

Клинично приложение на Олмесартан медоксомил

Доц. Борислав Георгиев¹, чл-кор. проф. Мила Власковска²

¹Национална кардиологична болница

²Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет, София

Резюме

Олмесартан медоксомил е последният ангиотензин II-рецепторен блокер, одобрен за приложение в България. Потенциалните предимства на този медикамент включват еднократно дневно дозиране, отсъствие на значими нежелани реакции и добра поносимост. Олмесартан медоксомил понастоящем се използва като антихипертензивен медикамент и са необходими допълнителни проучвания, които да установят дали може да е полезен в терапията на други сърдечно-съдови заболявания.

Ключови думи: „Олмесартан“, фармакология, хипертония, клинични ефекти

Clinical Application Of Olmesartan Medoxomil

Borislav Georgiev¹, Mila Vlaskovska²

¹National Heart Hospital

²Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University of Sofia

Abstract

Olmesartan medoxomil is the last angiotensin II-receptor blocker approved for use in Bulgaria. The potential advantages of this drug include once-daily dosing, the absence of significant side effects and good tolerability. Olmesartan medoxomil is currently used as an antihypertensive agent, and further studies are needed to determine whether it may be useful in the treatment of other cardiovascular diseases.

Key words: Olmesartan, pharmacology, hypertension, clinical effects

Олмесартан медоксомил е познат на българските лекари след регистрацията му и началото му на приложението му в Европа преди около 10 години. На международни форуми често се докладват резултати от различни по дизайн проучвания и постепенно медикаментът се наложи като мощен и безопасен антихипертензивен медикамент от класа на ангиотензин II-рецепторни блокери (АРБ). През 2012 г. в България бе одобрен олмесартан медоксомил (Олмesta, ТеВа) за терапия на артериалната хипертония. Олмесартан е последния представител от класа АРБ – медикаменти, които инхибират ефектите на ангиотензин II, мощен вазоконстриктор и един от ключовите фактори, участващи в патогенезата на сърдечно-съдовата и бъбречната болест.

Поради вредните ефекти на ангиотензин II при повишение на концентрацията му, атенюирането на действието му е основен фокус в терапията на хронични болести, като хипертонията, сърдечната недостатъчност и протеинурията. Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхиби-

тори) остават терапия на първи избор за тези болестни състояния. Поради механизма си на действие обаче АРБ са ефективна и добре поносима алтернатива и незаменими лекарства при изява на странични ефекти (кашлица, ангиоедем и др.) от приложението на АСЕ-инхибиторите.

Към настоящия момент у нас са одобрени за употреба седем АРБ. Лосартан бе първият АРБ на пазара, последван от валсартан, телмисартан, епросартан, кандесартан, ирбесартан и накрая олмесартан медоксомил. Понастоящем всички налични АРБ са одобрени за терапия на хипертонията, но тези медикаменти са ефективни и в превенцията на атеросклерозата, подобренето на преживяемостта при пациенти със сърдечна недостатъчност, дължаща се на систолна дисфункция, подобрене на ендотелната дисфункция, редукция на протеинурията и запазване на бъбречната функция при пациенти със захарен диабет. Доказателства за терапевтични ползи от големи клинични проучвания са дали основание някои представители от класа да притежават

и други, извън хипертонията, индикации за клинично приложение.

Фармакология

Ангиотензин II е основен вазоактивен хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и играе важна роля в патогенезата на някои хронични заболявания. Той е открит в много тъкани и се образува при конверсията на ангиотензин I в ангиотензин II – реакция, катализирана от ACE. В по-слаба степен ангиотензин II се образува от човешката химаза и по други пътища, независими от ACE. Ангиотензин II реализира биологичните си ефекти чрез свързване с ангиотензиновия рецептор тип 1 (AT1) или тип 2 (AT2). AT1 рецепторът е открит в мозъка, бъбреците, миокарда, съдовете и надбъбречната жлеза, а AT2 – в надбъбречната медула, матката и мозъка. AT1 рецепторите медируют повечето от сърдечно-съдовите и бъбречните ефекти. По-слабо проучена е ролята на AT2 рецепторите, но стимулацията им предизвиква вазодилатация и понижава ендотелната пролиферация. Като всички APB, олмесартан мекдоксомил проявява фармакологичните си ефекти чрез селективна блокада на AT1 рецепторите в съдовата гладка мускулатура, инхибирайки вазоконстрикторния ефект на ангиотензин II. Въ-

преки че APB имат известни структурни и фармакокинетични различия, малки са фармакологичните разлики между отделните представители. Ясно изразена вариация е степента на свързване с AT1 рецептора в сравнение с AT2 рецептора; олмесартан мекдоксомил има 12 500 пъти по-голям афинитет към AT1 рецептора в сравнение с AT2 рецептора, което го поставя на второ място по мощност в класа.

По своя афинитет към AT1 рецептора в сравнение с AT2 рецептора APB се нареждат в следната последователност¹⁻³: валсартан > олмесартан мекдоксомил > кандесартан > ирбесартан > телмисартан > лосартан > епросартан.

Поради липсата на директни сравнителни клинични проучвания, не е известно дали този ред отразява и клиничната ефективност.

Важна характеристика, която повлиява терапевтичната ефективност на медикаментите от този клас, е способността им да се свързват компетитивно или некомпетитивно с AT1 рецептора. Нивото на циркулиращия ангиотензин II може да се повиши с времето при непрекъснатата блокада на ангиотензиновите рецептори от APB. Фармакологичният ефект на компетитивните антагонисти (напр. активни метаболити на епросартан и лосартан) може да бъде преодолян чрез повише-

	Олмесартан	Лосартан	Валсартан	Ирбесартан	Кандесартан	Телмисартан	Епросартан
Бионаличност, %	26	33	10–35	60–80	15	42–58	13
Активен метаболит	Да	Да	Не	Не	Да	Не	Не
T _{max} , часове	1–3	1 (метаболит, 3–4)	2–4	1.5–2	3–4	Не	1–2
Полуживот t _{1/2} , часове	12–18 (метаболит, 8–13)	2 (метаболит, 6–9)	6	11–15	3.5–4 (метаболит, 3–11)	Само 11% биотрансформиран	5–9
Метаболизъм (основен път)	Деестерафикация	CYP-2C9 и 3A4	Неизвестен	CYP 2C9	O-деметиране	Конюгация	Глюкуронидация
Елиминирани, %	8–12 бъбречно, жлъчно	35 бъбречно, 60 жлъчно	10 бъбречно, >80 жлъчно	20 бъбречно, 80 жлъчно	33 бъбречно, 67 жлъчно	>97 жлъчно	7 бъбречно, 90 жлъчно
Взаимодействия с храна	Не	10% понижение на бионаличността	~50% понижение на AUC (несигнификантно)	Не	Не	6%–20% понижение на бионаличността	Забавена абсорбция (несигнификантно)
Медикаментозни взаимодействия (сигнификантни)	Не	Рифампин, флуконазол	Не	Не	Не	Дигоксин	Не
Дозирани при чернодробно увреждане	Без промяна на дозата	Редукция на началната доза	Без промяна на дозата*	Без промяна на дозата*	Без промяна на дозата*	Употреба с внимание	Без промяна на дозата
Дозирани при бъбречно увреждане**	Без промяна на дозата	Без промяна на дозата	Без промяна на дозата***	Без промяна на дозата	Без промяна на дозата	Без промяна на дозата***	Без промяна на дозата

* Без промяна в дозирането при лека до умерена чернодробна дисфункция, повишено внимание при тежка дисфункция (няма налични данни)
 ** Не е необходимо ажустиране на дозата, освен при пациенти с хиповолемия
 *** Без промяна на дозата при лека до умерена бъбречна дисфункция, повишено внимание при тежка дисфункция (няма налични данни)
 AUC – област под кривата; CYP – цитохром P-450, T_{max} – време за достигане на максимална плазмена концентрация

Табл. 1. Фармакокинетични характеристики на ангиотензин-рецепторните блокери

ние на нивото на ангиотензин II, което е причина за по-кратко действие при тези медикаменти и за необходимост от двукратна дневна дозировка за оптимален 24-часов контрол на артериалното налягане при епросартан и лосартан. Терапевтичното действие на некомпетитивните антагонисти (олмесартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан и кандесартан) не се повлиява при повишение на нивото на ангиотензин II, което е причина за по-продължителен полуживот на тези медикаменти и еднократно им дневно дозиране за оптимален 24-часов контрол на артериалното налягане⁴.

Фармакокинетика

Олмесартан медоксомил, който се приема като премедикамент, бързо и пълно се деестерифицира до активния метаболит олмесартан (RNH-6270) по време на гастринтестиналната си абсорбция. След конверсията на олмесартан медоксомил до олмесартан, молекулата на практика не се метаболизира повече. Бионаличността на олмесартан е около 26%, подобна на тази на лосартан и валсартан.

След перорален прием пиковата плазмена концентрация на олмесартан (C_{max}) се достига за 1–2 часа. Бионаличността на олмесартан не се повлиява от храната^{5, 6}. Олмесартан има полуживот на елиминиране около 13 часа. Той се свързва с плазмените протеини във висока степен (99%). Олмесартан достига стабилна плазмена концентрация за 3 до 5 дни, без акумулация в плазмата при еднократно дневно дозиране. Фармакокинетичните характеристики на олмесартан са изследвани при възрастни хора (над 65 години). Умерена акумулация е наблюдавана при пациентите след неколккратно дозиране; максималната плазмена концентрация обаче не се различава при по-възрастните пациенти в сравнение с по-младите от 65 години.

Фармакокинетичните характеристики на представители на класа на АРБ са представени в табл. 1.

Нежелани ефекти

Безопасността и поносимостта на олмесартан медоксомил са изследвани в няколко клинични проучвания. Резултатите от седем рандомизирани клинични проучвания с общо 3095 пациенти с хипертония, приемащи олмесартан медоксомил (2.5 до 80 мг дневно) за 6 до 12 седмици, показват, че медикаментът има добра поносимост и честотата на нежеланите ефекти е сходна с тази на плацебо (съответно 42.2% и 42.7%)^{7–10}. Най-честите странични ефекти са главоболие, инфекции на горния дихателен път и грипозодобни симптоми. Често е наблюдавано и замайване, по-често в терапевтичната група (2.8% vs. 0.9%, $P=0.01$). Шестима пациенти на терапия с олмесартан са прекъснали терапията си

поради замайване. Общата честота на прекъсване на терапията е 1.6% в групата на олмесартан и 0.7% в плацебо-групата. Oparyl et al.¹¹ установяват сходна честота на замайването за олмесартан (1.4%), лосартан (0.7%), Валсартан (1.4%) и ирбесартан (3.4%).

Ангиоедемът и сухата персистираща кашлица са два важни класови странични ефекта на АСЕ-инхибиторите, които могат да ограничат приложението им. Нивото на циркулиращия АСЕ, на субстанция Р и на брадикинин не се повлиява от АРБ и вероятността за развитие на кашлица или ангиоедем е много ниска. В клинични проучвания честотата на кашлицата при олмесартан медоксомил (0.9%) е сходна с тази при плацебо (0.7%). Честотата е много по-ниска в сравнение с АСЕ-инхибиторите, където може да се установи в до 39% от случаите¹². Ангиоедемът рядко се развива при терапия с АРБ, въпреки че оток на лицето е наблюдаван при пациенти на терапия с олмесартан медоксомил. През първия триместър на бременността олмесартан медоксомил трябва да бъде прилаган с повишено внимание: той принадлежи към медикаментите от категория С. Поради потенциала му за развитие на фетални и неонатални увреждания, той се смята за медикамент от клас D през втория и третия триместър и не трябва да бъде използван. При забременяване се препоръчва прекъсване на терапията.

Не са провеждани проучвания на олмесартан при кърмещи жени и няма данни за екскрецията му в майчиното мляко; медикаментът обаче е открит в кърмата на пълховете в ниска концентрация. Следователно е възможно олмесартан да се екскретира и в човешкото мляко и вероятно е необходимо решение за спиране на кърменето или спиране на терапията в тези случаи.

Дозирание

Олмесартан медоксомил се предлага в таблетки 10, 20 и 40 мг. Препоръчва се започване на терапията в доза 20 мг веднъж дневно (от 10 до 40 мг дневно). Двукратното дневно дозиране няма предимства пред същата доза, приета еднократно, и не се препоръчва. След двуседмична терапия дневната доза може да бъде повишена до 40 мг при пациентите, при които е необходимо допълнително понижение на артериалното налягане. Дозите над 40 мг не показват допълнителна антихипертензивна активност. Ако с олмесартан не може да бъде постигнат контрол на артериалното налягане, може да се добави диуретик. Не е необходимо ажустиране на дозата при възрастни пациенти и при пациенти с умерена до тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс <40 ml/min) или чернодробна дисфункция.

	Олмесартан медоксомил	Лосартан	Валсартан	Ирбесартан	Кандесартан	Телмисартан	Епросартан
Одобрени индикации	Хипертония	Хипертония и нефропатия при пациенти със захарен диабет тип 2 и хипертония	Хипертония и сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA) след миокарден инфаркт	Хипертония и нефропатия при пациенти с диабет тип 2 и хипертония	Хипертония и сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA)	Хипертония	Хипертония
Дозировка	Таблетки 10, 20 и 40 mg	Таблетки 50 и 100 mg	Таблетки и капсули 80 и 160 mg	Таблетки 150 и 300 mg	Таблетки 8, 16 и 32 mg	Таблетки 80 mg	Таблетки 800 mg
Дозов интервал	5-80 mg дневно	50-100 mg дневно (дозата може да бъде разделена)	80-320 mg дневно	75-300 mg дневно	4-32 mg дневно (дозата може да бъде разделена)	40-80 mg дневно	400-800 mg дневно (дозата може да бъде разделена)

Табл. 2. Одобрени индикации и препоръчителна дневна доза на ангиотензин-рецепторните блокери

На таблица 2 са представени одобрените индикации и препоръчителните дози на АРБ на българския пазар.

Медикаментозни Взаимодействия

Олмесартан медоксомил няма клинично значими взаимодействия. Съвместното приложение на олмесартан с антиациди не променя значимо неговата бионаличност¹³, няма данни за клинично значими взаимодействия с гизогсин и Варфарин¹⁴. Тъй като олмесартан медоксомил не се метаболизира от цитохром Р-450, той не взаимодейства с медикаментите, които индуцират, инхибират или се метаболизират от този ензим.

Клинична ефективност

Ефективността на олмесартан медоксомил е изследвана в седем плацебо-контролирани проучвания с 2693 пациенти с есенциална хипертония, 2145 от които получават олмесартан в доза от 2.5 до 80 mg веднъж дневно, а 548 – плацебо, за 6 до 12 седмици. Ефективността на олмесартан зависи от дозата. Доза 20 mg дневно води до понижение на артериалното налягане около 10/6 mmHg спрямо плацебо, а доза от 40 mg – с 12/7 mmHg спрямо плацебо. Доза над 40 mg не води до допълнително понижение на налягането¹⁰.

Олмесартан медоксомил vs атенолол

Проучване на Van Miegheem

В двойно-сляпо проучване¹⁵ 326 пациенти са рандомизирани към терапия с олмесартан медоксомил 10 mg веднъж дневно (n=165) или атенолол 50 mg веднъж дневно (n=161) за 12 седмици. Ако желаният резултат не бъде постигнат до 4 седмици, дозата на медикамента се удвоява.

След 2 седмици терапия е установено понижение на средното диастолно артериално налягане в сегнало положение и при двете терапевтични групи,

като понижението продължава и през следващите 2 седмици. Средната промяна спрямо изходната стойност на диастолното налягане на 12 седмица е -14.0 ± 0.6 mmHg за олмесартан медоксомил и -14.3 ± 0.6 mmHg за атенолол. Наблюдавана е малка, но по-значима редукция на систолното артериално налягане спрямо изходното при олмесартан медоксомил (-20.7 ± 1.0) в сравнение с атенолол (-17.2 ± 1.0).

Проучване на Püchler

Двойно-сляпо проучване⁹, включващо 328 пациенти с умерена до тежка хипертония (средно диастолно артериално налягане 100-120 mmHg), на терапия с хидрохлоротиазид (HCTZ) 25 mg дневно, рандомизирани към олмесартан медоксомил 10 mg веднъж дневно или атенолол 50 mg веднъж дневно. Ако диастолното артериално налягане се задържи над 90 mmHg и/или се понижи с по-малко от 10 mmHg спрямо изходната стойност след четвъртата седмица от терапията, дозата на медикаментите се удвоява. Средното понижение на систолното и диастолното артериално налягане спрямо изходните стойности е с $20.4 \pm 10.5/17.3 \pm 6.3$ mmHg в групата на олмесартан медоксомил и с $19.6 \pm 10.5/17.2 \pm 6.4$ mmHg в групата на атенолол.

Олмесартан медоксомил vs каптоприл

Проучване на Williams

Мултицентрово, двойно-сляпо проучване¹⁶, включващо 291 пациенти с лека до умерена хипертония (средно диастолно артериално налягане 95-114 mmHg), рандомизирани към терапия с олмесартан медоксомил 5 mg веднъж дневно или каптоприл 25 mg два пъти дневно за 12 седмици. Дозите на медикаментите са удвоявани на 4 седмица при ниво на диастолното налягане над 90 mmHg или понижение с по-малко от 10 mmHg спрямо началната стойност. Дозата на медикаментите може да бъде удвоена отново на 8 седмица, ако не бъде постигнат контрол на диастолното артериално налягане.

Понижението на диастолното артериално налягане е по-изразено в групата на олмесартан медоксомил (-9.9 ± 0.6 mmHg) в сравнение с групата на каптоприл (-6.8 ± 0.6 mmHg; средна разлика -3.1 mmHg, 95% CI $-4.8, -1.5$). Понижението на систолното артериално налягане е по-изразено в групата на олмесартан медоксомил (-14.7 ± 1.1 mmHg) в сравнение с групата на каптоприл (-7.1 ± 1.1 mmHg; средна разлика -7.6 mmHg, 95% CI $-10.4, -4.7$).

Олмесартан медоксомил vs други АРБ

Проучване на Vall

Мултицентрово, двойно-сляпо проучване¹⁷, включващо пациенти с лека до умерена хипертония (средно диастолно налягане 95–114 mmHg), рандомизирани към терапия с олмесартан медоксомил 10 mg веднъж дневно (n=158) или лосартан 50 mg веднъж дневно (n=152) за 12 седмици. След 4-седмична терапия дозите на медикаментите се удвояват при ниво на диастолното налягане над 90 mmHg или понижение с по-малко от 10 mmHg спрямо началната стойност. Ако не е постигнат контрол на диастолното артериално налягане, след 12 седмица към терапията се добавя HCTZ 12.5 mg веднъж дневно и дозата му може да бъде удвоена след 16 седмица.

След 12-седмична терапия средното понижение на диастолното артериално налягане в групата на олмесартан е по-изразено (-10.6 ± 0.5 mmHg) в сравнение с групата на лосартан (-8.5 ± 0.6 mmHg; средна разлика -2.1 mmHg, 95% CI $-3.6, -0.5$). Понижението на средното систолно налягане също е по-изразено в групата на олмесартан в сравнение с лосартан (-14.9 ± 1.0 vs. -11.6 ± 1.0 mmHg; средна разлика -3.3 mmHg, 95% CI $-6.0, -0.6$).

Проучване на Oparil

Мултицентрово, двойно-сляпо проучване¹⁸ с 588 пациенти с хипертония (средно диастолно налягане 100–115 mmHg), рандомизирани към терапия с олмесартан медоксомил 20 mg веднъж дневно, лосартан 50 mg веднъж дневно, валсартан 80 mg веднъж дневно или ирбесартан 150 mg веднъж дневно за 8 седмици. След 8 седмица диастолното артериално в сравнение с лосартан (-8.2 mmHg, $P < 0.0002$), валсартан (-7.9 mmHg; $P < 0.0001$) или ирбесартан (-9.9 mmHg, $P = 0.0412$). Въпреки че редуцията на средното систолно артериално налягане не е сигнификантна, тя е по-изразена при пациентите на терапия с олмесартан в сравнение с лосартан, валсартан и ирбесартан. Средното 24-часово амбулаторно артериално налягане на 8 седмица е понижено най-много в групата на олмесартан медоксомил (-12.5 mmHg) в сравнение с лосартан и валсартан (-9.0 и -8.1 mmHg; $P < 0.05$), но не и от ирбесартан (-11.3 mmHg).

Заклучение

Олмесартан медоксомил е най-новият ангиотензин-рецепторен блокатор, одобрен за терапия на хипертонията в България. Той е добре поносим, с профил на страничните ефекти, съпоставим с този на плацебо и не участва в значими лекарствени взаимодействия. Медикаментът осигурява гладък 24-часов контрол на артериалното налягане при еднократно дневно дозиране и сравнителни проучвания показват, че има по-висока ефективност от тази на каптоприл, лосартан, валсартан и ирбесартан.

Понастоящем олмесартан медоксомил се използва като алтернативен антихипертензивен медикамент при пациенти, които имат непоносимост към АСЕ-инхибитори. Тъй като АСЕ-инхибиторите и някои АРБ са индицирани и за терапия на сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция след миокарден инфаркт и/или протеинурия, необходими са допълнителни проучвания, които да потвърдят ефективността на олмесартан медоксомил като кардиопротективен или ренопротективен медикамент.

Литература

1. Herbert J-M, Delisèe C, Dol F, et al. Effect of SR 47436, a novel angiotensin II AT1 receptor antagonist, on human vascular smooth muscle cells in vitro. – *Eur J Pharmacol*, 1994, 251:143–150.
2. de Gasparo M, Whitebread S. Binding of valsartan to mammalian angiotensin AT1 receptors. – *Regul Pept*, 1995, 59:303–311.
3. Edwards RM, Aiyar N, Ohlstein EH, et al. Pharmacological characterization of the nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, SK&F 108566. – *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 260(1):175–181.
4. McConnaughey MM, McConnaughey JS, Ingenito AJ. Practical considerations of the pharmacology of angiotensin receptor blockers. – *J Clin Pharmacol*, 1999, 39:547–559.
5. Neutel JM. Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. – *Am J Cardiol*, 2001, 87(Suppl):37C–43C.
6. Schwocho LR, Masonson HN. Pharmacokinetics of CS-866, a new angiotensin II receptor blocker, in healthy subjects. – *J Clin Pharmacol*, 2001, 41:515–527.
7. Püchler K, Laeis P, Gunther A, et al. Safety, tolerability and efficacy of the new oral angiotensin II (AT1)-receptor antagonist CS-866 in patients with mild to moderate hypertension. – *J Hum Hypertens*, 1999, 13(Suppl 3):4.
8. Masonson HN, Punzi HA, Neutel JM, et al. CS-866 (angiotensin II receptor antagonist): A double-blind study using ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients. – *Am J Hypertens*, 1998, 11(4 Pt 2):77.
9. Püchler K, Laeis P, Stumpe KO. A comparison of the efficacy and safety of the oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil with those of atenolol in patients with moderate to severe hypertension under continuous treatment with hydrochlorothiazide. – *J Hypertens*, 2001, 19(Suppl 2):153.
10. Neutel JM. Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. – *Am J Cardiol*, 2001, 87(8A):37–43.
11. Oparil S, Williams D, Chrysant SG et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. – *J Clin Hypertens*, 2001, 3:283–291.
12. Israïli ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: A review of the literature and pathophysiology. – *Ann Intern Med*, 1992, 117:234–242.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.