффективность с мощным органопротективным действием и превосходной переносимостью. Они способны вызывать обратное развитие ГЛЖ, уменьшают внутриклубочковую гипертензию и протеинурию, ослабляют развитие фиброзных изменений в сердце и почках [23]. По мере изучения и накопления клинического опыта стало понятно, что, оказывая мощное органопротективное действие, БРА улучшают выживаемость в первую очередь у больных АГ с высоким риском развития осложнений, в том числе с ГЛЖ и нарушением функции почек [22].

Учитывая наличие двух путей образования АТII — под действием АПФ преимущественно в сосудистом русле и с помощью альтернативного

пути преимущественно в тканях, можно объяснить значимый органопротективный эффект БРА при воздействии на тканевые рецепторы [8].

### **Классификация БРА**

В настоящее время группа БРА представлена большим количеством препаратов, которые при общем механизме действия весьма неоднородны [8, 22].

С практической точки зрения в первую очередь имеет значение различие внутри группы БРА по степени связывания с рецептором. Современные БРА превышают аффинитет АТII к ангиотензиновым рецепторам в тысячи раз. Самую высокую аффинность к АТ1-рецепторам имеют новые препараты — валсартан (20000), кандесартан и олмесартан (12500), по сравнению, например, с лозартаном (1000). Лозартан и валсартан характеризуются конкурентным антагонизмом, кандесартан, олмесартан и телмисартан обладают непреодолимым антагонизмом [8]. Биодоступность препаратов хотя и различается, но в основном низкая и не превышает 40%. Связь с белком, как правило, высокая. Различается также и липофильность: самая высокая у телмисартана, относительно низкая у лозартана и это может определять распределение препаратов в тканях. Значительная вариабельность наблюдается у периода полувыведения: самый короткий наблюдается у лозартана и валсартана, самый длительный — у олмесартана и телмисартана. Кроме того, некоторые БРА, подверженные пресистемному метаболизму для создания активной формы (prodrug), в условиях нарушения функции метаболизирующих органов могут создавать непостоянные концентрации активных метаболитов в крови у разных пациентов [10, 24].

Такое разнообразие фармакокинетики БРА определяет и разнообразие их клинических эффектов. Поэтому фармакодинамические особенности БРА, влияние на АД в сравнении с другими гипотензивными препаратами (ГП) и средство к разным ангиотензиновым рецепторам, органопротективное действие и безопасность применения активно изучаются [8].

### **Кардиопротективные эффекты БРА**

Наиболее значимым исследованием, которое предопределило представления о БРА как о препаратах выбора при ГЛЖ и является краеугольным камнем в формировании практических рекомендаций для лечения больных АГ и ГЛЖ, стало исследование LIFE (более 9 тыс. больных). Согласно результатам исследования, применение у больных лозартана в сравнении с пациентами, получавшими  $\beta$ -блокатор (атенолол), сопровождалось достоверно более значимым регрессом ГЛЖ [25–27].

В дальнейшем преимущества БРА подкрепились результатами SILVHIA, где ирбесартан также оказался более эффективным, чем атенолол (на 48%), в снижении ГЛЖ [28, 29], а также исследованием SATCH, в котором кандесартан по своему эффекту влияния на регресс ГЛЖ был сравним с эналаприлом [11].

Эти исследования убедительно доказали, что БРА индуцируют регресс гипертрофии миокарда.

Еще в 2002 г. был получен результат крупного мета-анализа (80 РКИ, 3767 пациентов), который показал, что БРА уменьшают ИММЛЖ на 13%, превосходя антагонисты кальция (-11%), ИАПФ (-10%), диуретики (-8%) и бета-адреноблокаторы (-6%) [8].

В проведенном мета-анализе (6001 пациент) также сравнивались эффекты основных классов ГП по снижению ММЛЖ у больных АГ. Значимых различий между ИАПФ, БКК и диуретиками получено не было. Наименьший показатель изменения ММЛЖ наблюдался в группе БАБ (9,8%), при этом сартаны достоверно превосходили БАБ ( $p=0,01$ ), снижая МЛЖ на 12,5% [8, 30].

Таким образом, БРА являются лидерами по способности вызывать регресс ГЛЖ, что определяется их способностью подавлять активность тканевых РААС, играющих ведущую патогенетическую роль в развитии поражения органов-мишеней [29].

### Нефропротективное действие БРА

Нефропротективное действие БРА у пациентов с АГ показано в ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), таких как RENAAL (лозартан), MARVAL (валсартан), CALM (кандесартан), IDNT и IRMA-II (ирбесартан), AMADEO (телмисартан, лозартан), DETAIL (телмисартан), VIVALDI (телмисартан, валсартан), ROADMAP (олмесартан), а также мета-анализов, охватывающих большой объем наблюдений. Все исследования демонстрируют значительный нефропротективный эффект БРА, который заключается в предотвращении или уменьшении МАУ-критерия риска прогрессирования почечной недостаточности [11, 13].

Проведены сравнительные исследования нефропротективного действия разных препаратов внутри класса БРА.

В исследовании VIVALDI (815 пациентов с СД, АГ и нефропатией, 1 год наблюдения) показаны аналогичные антипротеинурические эффекты телмисартана в дозе 80 мг и валсартана в дозе 160 мг: снижение уровня МАУ на 33% в каждой из групп, различий в снижении ИАК не было. В исследовании AMADEO (860 пациентов с СД, АГ и нефропатией, 52 нед наблюдения) ИАК достоверно больше снизился в группе телмисартана

по 40–80 мг (на 29,8%), нежели в группе лозартана (на 21,4%) [8, 11, 13].

Таким образом, наличие целого спектра органопротективных эффектов делает БРА препаратами выбора при АГ с поражением органов-мишеней, которые традиционно оценивают в том числе по влиянию на ММЛЖ и МАУ [8, 13].

### Олмесартан

Особый интерес вызывает один из новых представителей класса БРА — олмесартан.

**Преимущества олмесартана.** За период чуть более 10 лет, прошедших с момента появления олмесартана в широкой клинической практике, накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о высокой антигипертензивной эффективности и благоприятном профиле безопасности. А в ряде сравнительных рандомизированных контролируемых исследований при сравнении антигипертензивного эффекта разных БРА были получены сведения об определенных преимуществах олмесартана в лечении больных АГ как по сравнению с другими БРА, так и по сравнению с антигипертензивными препаратами других групп 1-го ряда [10].

**Особенности фармакокинетики олмесартана.** Олмесартан, являясь пролекарством, при приеме внутрь быстро гидролизует, превращаясь в активный метаболит; биодоступность его составляет около 25% (прием пищи на биодоступность не влияет). Олмесартан связывается с белками крови на 99%, имеет два пути экскреции: выводится с желчью и мочой, поэтому при умеренном нарушении функции печени и почек — при клиренсе креатинина (КК) свыше 30 мл/мин коррекции дозы не требуется; при КК более 20 мл/мин, согласно инструкции, применение препарата с осторожностью; у больных с КК менее 30 мл/мин не следует превышать дозу олмесартана 20 мг/день; при КК менее 20 мл/мин, согласно инструкции, применение препарата противопоказано [31]. Пик концентрации в плазме крови достигается через 12 ч после приема препарата. Период полувыведения составляет 12–18 ч, что обеспечивает длительность действия более 24 ч при однократном приеме в сутки [23].

В чем же заключается его существенное отличие от других БРА? Олмесартан имеет особый механизм связывания с АТ 1-рецепторами АТ II: препарат «контактирует» с двумя сайтами рецептора, содержащего ОН- и а-СООН-группы (вовлечение домена двойной цепи, в то время как для большинства представителей группы БРА характерно связывание с доменом рецептора, содержащим ОН-группу. Этот факт обеспечивает олмесартану более пролонгированное блокирование эффектов АТ II в течение 24 ч [11].

**Кардиопротективный эффект олмесартана.** Экспериментальные исследования раскрыли ме-

ханизмы действия олмесартана. Оказалось, что он повышает экспрессию ACE2 и, соответственно, концентрацию AT1-7 за счёт конвертации AT II, снижая при этом плазменную концентрацию последнего. Олмесартан также проявляет ингибирующее действие на АПФ в дополнение к блокирующему влиянию на AT1-рецепторы и таким образом предотвращает увеличение уровня AT II. Эти эффекты обеспечивают протективное влияние препарата на сердечно-сосудистое ремоделирование за счёт увеличения продукции NO кардиомиоцитами и концентрации AT1-7 благодаря сверхэкспрессии АПФ2 [11, 32].

Клинические исследования подтвердили преимущества олмесартана по влиянию на регресс ГЛЖ. Особенно показательным это было продемонстрировано при переходе с одного БРА на олмесартан. Так, 50 стабильных амбулаторных пациентов с гипертонической болезнью, которые получали кандесартан более чем 1 год, были рандомизированы на 2 группы: контрольную группу ( $n=25$ ; непрерывное лечение кандесартаном при стабильной дозе) и группу олмесартана ( $n=25$ ; терапия кандесартаном 8 мг/сут была изменена на олмесартан в дозе 20 мг/сут). Через 12 мес наблюдений не было выявлено различий между группами в снижении АТ, однако в группе олмесартана плазменные уровни AT II достоверно снизились, как и показатель индекса массы миокарда ЛЖ — ИММЛЖ ( $135 \pm 36$  г/м<sup>2</sup> vs  $12 \pm 29$  г/м<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ) В группе кандесартана подобных изменений не было отмечено. Эти данные демонстрируют, что замена кандесартана на олмесартан сопровождается рядом позитивных эффектов: снижением ИММЛЖ и плазменного уровня AT II без изменений показателей АТ и альдостерона в течение 12 мес [11, 24, 32].

Похожее по дизайну проспективное слепое исследование было проведено в Японии [31]. 56 пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам и получавших до этого кандесартан, были переведены на сопоставимые дозы олмесартана (20–40 мг/сут). В ходе наблюдения установлено достоверное снижение плазменных уровней AT I, альдостерона, натрийуретического гормона и С-реактивного белка, что достигло статистически достоверной разницы уже к 6-му месяцу терапии. Но наиболее значимой была динамика показателя ИММЛЖ: с  $159,5 \pm 5,4$  г/м<sup>2</sup> до начала терапии до  $141,1 \pm 4,7$  г/м<sup>2</sup> через 6 мес лечения ( $p = 0,0158$ ) и до  $128,5 \pm 4,6$  г/м<sup>2</sup> через 12 мес ( $p < 0,0001$ ). Снижение ИММЛЖ не коррелировало с уровнем AT II, но достоверно ассоциировалось со снижением концентрации альдостерона. Одновременно у всех пациентов были достигнуты целевые уровни АД через 3 мес лечения. Таким образом, влияние на ГЛЖ и снижение концентрации натрийуретического гормона

обуславливает кардиопротективный эффект олмесартана [11, 31].

**Нефропротективный эффект олмесартана.** Изначально нефропротективные свойства олмесартана удалось обосновать с патогенетических позиций в экспериментальных исследованиях. У мышей с ВИЧ-индуцированной нефропатией введение ангиотензина II приводило к заметному нарастанию протеинурии, морфологических признаков повреждения подоцитов и выраженности гломерулосклероза. Применение олмесартана сопровождалось заметным уменьшением распространённости гломерулосклероза и снижением экскреции белка с мочой [33]. Кроме того, показано, что олмесартан блокирует специфические молекулярные сигнальные пути, активируемые ангиотензином II, которые играют важную роль в развитии и прогрессировании диабетического поражения почек [34]. В эксперименте олмесартан также уменьшал гломерулярную экспрессию десмина — маркера повреждения подоцитов с одновременным снижением экскреции альбумина с мочой [18, 35].

После того как была подтверждена способность олмесартана уменьшать МАУ, возник вопрос: удастся ли с помощью олмесартана предупредить появление МАУ у больных СД II типа? Ответ на этот вопрос был получен в рандомизированном многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) [36]. В него были включены 4447 больных СД II типа без МАУ. Наличие АГ не было обязательным условием включения в исследование (исходное АД  $136 \pm 15/81 \pm 10$  мм рт. ст.). Больных рандомизировали в группу олмесартана (40 мг 1 раз в день) либо плацебо. Для достижения целевых цифр АД (менее 130/80 мм рт. ст.) при необходимости можно было использовать другие антигипертензивные средства, кроме БРА или ИАПФ. Срок наблюдения составил в среднем 3,2 года. Первичной конечной точкой исследования была продолжительность периода, предшествующего появлению МАУ. Вторичными конечными точками были почечные и сердечно-сосудистые исходы. Развитие МАУ было зарегистрировано у 8,2% больных в группе олмесартана и у 9,8% больных в группе плацебо ( $p = 0,01$ ). Продолжительность периода до появления МАУ составила 576 дней в группе плацебо и 722 дня в группе олмесартана, т.е. продолжительность периода без МАУ в группе олмесартана оказалась на 23% больше. Любые нежелательные события несколько чаще регистрировались в группе олмесартана (11,4 и 7,5%;  $p < 0,001$ ), в первую очередь за счёт более частого развития АГ [18, 23, 32].

Частота сердечно-сосудистых осложнений/сердечно-сосудистой смерти составила 4,3% у больных, принимавших ольмесартан, и 4,2% у больных в группе плацебо. Общая смертность в каждой из групп также встречалась с одинаковой частотой. Фатальный инфаркт миокарда или внезапная смерть преимущественно развивались у больных, страдавших ишемической болезнью сердца и с наибольшим снижением уровня САД. Важно отметить, что в группе ольмесартана чаще встречались больные с синдромом перемежающейся хромоты (0,8% vs. 0,4% в группе плацебо;  $p=0,07$ ). Другими словами, в группе ольмесартана были более тяжёлые больные, у которых к тому же чаще регистрировалась АГ. Поэтому результаты исследования ROADMAP никоим образом не свидетельствуют об увеличении сердечно-сосудистой смертности среди больных СД II типа при применении ольмесартана [18, 23].

Таким образом, в исследовании ROADMAP было показано, что ольмесартан способен не только уменьшать выраженность МАУ, но и предупреждать её появление как у пациентов с наличием, так и без АГ [23, 32].

В плане нефропротекции ольмесартан также продемонстрировал более эффективное уменьшение ранних признаков нефропатии по сравнению с другими БРА. Доказательная база в отношении нефропротективной активности существует у лозар-

тана (RENAAL), ирбесартана (IDNT, IRMA), валсартана (MARVAL). Олмесартан не просто пополнил этот перечень БРА — он доказал, что обладает наиболее мощным антипротеинурическим действием. У больных АГ и СД II типа с МАУ, получавших какой-либо другой сартан (валсартан, лозартан, кандесартан, телмисартан), после перевода на ольмесартан через 3 мес отмечено уменьшение степени МАУ (отношение альбумин/креатинин мочи снижалось на 28,4%) [18, 23, 32, 37, 38].

## Заключение

При прочих равных условиях, оцениваемых по степени снижения АД, наличие максимального органопротективного эффекта препарата является предпочтительным в стартовой терапии. В многочисленных работах подчеркивается, что ольмесартан, помимо высокой антигипертензивной эффективности, обладает дополнительными органопротективными свойствами, в частности кардио- и нефропротективными, более выраженными, чем у других представителей своего класса. Таким образом, современная гипертензиология имеет в своем арсенале современный БРА с доказанными наибольшими кардио- и нефропротективными возможностями — ольмесартан, что расширяет возможности его клинического применения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6—e245.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваск тер профилактик* 2012; 11: 1: 5—10. / Oganov R.G., Maslennikova G.Ja. Demograficheskie tendencii v Rossijskoj Federacii: vklad boleznej sistemy krovoobrashhenija. *Kardiovask ter profilakt* 2012; 11: 1: 5—10. [in Russian]
3. Барбараш О.Л., Зверева Т.Н. Комбинация сартана и антагониста кальция — новые горизонты в лечении артериальной гипертензии. *Consilium Med* 2014; 5: 5—10. / Barbarash O.L., Zvereva T.N. Kombinacija sartana i antagonistov kalcija -noveye gorizonty v lechenii arterial'noj gipertenzii. *Consilium Med* 2014; 5: 5—10. [in Russian]
4. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии РМОАГ, 2013 г. *Кардиол вестн* 2015; 1: 5—30. / Rekomendacii po diagnostike i lecheniju arterial'noj gipertonii RMOAG, 2013 g. *Kardiol vestn* 2015; 1: 5—30. [in Russian]
5. Гилjarевский С.Р. Поиск универсальной комбинированной антигипертензивной терапии в условиях ограниченных данных о сравнительной эффективности антигипертензивных средств. *Рационал фармакотер кардиол* 2013; 9: 6: 664—671. / Giljarevskij S.R. Poisk universal'noj kombinirovannoj antigipertenzivnoj terapii v uslovijah ogranichennyh dannyh o sravnitel'noj jeffektivnosti antigipertenzivnyh sredstv. *Racional farmakoter kardiol* 2013; 9: 6: 664—671. [in Russian]
6. Карпов Ю.А., Старостина И.В. Новые рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии: основные изменения. *Росс мед журн* 2013; 27: 1290—1294. / Karpov Ju.A., Starostina I.V. Noveye rekomendacii ESH/ESC 2013 g. po lecheniju arterial'noj gipertonii: osnovnye izmenenija. *Ross med zhurn* 2013; 27: 1290—1294. [in Russian]
7. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Копченев И.И. Антагонист кальция третьего поколения лерканидипин: новые возможности в лечении артериальной гипертензии. *Рационал фармакотер кардиол* 2013; 9: 1: 79—85. / Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Kopchenov I.I. Antagonist kalcija tret'ego pokolenija lerkanidipin: noveye vozmozhnosti v lechenii arterial'noj gipertonii. *Racional farmakoter kardiol* 2013; 9: 1: 79—85. [in Russian]
8. Евдокимова А.Г., Юнко С.А., Евдокимов В.В., Федорова О.В. Подходы к лечению больных артериальной гипертензией в сочетании с нейросенсорной тугоухостью с применением ольмесартана в комплексной терапии. *Кардиол вест* 2015; 1: 44—50. / Evdokimova A.G., S.A.Junko, Evdokimov V.V., Fedorova O.V. Podhody k lecheniju bol'nyh arterial'noj gipertoniej v sochetanii s nejrosensornoj tugouhost'ju s primeneniem olmesartana v kompleksnoj terapii. *Kardiol vest* 2015; 1: 44—50. [in Russian]
9. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? *Систем гипертен* 2010; 4: 5—9. / Chazova I.E., L.G. Ratova Pervoe pokolenie sartanov: est' li perspektivy? *Sistem giperten* 2010; 4: 5—9. [in Russian]
10. Морозова Т.Е., Гурова А.Ю. Место сартанов в лечении артериальной гипертензии. Акцент на ольмесартан. *Систем гипертен* 2011; 2: 22—27. / Morozova T.E., Gurova A.Ju. Mesto sartanov v lechenii arterial'noj gipertenzii. Akcent na olmesartan. *Sistem giperten* 2011; 2: 22—27. [in Russian]
11. Головач И.Ю. Гипертрофия левого желудочка и артериальная гипертензия: новые патогенетические и терапевтические концепции. *Consilium Med* 2013; 10: 13—17. / Golovach I.Ju. Gipertrofija levogo zheludochka i arterial'naja gipertenzija: noveye patogeneticheskie i terapevticheskie koncepcii. *Consilium Med* 2013; 10: 13—17. [in Russian]
12. Адашева Т.В., Задюнченко В.С., Тимофеева Н.Ю. и др. Клинические преимущества и плейотропные эффекты антагонистов кальция. *Бол сердца сосуд* 2010; 4: 52—58. / Adasheva T.V., Zadiunchenko V.S., Timofeeva N.Ju. i dr. Klinicheskie preimushhestva i plejotropnye jeffekty antagonistov kalcija. *Bol serdca sosud* 2010; 4: 52—58. [in Russian]
13. Остроумова О.Д., Хорьков С.А., Копченев И.И. Возможности антагонистов рецепторов к ангиотензину II в органопротекции у больных с артериальной гипертензией: значение для клинической

- практики. *Consilium Med* 2009; 5: 29–32. / Ostroumova O.D., Hor'kov S.A., Kopchenov I.I. Vozможности antagonistov receptorov k angiotenzinu II v organoprotekcii u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej: znachenie dlja klinicheskoj praktiki. *Consilium Med* 2009; 5: 29–32. [in Russian]
14. Российские клинические рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции, 2014. / Rossijskie klinicheskie rekomendacii: Serdechno-sosudistyj risk i hronicheskaja bolezn' pochek: strategii kardio-nefroprotekcii, 2014. [in Russian]
  15. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К. Проблемы нефропротекции у пациентов с артериальной гипертензией. Значение показателя микроальбуминурии для врача общей практики. *Качество жизни. Медицина*. 2005; 3: 22–27. / Arutjunov G.P., Chernjavskaia T.K. Problemy nefroprotekcii u pacientov s arterial'noj gipertoniej. Znachenie pokazatelja mikroal'buminurii dlja vracha obshhej praktiki. *Kachestvo zhizni. Medicina*. 2005; 3: 22–27. [in Russian]
  16. Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Особенности поражения почек при артериальной гипертензии с наличием и отсутствием метаболического синдрома. *Росс кардиол журн* 2008; 6: 4–5. / Sharipova G.X., Chazova I.E. Osobennosti porazhenija pochek pri arterial'noj gipertonii s nalichiem i otsutstviem metabolicheskogo sindroma. *Ross kardiol zhurn* 2008; 6: 4–5. [in Russian]
  17. Подзолков В.И., Булатов В.А. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии. *Росс мед журн* 2008; 11: 1517–1521. / Podzolkov V.I., Bulatov V.A. Miokard. Nefron. Vzglyad cherez prizmu jevoljucii arterial'noj gipertenzii. *Ross med zhurn* 2008; 11: 1517–1521. [in Russian]
  18. Чазова И.Е., Фомин В.В. Управление кардиоренальным синдромом: возможности блокаторов рецепторов ангиотензина II. *Фарматека* 2011; 15: 10–14. / Chazova I.E., V.V. Fomin Upravlenie kardiorenal'nym sindromom: vozможности blokatorov receptorov angiotenzina II. *Farmateka* 2011; 15: 10–14. [in Russian]
  19. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473–2483.
  20. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Микроальбуминурия — интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертензии. *Consilium Med* 2007; 5: 13–19. / Muhin N.A., Fomin V.V., Moiseev S.V. i dr. Mikroal'buminurija — integral'nyj marker kardiorenal'nyh vzaimootnoshenij pri arterial'noj gipertonii. *Sonsilium Med* 2007; 5: 13–19. [in Russian]
  21. Фомин В.В. Блокаторы рецепторов ангиотензина II и защита органов-мишеней: роль лозартана. *Consilium Med* 2009; 11: 10: 14–18. / Fomin V.V. Blokatory receptorov angiotenzina II i zashhita organov-mishnej: rol' lozartana. *Consilium Med* 2009; 11: 10: 14–18. [in Russian]
  22. Карпов Ю.А. Позиция сартанов в лечении АГ на основе доказательств по результатам клинических исследований. *Росс мед журн* 2011; 26: 1614–1619. / Karpov Ju.A. Pozicija sartanov v lechenii AG na osnove dokazatel'stv po rezul'tatam klinicheskikh issledovanij. *Ross med zhurn* 2011; 26: 1614–1619. [in Russian]
  23. Барышников Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И. Роль ольмесартана в клинической практике. *Трудный пациент* 2013; 11: 25–29. / Baryshnikova G.A., Chorbinskaja S.A., Stepanova I.I. Rol' olmesartana v klinicheskoj praktike. *Trudnyj pacient* 2013; 11: 25–29. [in Russian]
  24. Алексанян Л.А., Силина Е.Г. Олмесартан: доказанная высокая эффективность при артериальной гипертензии. *Клинический обзор. Consilium Med* 2011; 1: 19–24. / Aleksanjan L.A., Silina E.G. Olmesartan: dokazannaja vysokaja jeffektivnost' pri arterial'noj gipertenzii. *Klinicheskij obzor. Consilium Med* 2011; 1: 19–24. [in Russian]
  25. Dahlot B., Devereux R.D., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
  26. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., Kjeldsen S.E., Julius S., Nieminen M.S. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Circulation* 2003; 108: 684–690.
  27. Скибицкий В.В. Пациент высокого кардиоваскулярного риска: от органопротекции к улучшению прогноза. *Системные гипертен* 2011; 4: 39–42. / Skibickij V.V. Pacient vysokogo kardiovaskuljarnogo riska: ot organoprotekcii k uluchsheniju prognoza. *Sistemnye giperten* 2011; 4: 39–42. [in Russian]
  28. Malmqvist K., Kahan T., Edner M. et al. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish irbesartan left ventricular hypertrophy investigation versus atenolol (SILVHIA). *Am J Cardiol* 2002; 90: 10: 1107–1112.
  29. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Значение ирбесартана в клинической практике. *Рационал фармакогер кардиол* 2014; 10: 6: 659–664. / Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Znachenie irbesartana v klinicheskoj praktike. *Racional farmakoter kardiol* 2014; 10: 6: 659–664. [in Russian]
  30. Fagard R.H., Celis H., Thijs L., Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009; 54: 1084–1091.
  31. Brunner H.R., 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: 185–193.
  32. Родионов А.В. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии: взгляд через призму клинических рекомендаций 2013 года. *Системные гипертен* 2013; 2: 5–8. / Rodionov A.V. Kombinirovannaja farmakoterapija arterial'noj gipertenzii: vzglyad cherez prizmu klinicheskikh rekomendacij 2013 goda. *Sistemnye giperten* 2013; 2: 5–8. [in Russian]
  33. Ideura H., Hiromura K., Hiramatsu N. et al. Angiotensin II provokes podocyte injury in murine model of HIV-associated nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: 4: 1214–1221.
  34. Mima A., Matsubara T., Arai H. et al. Angiotensin II-dependent Src and Smad1 signaling pathway is crucial for the development of diabetic nephropathy. *Lab Invest* 2006; 86: 9: 927–939.
  35. Ihara G., Kiyomoto H., Kobori H. et al. Regression of superficial glomerular podocyte injury in type 2 diabetic rats with overt albuminuria: effect of angiotensin II blockade. *J Hypertens* 2010; 28: 11: 2289–2298.
  36. Haller H., Ito S., Izzo J.L. et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–917.
  37. Ikeda H., Hamamoto Y., Honjo S. et al. Olmesartan reduced microalbuminuria in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res ClinPract* 2009; 83: 1: 117–118.
  38. Brunner H.R. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens* 2002; 16: Suppl 2: S13–16.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Евдокимова Анна Григорьевна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета МГМСУ им. А. И. Евдокимова

Рыжова Юлия Викторовна, аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета МГМСУ им. А. И. Евдокимова