

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОЛМЕСАРТАНА — БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II — У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Shuichi Ichikawa, Yoshiaki Takayama

Отдел медицины внутренних органов, Cardiovascular Hospital of Central Japan, Гумна, Япония

Резюме

Целью данного исследования была оценка долгосрочных эффектов олмесартана в отношении уровней артериального давления и показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных с артериальной гипертензией. В исследование вошли 26 амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте 38-69 лет. Уровни систолического и диастолического артериального давления составляли, соответственно, ≥ 160 и ≥ 90 мм рт. ст. Олмесартан назначался перорально, в дозе 5-40 мг, один раз в сутки. Уровни артериального давления и показателей РААС (активность ренина плазмы и плазменные уровни ангиотензина I, ангиотензина II и альдостерона) определялись исходно, а также через 12-16 недель, 6 месяцев и 1 год от начала терапии олмесартаном. На фоне приема олмесартана отмечалось достоверное снижение уровней систолического и диастолического артериального давления. Через 1 год от начала лечения величина снижения уровней систолического и диастолического артериального давления составляла, соответственно, $28,8 \pm 2,1$ и $15,8 \pm 1,3$ мм рт. ст. Уровни частоты сердечных сокращений на фоне приема олмесартана существенно не менялись. Активность ренина плазмы достоверно увеличилась — с $1,26 \pm 0,31$ нг/мл/ч исходно до $2,58 \pm 0,74$ и $2,87 \pm 0,72$ нг/мл/ч через 6 месяцев и 1 год от начала терапии, соответственно. Уровни ангиотензина II достоверно снизились — с $20,4 \pm 3,2$ нг/мл исходно до $8,6 \pm 2,1$ и $6,8 \pm 1,8$ нг/мл через 6 месяцев и 1 год от начала приема олмесартана, соответственно. Плазменные уровни альдостерона также достоверно снижались через 6 месяцев лечения.

Таким образом, у пациентов с гипертензией долгосрочная терапия новым блокатором рецепторов к ангиотензину II — олмесартаном — ассоциировалась со снижением уровней артериального давления и плазменной концентрации ангиотензина II.

Ключевые слова: блокаторы рецепторов к ангиотензину II, олмесартан, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Ангиотензин (АТ) II образуется из АТ I преимущественно под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). АТ II является одним из наиболее мощных вазоконстрикторов, известных в настоящее время. АПФ отвечает не только за превращение АТ I в АТ II, но и за инактивацию такого мощного вазодилатора, как брадикинин. Таким образом, вазодилатирующий эффект ингибиторов АПФ обусловлен двумя различными механизмами: уменьшением продукции АТ II и повышением концентрации брадикинина. В то же время повышение уровней брадикинина может приводить к развитию хорошо известных побочных эффектов ингибиторов АПФ — например, кашля. Блокаторы рецепторов к АТ II не обладают этими нежелательными эффектами вследствие специфичного связывания с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа. Уровень действия этих препаратов позволяет предотвратить повышение концентрации брадикинина, появление кашля и ухудшение качества жизни. В настоящее время целый ряд блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) активно используется в клинической практике либо находится в стадии разработки [1].

Олмесартан является новым БРА, созданным японской фармацевтической компанией Sankyo Co., Ltd. [2, 3]. После перорального приема препарат гидролизуются в желудочно-кишечном тракте либо в печени

до активного метаболита, обладающего длительным антигипертензивным действием. Известно, что антигипертензивный эффект олмесартана у крыс со спонтанной гипертензией в 30 раз более выражен, по сравнению с эффектом другого БРА, лозартана калия, и не уступает эффекту кандесартана цилексетила. Кроме того, в нескольких клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость олмесартана при его назначении один раз в сутки [4]. В ранее выполненном исследовании влияния олмесартана на состояние ренин-ангиотензиновой системы (РАС) оценивался эффект приема этого препарата на выраженность прессорного ответа у здоровых мужчин-добровольцев. Было отмечено подавление прессорного ответа, а также повышение активности ренина плазмы (АРП) и концентрации АТ II. Олмесартан хорошо переносился пациентами с гипертензией, у которых было ограничено потребление соли [5]. Эти данные позволяют уточнить механизм действия олмесартана, однако не дают возможности оценить клиническую эффективность препарата и его влияние на показатели РАС.

В настоящее время для лечения гипертензии используется целый ряд БРА. В относительно краткосрочных исследованиях было показано, что эти препараты увеличивают АРП и повышают плазмен-

Таблица 1
Клиническая характеристика участников исследования

	Число пациентов
Все участники исследования	26
Пол	
Мужчины	12
Женщины	14
Возраст (лет)	
30-64	22
≥65	4
Поражение органов-мишеней (классификация WHO/ISH)	
Стадия I	10
Стадия II	15
Стадия III	1
Наличие осложнений	
Нет	11
Да	15
Гиперлипидемия	7
Гипертриглицеридемия	1
Гиперурикемия	1
Сахарный диабет	1
Ожирение (индекс массы тела >26,4)	10

Обозначения: WHO/ISH – World Health Organization / International Society of Hypertension, Всемирная Организация Здравоохранения / Международное общество по изучению гипертензии.

ную концентрацию АТ II у больных с гипертензией [6-8]. Долгосрочные эффекты БРА на состояние РАС предстоит уточнить в будущих исследованиях.

В данном открытом исследовании была выполнена оценка влияния терапии олмесартаном на уровни артериального давления и показатели РАС (АРП и плазменные концентрации АТ I, АТ II и альдостерона) у пациентов с гипертензией, наблюдавшихся в течение 1 года.

Материал и методы

В исследование включались амбулаторные пациенты с гипертензией в возрасте 30 лет и старше, наблюдавшиеся в кардиологической клинике (Cardiovascular Hospital, Central Japan). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, и от всех участников было получено письменное информированное согласие.

После получения согласия на участие в исследова-

нии отменялись все ранее назначенные антигипертензивные препараты. В течение 4-недельного начального периода все пациенты получали плацебо один раз в сутки, после завтрака. По завершении начального периода больные включались в исследование, если средние уровни артериального давления, рассчитанные на основании двух измерений, составляли ≥ 160 мм рт. ст. для систолического артериального давления (САД) и ≥ 90 мм рт. ст. для диастолического артериального давления (ДАД). Выраженность поражения органов-мишеней оценивалась по классификации WHO/ISH (1993).

Из исследования исключались пациенты с тяжелой гипертензией (ДАД ≥ 120 мм рт. ст.), симптоматической или злокачественной гипертензией, инфарктом миокарда или инсультом в течение 6 месяцев, предшествовавших началу исследования, выраженными нарушениями функции сердца, печени и почек, неконтролируемым сахарным диабетом (гипергликемия натощак ≥ 200 мг/дл) либо инсулинозависимым диабетом, семейной гиперхолестеринемией или вторичной гиперлипидемией, язвенной болезнью, лекарственной аллергией, фотосенсибилизацией или хроническими дерматологическими заболеваниями, выраженной анемией либо лейкопенией, гиперкалиемией, подозрением на бронхиальную астму или бронхоспастическим синдромом. Кроме того, из исследования исключались беременные женщины, кормящие матери, пациентки, у которых нельзя было исключить беременность, а также женщины, планирующие беременность в сроки выполнения данного исследования.

Исследуемым препаратом был олмесартан (таблетки 5, 10 и 20 мг). Стартовая доза составляла 5 мг; пероральный прием олмесартана осуществлялся один раз в сутки, после завтрака. При недостаточном ответе на терапию и при условии хорошей переносимости лечения доза олмесартана постепенно увеличивалась до 10, 20 либо 40 мг до достижения адекватного антигипертензивного эффекта (рис.1). Критериями адекватного ответа на терапию были снижение САД на ≥ 20 мм рт. ст. в сочетании со снижением ДАД на ≥ 10 мм рт. ст., снижением среднего артериального давления (СрАД) на ≥ 13 мм рт. ст., либо нормализацией артериального давления

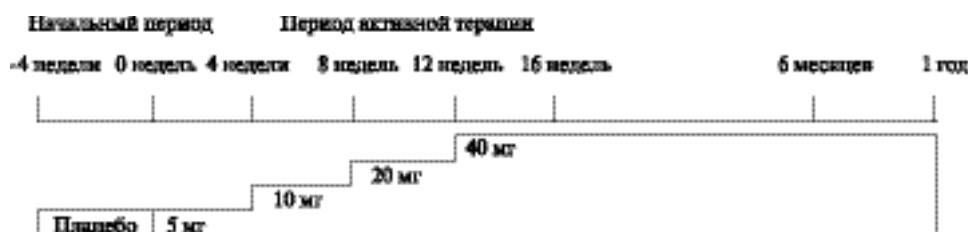


Рис. 1. Схема титрования дозы олмесартана. Доза препарата последовательно увеличивалась до достижения адекватного эффекта (см. текст).

Таблица 2

Дозировка олмесартана на каждом клиническом визите

	Число пациентов		
	12-16 недель	6 месяцев	1 год
5 мг	7	6	6
10 мг	12	12	9
20 мг	5	4	7
40 мг	1	1	1
Исключение из исследования	1	3	3
Всего	26	26	26

($\leq 149/89$ мм рт. ст.). В течение всего исследования запрещался прием других антигипертензивных препаратов. При необходимости допускался прием сахароснижающих и гиполипидемических лекарственных средств, однако их дозировка не могла быть изменена на протяжении всего исследования. Кроме того, допускался прием нестероидных противовоспалительных средств, трициклических антидепрессантов, H_2 -гистаминоблокаторов, транквилизаторов, анальгетиков и снотворных средств. Потребление соли с продуктами питания не ограничивалось.

В дни клинических визитов пациенты воздерживались от завтрака и посещали клинику в утренние часы, после приема изучаемого препарата. Артериальное давление измерялось трижды, в положении сидя, на правой руке. На основании трех измерений рассчитывалось среднее значение, в последующем используемое при анализе данных. Уровни артериального давления и частоты сердечных сокращений измерялись в клинике с интервалами 2-4 недели. За исходный уровень артериального давления принималось среднее значение, рассчитанное на основании двух измерений по окончании начального периода. Антигипертензивный эффект терапии оценивался через 12-16 недель, 6 месяцев и 1 год от начала приема олмесартана.

Забор клинических образцов крови выполнялся при визитах в клинику, спустя 3-4 часа от последнего приема препарата и не менее чем через 30 минут отдыха. Условия забора образцов крови не менялись на протяжении всего исследования. АРП и плазменные уровни АТ I, АТ II и альдостерона измерялись исходно, а также через 12-16 недель, 6 месяцев и 1 год от начала терапии после каждого забора образцов крови. АРП оценивалась с использованием коммерческих наборов для радиоиммунного анализа (Dainabot Renin RIA kit II; Dainabot Corp., Токио, Япония). В частности, АРП определялась по скорости синтеза АТ I в присутствии фенилметилсульфонилфторида (чувствительность метода — 0,1-20 нг/мл/ч; коэффициент внутрианалитической вариации — 3,2-6,3%, коэффициент межаналитической вариации — 6,2-10,2%). Уровень альдостерона

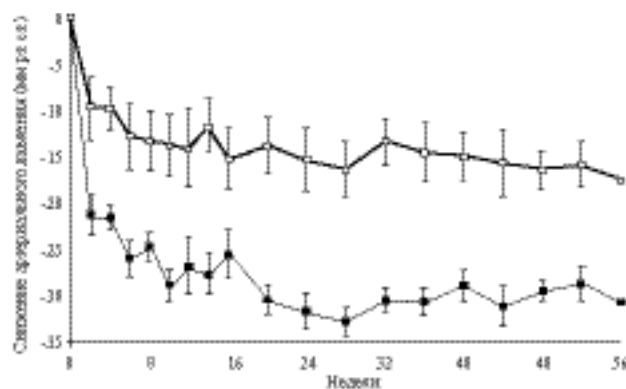


Рис. 2. Динамика уровней артериального давления. Представлено регистрировавшееся на каждом визите снижение САД (светлые квадраты) и ДАД (темные квадраты) от исходных уровней. Данные представлены в виде «среднее значение $\pm$ СОСЗ». Начиная со 2-й недели терапии, отмечалось достоверное снижение САД и ДАД по сравнению с исходными уровнями ($p < 0,001$).

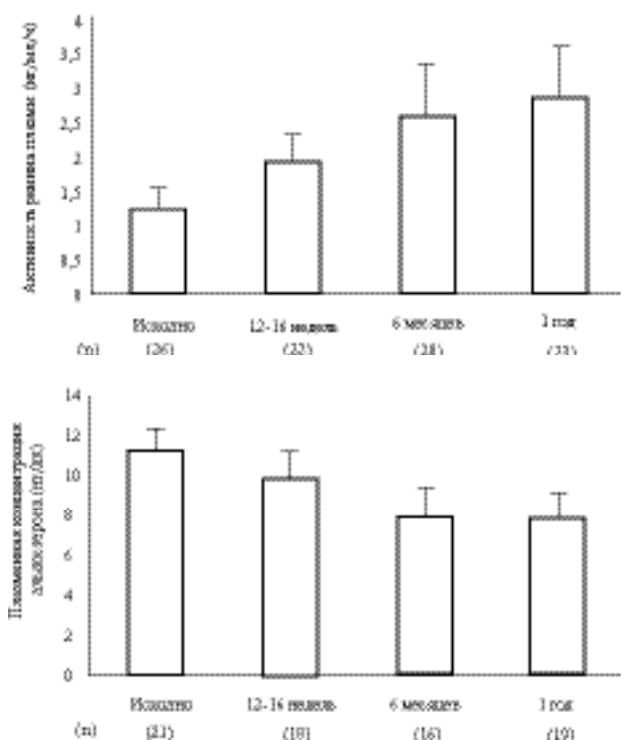


Рис. 3. Динамика активности ренина плазмы и плазменной концентрации альдостерона. N — число пациентов. Данные представлены в виде «среднее значение $\pm$ СОСЗ». * $p < 0,05$ (согласно критерию Даннета).

Таблица 3

Уровни артериального давления, пульсового давления и частоты сердечных сокращений на каждом клиническом визите

	Число пациентов	Среднее значение $\pm$ СОСЗ				
		САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)	СрАД (мм рт. ст.)	ПАД (мм рт. ст.)	ЧСС (уд/мин)
Исходно	26	163,8 $\pm$ 1,4	99,8 $\pm$ 1,1	121,1 $\pm$ 1,0	64,0 $\pm$ 1,6	64,9 $\pm$ 1,5
12-16 недель	25	135,9 $\pm$ 2,4***	86,4 $\pm$ 1,8***	103,0 $\pm$ 1,8***	49,5 $\pm$ 1,8***	63,8 $\pm$ 1,4
6 месяцев	23	131,3 $\pm$ 2,8***	83,6 $\pm$ 1,5***	99,5 $\pm$ 1,8***	47,7 $\pm$ 2,1***	63,8 $\pm$ 1,1
1 год	23	134,2 $\pm$ 2,1***	82,9 $\pm$ 1,4***	100,0 $\pm$ 1,5***	51,3 $\pm$ 1,5***	61,9 $\pm$ 1,1

Обозначения: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СрАД – среднее артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; *** $p < 0,001$ (согласно критерию Даннета).

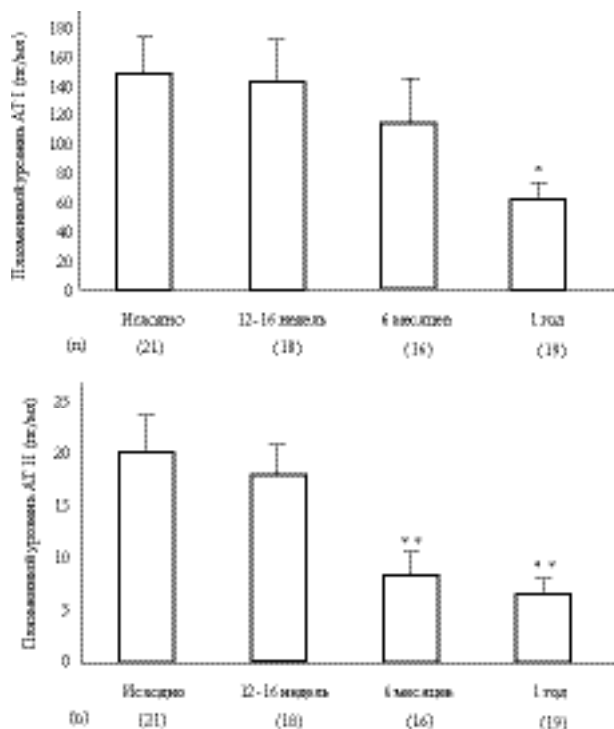


Рис. 4. Динамика плазменных уровней АТ I и АТ II. N – число пациентов. Данные представлены в виде «среднее значение $\pm$ СОСЗ». * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (согласно критерию Даннета).

плазмы определялся с использованием коммерческих наборов SPAC-S Aldosterone kit (Daiichi Radio-isotope, Токио, Япония); чувствительность метода составляла 25-1600 пг/мл. Концентрация АТ I и АТ II определялась радиоиммунным методом, по оригинальной методике SRL, Inc. (Токио, Япония) [9]. Исследуемый образец объемом 50-100 μ л смешивался с трис-буфером, содержащим 100 μ л меченного радиоизотопом 251 I АТ I или АТ II, а также 100 μ л первичных антител к АТ I или АТ II. Инкубация осуществлялась при 2-8 $^{\circ}$ C в течение 18-24 часов. Затем к этой смеси добавлялись 100 μ л вторичных антител и 100 μ л раствора PEG с последующей инкубацией при 2-8 $^{\circ}$ C в течение 1 часа. После центрифугирования (3500 об/мин) при 2-8 $^{\circ}$ C в течение 20 минут выполнялись

забор супернатанта и измерение уровней радиоактивности. При определении уровней АТ I коэффициенты внутрианалитической и межаналитической вариации составляли 1,57-5,70% и 1,02-8,80%, соответственно. При определении концентрации АТ II эти показатели составляли, соответственно, 1,48-5,08% и 0,51-9,41%.

Статистический анализ

Данные представлены в виде «среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего значения (СОСЗ)». Сравнение показателей, полученных по окончании начального периода и за время периода лечения, выполнялось с помощью критерия Даннета. Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$; все значения p представлены для двусторонних критериев.

Результаты

Участники исследования и дозировка олдесартана

Клинические характеристики участников исследования представлены в табл.1. Средний возраст пациентов (среднее значение $\pm$ СОСЗ) составлял 53,2 $\pm$ 1,8 лет (от 38 до 69 лет). Исходные уровни САД, ДАД и частоты сердечных сокращений составляли, соответственно, 163,8 $\pm$ 1,4 мм рт. ст., 99,8 $\pm$ 1,1 мм рт. ст. и 64,9 $\pm$ 1,5 уд/мин.

В табл. 2 представлены дозы олдесартана через 12-16 недель, 6 месяцев и 1 год от начала терапии. Большинство пациентов принимало олдесартан в дозе 10 мг/сут. Лишь одному больному потребовалось назначение олдесартана в дозе 40 мг/сут.

Артериальное давление, пульсовое давление и частота сердечных сокращений

Уровни артериального давления, пульсового давления и частоты сердечных сокращений по окончании начального периода и через 12-16 недель, 6 месяцев и 1 год от начала терапии представлены в табл. 3 в виде средних значений и их стандартных ошибок. Исходные средние уровни САД и ДАД достоверно ($p < 0,001$) снизились через 12-16 недель лечения и в

дальнейшем существенно не менялись. Через 1 год терапии средние уровни САД и ДАД составляли, соответственно, $134,2 \pm 2,1$ мм рт. ст. и $82,9 \pm 1,4$ мм рт. ст. Уровень пульсового давления снизился до $64,0 \pm 1,6$ мм рт. ст. Частота сердечных сокращений существенно не менялась на протяжении всего исследования.

Динамика показателей артериального давления отражена на рис. 2 в виде снижения исходных уровней давления. Уже через 2 недели от начала терапии наблюдалось достоверное снижение уровней САД и ДАД ($p < 0,001$). Постепенное снижение уровней давления продолжалось до 12-й недели лечения с последующей стабилизацией артериального давления, сохранявшейся до окончания исследования.

Показатели РААС

На рис. 3 представлена динамика АРП и плазменной концентрации альдостерона. Через 6 месяцев и 1 год от начала терапии отмечалось достоверное повышение АРП — с $1,26 \pm 0,31$ нг/мл/ч исходно до $2,58 \pm 0,74$ нг/мл/ч ($p = 0,029$) и $2,87 \pm 0,72$ нг/мл/ч ($p = 0,016$), соответственно. Уровни альдостерона плазмы достоверно снизились — с $11,30 \pm 1,09$ нг/дл исходно до $7,86 \pm 1,53$ нг/дл через 6 месяцев ($p = 0,047$). Снижение плазменной концентрации альдостерона наблюдалось и через 1 год, однако не достигало статистической значимости ($p = 0,081$ по сравнению с исходным уровнем).

Динамика плазменных уровней АТ I и АТ II отражена на рис. 4. Через 1 год от начала терапии уровни АТ I достоверно снизились — со $145,6 \pm 25,3$ пг/мл исходно до $61,5 \pm 11,3$ пг/мл ($p = 0,017$). Также отмечалось достоверное снижение уровней АТ II с $20,4 \pm 3,2$ пг/мл исходно до $8,6 \pm 2,1$ пг/мл через 6 месяцев ($p = 0,008$) и $6,8 \pm 1,8$ пг/мл через 1 год от начала терапии ($p = 0,0001$).

Среди пациентов, у которых значения АРП ($n = 19$) и плазменных уровней АТ I, АТ II и альдостерона ($n = 15$) были получены для всех клинических визитов, динамика АРП и АТ II была сходной с таковой для всех участников исследования. В то же время, через 1 год от начала терапии у этих 15 больных не наблюдалось достоверного снижения уровня АТ I, несмотря на статистически значимое снижение концентрации альдостерона (данные не представлены).

Корреляция изучаемых параметров

В нашем исследовании оценивалось возможное наличие статистически значимой корреляции между снижением артериального давления (САД и ДАД) и относительной динамикой (%) каждого из изучаемых параметров РААС (АРП и плазменных уровней АТ I, АТ II и альдостерона). Также оценивалось наличие корреляции между относительной динамикой (%) всех изучаемых показателей РАС. Через 12-16 недель, 6 месяцев и 1 год от начала терапии не было

отмечено достоверной корреляции для каждой из пар изучаемых показателей.

Клиническая безопасность

В целом, терапия олмесартаном хорошо переносилась. Досрочное прекращение участия в исследовании имело место у трех больных. У одного пациента причиной прекращения участия в исследовании послужили выраженные побочные эффекты (развитие острой одышки на 7-й день терапии). Несмотря на быстрое обратное развитие клинической симптоматики, связь этого побочного эффекта с лечением была расценена как возможная, вследствие отсутствия каких-либо иных факторов, предрасполагающих к появлению одышки. Два других пациента прекратили участие в исследовании вследствие неэффективности терапии и по причинам личного характера, соответственно. Других побочных эффектов, связанных с терапией олмесартаном, отмечено не было.

Обсуждение

В данном исследовании изучались долгосрочные эффекты олмесартана в отношении уровней артериального давления и показателей РАС у пациентов с гипертензией. Прием олмесартана приводил к достоверному снижению исходных уровней артериального давления уже через 2 недели терапии. Этот антигипертензивный эффект сохранялся на протяжении всего исследования. В частности, уровни артериального давления постепенно снижались до 12-й недели терапии и в последующем оставались относительно стабильными. Данные результаты, по-видимому, объясняются особенностями дизайна нашего исследования, предусматривавшего титрование дозы олмесартана.

В ряде ранее выполненных обсервационных исследований было показано, что пульсовое давление может являться фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц среднего и пожилого возраста [10, 11]. Наблюдавшееся у наших пациентов снижение уровней пульсового давления могло способствовать уменьшению сердечно-сосудистого риска, однако для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение дополнительных исследований.

Кроме того, в нашем исследовании было отмечено повышение АРП и снижение плазменных уровней АТ I, АТ II и альдостерона на фоне долгосрочной терапии олмесартаном. Повышение АРП и снижение концентрации альдостерона плазмы, по всей вероятности, было обусловлено тем, что блокада ангиотензиновых рецепторов под действием олмесартана приводила к нарушению механизма отрицательной обратной связи, регулирующего синтез ренина.

В большинстве ранее выполненных исследований, изучавших влияние различных блокаторов

рецепторов к ангиотензину II на показатели РАС, период терапии был относительно коротким. Известно, что уровни АТ I и АТ II транзитивно повышаются в начале лечения БРА [12-15]. Однако, как было продемонстрировано Goldberg et al.[16], за транзиторным повышением концентрации АТ II у принимающих БРА пациентов с гипертензией следует снижение уровня АТ II.

Отмечавшееся у наших больных достоверное снижение плазменных уровней АТ II через 6 месяцев и 1 год от начала терапии олмесартаном могло объясняться, по меньшей мере, двумя механизмами. Первым из них является уменьшение содержания ангиотензиногена, как субстрата для синтеза ренина, что подтверждается результатами ранее выполненных исследований [7, 8]. При длительном повышении АРП наблюдается истощение продукции ангиотензиногена, что приводит к относительному дефициту ангиотензиногена, уменьшению синтеза АТ I и снижению концентрации АТ II.

Вторым механизмом является усиление метаболизма АТ II. Известно, что АТ II метаболизируется под действием различных пептидаз, в том числе аминопептидазы, и длительная терапия олмесартаном может способствовать активизации этих процессов. Как было продемонстрировано Shibasaki et al.[19], назначение БРА приводит к быстрому снижению уровней АТ II без изменения концентрации АТ IV.

В ряде ранее упомянутых исследований было показано снижение уровней АТ II на фоне терапии БРА. Так, Goldberg et al.[16] наблюдали повышение плазменной концентрации АТ II на 2-й неделе лечения и снижение ее на 6-й неделе, однако без достижения исходных значений. В исследовании Shibasaki et al.[19] отмечалось повышение плазменных уровней АТ II на 7-й день лечения и снижение их на 28-й и 56-й дни; при этом концентрация АТ II на 56-й день терапии превышала исходные значения. В нашем исследовании плазменные уровни АТ II через 6 месяцев и 1 год от начала терапии были

достоверно ниже исходной концентрации АТ II. Полученные результаты свидетельствуют о важности изучения долгосрочных эффектов терапии БРА в отношении показателей РАС.

В настоящее время считается, что прием БРА приводит к повышению уровней АТ II, связыванию АТ II с ангиотензиновыми рецепторами 2-го типа и их стимуляции. Ангиотензиновые рецепторы 2-го типа выявляются в различных органах и тканях. Их стимуляция сопровождается такими эффектами, как вазодилатация, антипролиферация и усиление апоптоза [20]. Поскольку в нашем исследовании отмечалось постепенное снижение уровней АТ II на фоне долгосрочной терапии олмесартаном, выраженная стимуляция ангиотензиновых рецепторов 2-го типа представляется маловероятной. Тем не менее, следует отметить, что влияние терапии БРА на ангиотензиновые рецепторы 2-го типа, локализующиеся в различных органах и тканях, остается недостаточно изученным.

Несмотря на отсутствие корреляции между снижением артериального давления и динамикой показателей РАС, в нашем исследовании было отмечено повышение АРП и снижение плазменной концентрации альдостерона, что свидетельствует об эффективности олмесартана как блокатора ангиотензиновых рецепторов 1-го типа.

Таким образом, в данном исследовании была продемонстрирована антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость нового блокатора рецепторов к АТ II — олмесартана — у пациентов с гипертензией. Также было отмечено снижение плазменных уровней АТ I и АТ II на фоне долгосрочной терапии олмесартаном. Окончательно ответить на вопрос о влиянии долгосрочного лечения БРА (например, олмесартаном) на показатели РАС позволят результаты будущих исследований. Тем не менее, полученные в нашем исследовании данные уже сейчас способствуют лучшему пониманию комплексных процессов взаимодействия между БРА и РАС.

Литература

1. Timmermans PB: Ang II receptor antagonists: an emerging new class of cardiovascular therapeutics // *Hypertens Res* 1999; 22: 147-153.
2. Mizuno M, Sada T, Ikeda M, et al: Pharmacology of CS866, a novel nonpeptide Ang II receptor antagonist // *Eur J Pharmacol* 1995; 285: 181-188.
3. Yanagisawa H, Amemiya Y, Kanazaki T, et al: Nonpeptide Ang II receptor antagonists: synthesis, biological activities, and structure-activity relationships of imidazole-5-carboxylic acids bearing alkyl, alkenyl, and hydroxyalkyl substituents at the 4-position and their related compounds // *J Med Chem* 1996; 39: 323-338.
4. Neutel JM: Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist // *Am J Cardiol* 2000; 87: 37-43.
5. Puchler K, Nussberger J, Laeis P, Witte PU, Brunner HR: Blood pressure and endocrine effects of single doses of CS866, a novel Ang II antagonist, in salt-restricted hypertensive Patients // *J Hypertens* 1997; 15: 1809-1812.
6. Gavras I, Gavras H: Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and safety parameters: results from a 26week, double-blind, multicentre study. Eprosartan Multinational Study Group // *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 15-24.
7. Grossman E, Peleg E, Carroll J, Shamiss A, Rosenthal T: Hemodynamic and humoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in essential hypertension // *Am J Hypertens* 1994; 7: 1041-1044.
8. Bauer IH, Reams GP, Wu Z, Lau-Sieckman A: Effects of losartan on the renin-angiotensin-aldosterone axis in essential hypertension // *J Hum Hypertens* 1995; 9: 237-243.
9. Yamamoto T, Hiromoto J, Kikuchi Y, Oka M, Takatori O: Correlations among blood levels of renin-angiotensin-aldosterone, bradykinin, and catecholamines in healthy subjects // *Clin Chim Acta* 1989; 181: 197-200.
10. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials // *Lancet* 2000; 355: 865-872.

11. Millar JA, Lever AF, Burke V: Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC mild hypertension trial// J Hypertens 1999; 17: 1065-1072.
12. Christen Y, Waeber B, Nussberger J, et al: Oral administration of DuP 753, a specific Ang II receptor antagonist, to normal male volunteers// Circulation 1991; 83: 1333-1342.
13. Goldberg MR, Tanaka W, Barehowsky A, et al: Effects of losartan on blood pressure, PRA, and Ang II in volunteers// Hypertension 1993; 21: 704-713.
14. Delacretaz E, Nussberger J, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR: Characterization of the Ang II receptor antagonist TCV-116 in healthy volunteers//Hypertension 1995;25: 14-21.
15. Fridman KU, Wysocki M, Friberg PR, Andersson OK: Candesartan cilexetil in hypertension: effects of six weeks' treatment on haemodynamics, baroreceptor sensitivity and the renin-angiotensin-aldosterone system// Blood Press 1999;8: 242-247.
16. Goldberg MR, Bradstreet TE, McWilliams EJ, et al: Biochemical effects of losartan, a nonpeptide Ang II receptor antagonist, on the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients// Hypertension 1995; 25: 37-46.
17. Nakamura A, Iwao H, Fukui K, et al: Regulation of liver angiotensinogen and kidney renin mRNA levels by Ang II// Am J Physiol 1990; 258: 1-6.
18. Gomez RA, Lynch KR, Chevalier RL, et al: Renin and angiotensinogen gene expression and intrarenal renin distribution during ACE inhibition//Am J Physiol1988; 254: 900-906.
19. Shibasaki Y, Mori Y, Tsutsumi Y, et al: Differential kinetics of circulating Ang IV and II after treatment with Ang II type I receptor antagonist and their plasma levels in patients with chronic renal failure// Clin Nephrol 1999; 51: 83-91.
20. Siragy HM: The role of the AT2 receptor in hypertension// Am J Hypertens 2000; 13: 62-67.

Abstract

The object of this study is to evaluate the long-term effects of olmesartan on hypertension and the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. This study evaluated 26 hypertensive male and female outpatients, 38-69 years of age, with a systolic blood pressure ≥ 160 mm Hg and/or a diastolic blood pressure ≥ 95 mm Hg. Oral doses of 5 to 40 mg olmesartan were administered once daily. Blood pressure and renin-angiotensin-aldosterone parameters (plasma renin activity and plasma angiotensin I, II, and aldosterone concentrations) were evaluated at 12-16 weeks, 6 months, and 1 year after the start of olmesartan administration. Systolic and diastolic blood pressures were significantly decreased following the administration of olmesartan. The observed decreases in systolic and diastolic blood pressures after 1 year of treatment were $28,8 \pm 2,1$ mm Hg and $15,8 \pm 1,3$ mm Hg, respectively. No change was observed in the pulse rate. The plasma renin activity increased significantly from a baseline premedication mean of $1,26 \pm 0,31$ ng/ml/h to a mean of $2,58 \pm 0,74$ ng/ml/h and $2,87 \pm 0,72$ ng/ml/h after 6 months and 1 year of treatment, respectively. Angiotensin II levels decreased significantly from a baseline of $20,4 \pm 3,2$ pg/ml to a mean of $8,6 \pm 2,1$ pg/ml and $6,8 \pm 1,8$ pg/ml after 6 months and 1 year of treatment, respectively. The plasma aldosterone level also decreased significantly after 6 months of treatment.

In hypertensive patients, the long-term administration of olmesartan, a novel AT₁ receptor antagonist, decreased both blood pressure and plasma angiotensin II levels.

Key words: Angiotensin II receptor antagonists, olmesartan, renin-angiotensin-aldosterone system.

Поступила 30/03 – 2011