

ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ: ФОКУС НА ОЛМЕСАРТАН МЕДОКСОМИЛ

C. Ferrario

Центр по исследованию гипертонии и кардиоваскулярных заболеваний, Университет Вэйк Форрест, США

Резюме

Эндотелиальная дисфункция является связующим звеном между сердечно-сосудистыми факторами риска и начальными стадиями сердечно-сосудистого континуума, приводящего к поражению органов-мишеней. Ангиотензин II, обладающий прессорным эффектом компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышает артериальное давление (АД) за счет вазоконстрикции и задержки натрия и жидкости. Кроме того, ангиотензин II обладает прооксидантным действием, способствующим развитию эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования. Блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) снижают не только уровень АД, но и показатели заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, сахарным диабетом и патологией почек. Олмесартан медоксомил является эффективным, длительно действующим и хорошо переносимым БРА, который предотвращает либо способствует обратному развитию эндотелиальной дисфункции в экспериментальных моделях атеросклероза, гипертензии, диабета, нефропатии и ретинопатии у животных. Также было показано, что олмесартан медоксомил, пролекарство антигипертензивного препарата олмесартана, способствует уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертензией или диабетом. Согласно результатам рандомизированных исследований, олмесартан медоксомил уменьшает сосудистое воспаление и объем крупных атеросклеротических бляшек, увеличивает содержание циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, улучшает эндотелий-зависимую релаксацию и нормализует морфологию резистивных сосудов. Важно отметить, что влияние олмесартана медоксомила на эндотелиальную функцию считается не зависящим от гипотензивного эффекта этого препарата.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, блокатор рецепторов к ангиотензину, олмесартан медоксомил, гипертензия, атеросклероз.

Несмотря на значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и разработке эффективных программ профилактики [1, 2], ССЗ являются одной из ведущих причин смертности в большинстве стран [3]. В связи с нарастающей эпидемией ожирения, а также увеличивающейся распространенностью сахарного диабета и хронических заболеваний почек, патология сердца и сосудов остается основной причиной сердечно-сосудистой смертности [4-6].

В настоящее время считается, что связующим звеном между факторами риска ССЗ, такими как гипертензия, диабет и курение, является сосудистая эндотелиальная дисфункция [7]. В норме сосудистый эндотелий влияет на тонус сосудов, их структуру и проницаемость, адгезию и миграцию провоспалительных клеток, а также показатели гемостаза. Кроме того, в норме эндотелий сосудов играет важную роль в профилактике окислительного повреждения. Эндотелиальная дисфункция может быть одним из наиболее ранних изменений, которые запускают каскад дезадаптации, приводящий к поражению органов-мишеней [8].

Эндотелиальная дисфункция коронарных артерий ассоциируется с увеличением риска ССЗ [9]. Так, в ходе проспективного исследования у пациентов, которым выполнялась катетеризация сердца, маркеры эндотелиальной дисфункции были независимыми

предикторами сердечно-сосудистых событий в течение 46 месяцев наблюдения, наряду с традиционными факторами риска ССЗ (наличие ишемической болезни сердца (ИБС), возраст, индекс массы тела) [9]. К маркерам эндотелиальной дисфункции, обладающим прогностической значимостью, относилась динамика коронарного сосудистого сопротивления (КСС) при пробе с интракоронарным введением ацетилхолина и последующей констрикцией эпикардальных сосудов. Прогноз был более благоприятным у пациентов с лучшими показателями ответа микрососудов на двухминутную интракоронарную инфузию ацетилхолина [9].

Между толщиной комплекса интима-медия (intima-media thickness, IMT) сонных артерий и риском инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта отмечается линейная корреляция [10]. В недавно выполненном мета-анализе 8 исследований было показано, что риск ИМ и инсульта повышается приблизительно на 25% и 15%, соответственно, при увеличении показателя IMT сонных артерий на одно стандартное отклонение [10]. В других исследованиях было продемонстрировано нарушение вазодилаторной функции эндотелия у сестер и братьев больных с гипертензией [11, 12]. Общим патологическим фактором, лежащим в основе этого феномена, может быть полиморфизм аргинина — основного переносчика оксида азота, обуславливающий,

по меньшей мере, частично, связь между эндотелиальной дисфункцией, метаболизмом L-аргинина и оксида азота и эссенциальной артериальной гипертензией [13].

Развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции

Развитие и прогрессирование атеросклероза является результатом воспалительных процессов, в том числе экспрессии маркеров активации эндотелия [14]. В частности, молекулы адгезии сосудистой стенки-1 способствуют адгезии моноцитов и Т-лимфоцитов на стенках сосудов. Целый ряд цитокинов и факторов роста, таких как макрофагальный колониестимулирующий фактор-1 (М-КСФ-1) и трансформирующие факторы роста (ТФР) альфа и бета, высвобождаются из очагов воспаления, вызывают дополнительную миграцию лейкоцитов и стимулируют пролиферацию гладких миоцитов сосудов.

Как было показано ранее, моноцитарная инфильтрация интимы является характерным признаком ранних стадий формирования атеросклеротической бляшки [15-18]. Хемоаттрактанты, такие как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), синтезируются в условиях сосудистого воспаления и способствуют проникновению моноцитов в интиму. После инфильтрации сосудистого эндотелия, моноциты трансформируются в тканевые макрофаги, которые, в свою очередь, становятся так называемыми пенстыми клетками после захвата липидных частиц. Накопление пенстых клеток приводит к формированию видимых липидных полосок на внутренней поверхности артерий. Автором и его коллегами была впервые показана ведущая роль ангиотензина II (АТ II) в регуляции каскада событий, приводящих к формированию и накоплению пенстых клеток [15-18].

Эндотелиальная дисфункция сопровождается накоплением липидов, воспалением и пролиферацией гладких миоцитов сосудов. Миграция воспалительных клеток, пролиферация гладких миоцитов сосудов и накопление липидов, за счет формирования пенстых клеток, в свою очередь, способствуют утолщению интимы и формированию атеросклеротической бляшки. Атеросклероз преимущественно развивается на участках сосудов с турбулентным кровотоком и низким напряжением сдвига [19].

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии эндотелиальной дисфункции

Хорошо известна роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в регуляции натриевого и водного обмена, а также в поддержании уровня артериального давления (АД). По последним данным, эта система также играет важную роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирения [20-26].

Согласно классическим представлениям о действии РААС, октапептид АТ II является последним звеном данного эндокринного сигнального механизма. Связывание АТ II с рецепторами 1 типа (AT_1) приводит к вазоконстрикции, задержке жидкости и натрия, а также оказывает митогенное и пролиферативное действие на сосудистый эндотелий и гладкие миоциты сосудов [27]. Имеются данные о том, что АТ II участвует в процессах патологического воспаления, усиливая окислительный стресс за счет влияния на уровни никотинамидадениндинуклеотид-фосфата (НАДФ) — основного источника активных форм кислорода (АФК) в тканях сосудов. АТ II также ускоряет процесс старения эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) [28]. Старение ЭКП ускорено у пациентов с эссенциальной гипертензией, в то время как у больных с ИБС снижены уровни ЭКП в периферической крови [29].

В основополагающем исследовании, изучавшем роль АТ II в развитии атеросклероза у приматов [30], был впервые продемонстрирован важный вклад ренин-ангиотензиновой системы в формирование липидных полосок. В этом исследовании назначение блокатора рецепторов к ангиотензину (БРА) лозартана предотвращало формирование аортальных липидных полосок за счет механизма, не зависящего от снижения АД. Ключевая роль АТ II в развитии эндотелиальной дисфункции и формировании атеросклеротических бляшек показана на рис. 1. Выполненные позднее исследования у мутантных мышей подтвердили участие рецепторов AT_1 в развитии атеросклероза. В частности, у мышей с “выключением” (knockout) аполипопротеида Е (АпоЕ -/-) отмечалось нарушение эндотелий-зависимой релаксации, выраженное усиление высвобождения гидроксильных радикалов и развитие атеросклеротического поражения сосудов на фоне богатой холестерином диеты. Напротив, у мышей с выключением рецепторов AT_1 (AT_1 -/-) выраженность сосудистого окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и формирования атеросклеротических бляшек была значительно слабее, независимо от уровней АД и холестерина плазмы. При скрещивании мышей линий АпоЕ -/- и AT_1 -/-, у их потомства (АпоЕ -/-, AT_1 -/-) наблюдались достоверно более низкие уровни АД и высвобождения гидроксильных радикалов, по сравнению с мышами линии АпоЕ -/-, а также отсутствие развития атеросклероза. Результаты данных исследований позволяют предположить основополагающую роль активации рецепторов AT_1 в атерогенезе [31]. В процессе поиска механизма, лежащего в основе атерогенного действия АТ II, нами было обнаружено, что ранняя активация моноцитов обусловлена нарушением регуляции ренин-ангиотензиновой системы костного мозга, поскольку гиперхолестеринемия стимулирует моноцитарную

Таблица 1

АТ-(1-7) при сердечно-сосудистых заболеваниях и артериальной гипертензии

Исследования у животных
Блокада действия АТ-(1-7) дозозависимо повышает АД у крыс на фоне низкосолевой диеты [89]
Введение антител к АТ-(1-7) в желудочки головного мозга повышает АД у крыс [90]
АТ-(1-7) влияет на барорецепторный контроль ЧСС на уровне ядер одиночного тракта [91]
АТ-(1-7) обладает кардиопротективным действием у крыс с сердечной недостаточностью, вызванной АТ II [92]
АТ-(1-7) предупреждает развитие ишемического повреждения и нарушений сердечного ритма в изолированных сердцах крыс [93, 94]
АТ-(1-7) расширяет афферентные артериолы, повышает СКФ и усиливает натрийурез и диурез [95-97]
АТ-(1-7) препятствует пролиферации неоинтимы после сосудистого повреждения в сонных артериях крыс [52]
АТ-(1-7) уменьшает вызываемый АТ II синтез белка в кардиомиоцитах [56]
АТ-(1-7) уменьшает площадь поверхности миоцитов у крыс с ИМ, вызванным лигированием коронарных артерий [98]
Олмесартан, но не атенолол, повышает уровни АТ I, АТ II и АТ-(1-7) у крыс линии SHR [57]
Олмесартан, но не атенолол или гидралазин, повышает уровни АПФ2 и АТ-(1-7) и уменьшает выраженность ремоделирования аорты у крыс линии SHR [55]
Олмесартан и лозартан повышают уровни мРНК АПФ2 в неинфарцированной ткани желудочков у крыс [53]
Олмесартан усиливает кардиальную экспрессию АПФ2 у крыс линии SHR с предрасположенностью к развитию мозгового инсульта [58]
Олмесартан усиливает интенсивность иммунного окрашивания для АПФ2 в неоинтима поврежденных сонных артерий у крыс линии SHR [62]
Кардиальный АПФ2 метаболизирует АТ II в АТ-(1-7) в сердечной ткани у крыс с гипертензией [59]
Исследования у человека
Уровни АТ-(1-7) плазмы и мочи снижены у пациентов с нелеченной гипертензией [99]
Уровни АТ-(1-7) плазмы и мочи повышаются при снижении АД на фоне терапии, подавляющей активность РААС [100-102]

Сокращения: АД – артериальное давление; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; АТ – ангиотензин; ИМ – инфаркт миокарда; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; SHR, spontaneously hypertensive rats – крысы со спонтанной гипертензией.

экспрессию костномозговых рецепторов CD11b⁽⁺⁾ [32-34].

В последние 10 лет стала очевидной необходимость пересмотра классической модели действия РААС. Был обнаружен и описан дополнительный компонент этой системы, обладающий антагонистическим действием по отношению к биологическим эффектам РААС. Этим веществом является гептапептид АТ-(1-7), получаемый при гидролизе АТ I несколькими тканеспецифичными эндопептидазами (пролил-олигопептидаза и тимет-олигопептидаза в эндотелиоцитах и гладких миоцитах сосудов, неприлизин в почечной ткани) и взаимодействующий со связанными с G-протеином рецепторами *mas* [35-38]. Не так давно было показано, что АТ-(1-7) также синтезируется под действием гомолога ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – так называемого АПФ2. АПФ2 является мембранной металлопептидазой с высокой специфичностью в отношении АТ II. АПФ2 отвечает за тканевой баланс между АТ II и АТ-(1-7), при участии митоген-активируемой протеинкиназы фосфатазы [27, 39]. Как и АТ II, АТ-(1-7) обладает плейотропным действием, однако, в отличие от АТ II, АТ-(1-7) действует в качестве вазодилатора и ингибитора роста. Было показано, что АТ-(1-7) обладает антагонистическим действием в отношении АТ II в эндотелиоцитах человека [40]. Роль АТ-(1-7) при ССЗ и гипертензии представлена в табл. 1.

Мутация генов АПФ2 приводила к выраженному повышению уровней АТ II и нарушению сократимости миокарда в экспериментальной модели гипертензии у крыс [41]. Напротив, “выключение” АПФ у мышей с дефицитом АПФ2 восстанавливало нормальный сердечно-сосудистый фенотип [41]. Эти данные свидетельствуют о том, что баланс между двумя частями РААС поддерживается за счет их разнонаправленного действия (рис. 2).

Согласно ранее высказанному Ferrario предположению [42], в норме обе части системы РААС – АПФ/АТ II и АПФ2/АТ-(1-7) – обеспечивают равновесие между пролиферативными и антипролиферативными эффектами. Однако в условиях патологии, при нарушении физиологического баланса и декомпенсированном повышении активности АПФ/АТ II компонента РААС, создаются условия, благоприятствующие развитию гипертензии и сердечно-сосудистого ремоделирования.

Таким образом, лекарственные средства, блокирующие действие АТ II, должны предотвращать либо способствовать обратному развитию эндотелиальной дисфункции, а также улучшать долгосрочные показатели заболеваемости и смертности в различных клинических группах пациентов. Это предположение было подтверждено при создании трех классов лекарственных средств, непосредственно действующих на РААС – ингибиторов АПФ, БРА и прямых инги-

Таблица 2

Основные благоприятные эффекты олмесартана медоксомила на эндотелиальную функцию у человека

Эффекты олмесартана медоксомила у лиц с гипертензией [55-59]
Уменьшение выраженности сосудистого микровоспаления
Снижение уровня вч-СРБ (по сравнению с исходными значениями)
Снижение уровня вч-ФНО-альфа (по сравнению с исходными значениями)
Снижение уровня ИЛ-6 (по сравнению с исходными значениями)
Снижение уровня MCP-1 (по сравнению с исходными значениями)
Увеличение содержания регенеративных ЭКП в периферической крови
Уменьшение объема крупных атеросклеротических бляшек (по сравнению с ателололом)
Улучшение эндотелий-зависимой дилатации коронарных артерий
Более выраженная динамика скорректированного коронарного кровотока
Более выраженная динамика коронарного сосудистого сопротивления при холодовой прессорной пробе, по данным позитронно-эмиссионной томографии
Нормализация морфологии резистивных сосудов у пациентов с гипертензией
Уменьшение средних значений индекса аугментации (давление аугментации / пульсовое давление), как суррогатного показателя растяжимости сосудов
Уменьшение толщины сосудистой стенки, площади поперечного сечения меди и отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда для резистивных артерий в глутеальных подкожных биоптатах

Сокращения: вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; вч-ФНО — высокочувствительный фактор некроза опухолей; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ЭКП — эндотелиальные клетки-предшественники; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1.

биторов ренина (ПИР). Наиболее изученными являются ингибиторы АПФ и БРА, широко используемые для лечения гипертензии и профилактики ССЗ. В то же время, в недавно выполненном исследовании было продемонстрировано выраженное антиатеросклеротическое действие ПИР алискирена у получавших высокожировую диету лабораторных мышей с мутацией рецепторов липопротеидов низкой плотности, ЛПНП (ЛПНП^{-/-}) [43].

БРА, селективно связывающиеся с рецепторами АТ₁, широко применяются в лечении гипертензии. Препараты этого класса улучшают прогноз у больных с гипертензией, гипертрофией левого желудочка, сахарным диабетом, патологией почек и застойной сердечной недостаточностью [44-51].

БРА олмесартан медоксомил является длительно действующим антагонистом рецепторов АТ II, применяемым для лечения мягкой, умеренной и тяжелой гипертензии, в виде монотерапии либо в сочетании с другими препаратами. Помимо долгосрочного снижения АД, олмесартан медоксомил способен устранять нарушения, приведшие к развитию эндотелиальной дисфункции, в экспериментальных моделях ССЗ у животных, а также у больных с гипертензией и ССЗ. Благоприятный эффект этого препарата на эндотелиальную функцию дополняет действие ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы. Имеющиеся данные позволяют предположить, что олмесартан влияет на кардиальную и сосудистую экспрессию АПФ2 и способствует превращению АТ II в вазодилаторный, антипролиферативный пептид АТ-(1-7) [27, 30, 39, 42, 52-62]. Целью данной статьи является обзор опубликованных исследований, изучавших эффекты олме-

сартана медоксомила на эндотелиальную дисфункцию как в экспериментальных животных моделях, так и у человека.

Исследования у человека

Олмесартан медоксомил улучшает функцию эндотелия у пациентов с гипертензией за счет целого ряда механизмов. Этот препарат уменьшает выраженность сосудистого микровоспаления и объем крупных атеросклеротических бляшек, улучшает эндотелий-зависимую релаксацию и нормализует морфологию резистивных сосудов. Благоприятное действие олмесартана медоксомила на функцию эндотелия у человека представлено в табл. 2.

Эффект олмесартана медоксомила на маркеры сосудистого воспаления: исследование EUTOPIA

Олмесартан медоксомил достоверно уменьшал выраженность сосудистого воспаления у больных с гипертензией — участников исследования EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis). В это многоцентровое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование вошли 199 пациентов с гипертензией и сосудистым микровоспалением. Критериями сосудистого микровоспаления были наличие атеросклеротической патологии любой локализации (например, ИБС или поражение периферических артерий), сахарный диабет 2 типа, и/или уровни холестерина ЛПНП 3,89-6,48 ммоль/л (152-253 мг/дл) [63]. Помимо наличия гипертензии (измеренное в положении сидя диастолическое АД (сДАД) 95-110 мм рт. ст.), критериями включения были уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) >3

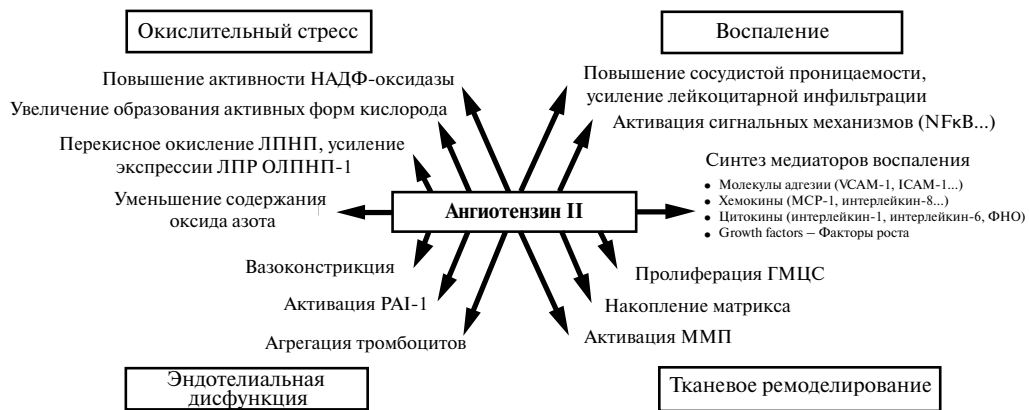


Рис. 1. Формирование атеросклеротической бляшки и эффекты АТ II. (Воспроизведено с разрешения Elsevier из Lancet, 369, Schneider RE, Hilgers KF, Schlaich MP. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk, 1208–1219 [109]. Copyright © 2007).

Сокращения: ГМЦС – гладкие миоциты сосудов; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПР ОЛПНП-1 – лектиноподобные рецепторы окисленных липопротеидов низкой плотности-1; MMP – матричная металлопротеиназа; НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; НБР – норбормид; ФНО – фактор некроза опухолей; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1 – молекулы межклеточной адгезии-1; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 – сосудистые молекулы клеточной адгезии-1.

и ≤ 20 мг/л, а также выявляемые сывороточные концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) и молекул межклеточной адгезии-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) [63]. Пациенты рандомизировались в отношении приема плацебо либо олмесартана медоксомила в дозе 20 мг/сут на протяжении 12 недель. У больных с уровнями дДАД ≥ 90 мм рт. ст. к лечению мог быть добавлен гидрохлортиазид в дозе 12,5 или 25 мг/сут. Через 6 недель двойной слепой терапии все участники начинали дополнительный прием ингибитора ГмГ-КоА редуктазы правастатина в дозе 20 мг/сут, продолжавшийся до момента окончания исследования [63]. В окончательный анализ вошли данные 100 пациентов из группы олмесартана медоксомила и 99 больных из группы плацебо.

Основной конечной точкой был эффект терапии медоксомилом олмесартаном (в виде монотерапии либо в сочетании с правастатином) на уровни ряда маркеров воспаления – вч-СРБ, высокочувствительного фактора некроза опухолей (вч-ФНО) альфа, ИЛ-6, ICAM-1 и MCP-1 [63]. Олмесартан медоксомилом достоверно снижал исходные концентрации вч-СРБ, вч-ФНО-альфа, ИЛ-6 и MCP-1 ($p < 0,05$ для всех сравнений с исходными уровнями) после 6 и 12 недель терапии. В группе плацебо, напротив, не отмечалось достоверного снижения исходных уровней воспалительных маркеров, за исключением концентрации ИЛ-6 на 6-ой неделе (но не на 12-ой неделе) [63]. Через 12 недель терапии различия в уровнях вч-ФНО-альфа между группами олмесартана медоксомила и плацебо были статистически достоверными.

На 6-ой неделе в обеих группах отсутствовала значимая динамика показателей липидного профиля. Как и ожидалось, добавление правастатина приводило к достоверному снижению уровней общего холе-

стерина и холестерина ЛПНП с 6-ой по 12-ую неделю терапии [63]. Исходные уровни систолического АД (САД) значительно снизились в обеих группах, однако это снижение было достоверно более выраженным в группе олмесартана медоксомила, по сравнению с группой плацебо, на протяжении всего исследования, за исключением 12-ой недели [63].

Эффект олмесартана медоксомила на ЭКП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

БРА увеличивают содержание регенеративных ЭКП в периферической крови больных с сахарным диабетом 2 типа – заболеванием, сопровождающимся развитием эндотелиальной дисфункции [64]. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, до начала терапии олмесартаном медоксомилом, содержание ЭКП было достоверно ниже у 18 больных с сахарным диабетом 2 типа и гипертензией, по сравнению с 38 сопоставимыми по возрасту здоровыми добровольцами [64]. После 12 недель терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 40 мг/сут ($n=9$), содержание циркулирующих ЭКП у пациентов с диабетом 2 типа значительно увеличилось (с 231 до 465 на одно поле высокого разрешения; $p < 0,05$ для сравнения с плацебо). Прием олмесартана медоксомила не сопровождался изменением содержания клеток-предшественников гемопоэза CD34.

Эффект олмесартана медоксомила на атеросклеротические бляшки: исследование MORE

Результаты исследования MORE (Multicentre, Olmesartan, atherosclerosis Regression Evaluation) позволяют предположить, что прием олмесартана медоксомила уменьшает объем крупных атероскле-

ротических бляшек у пациентов с гипертензией, независимо от снижения АД [65]. Через 2 года терапии группы лечения достоверно не различались по определяемому с помощью двухмерного ультразвукового исследования (УЗИ) показателю ИМТ общих сонных артерий (ОСА) — основной конечной точке. Среди больных, рандомизированных в отношении приема ольмесартана медоксомила (20–40 мг/сут; $n=78$), среднее изменение ИМТ ОСА составляло $-0,090$ мм, в то время как у пациентов, рандомизированных в отношении терапии ателололом (50–100 мг/сут; $n=77$), оно достигало $-0,082$ мм. Среднее изменение объема атеросклеротической бляшки, оцениваемое с помощью трехмерного УЗИ, составляло $-4,4$ μ л и $+0,1$ μ л в группах ольмесартана медоксомила и ателолола, соответственно, однако это различие не достигало статистической значимости. В то же время, среди пациентов с исходным объемом бляшки не менее медианного ($\geq 33,7$ μ л), уменьшение объема бляшки было значимо более выраженным в группе ольмесартана медоксомила, чем в группе ателолола ($-11,5$ μ л против $+0,6$ μ л, соответственно; $p=0,023$ для сравнения с ателололом). Между группами ольмесартана медоксомила и ателолола не наблюдалось статистически значимых различий в отношении средних исходных уровней САД и ДАД (158/96 против 157/96 мм рт. ст., соответственно), а также в отношении среднего снижения САД и ДАД спустя 2 года терапии ($-25/-15$ против $-22/-14$ мм рт. ст., соответственно). В группе ателолола было больше мужчин (73% против 50% в группе ольмесартана медоксомила), курящих пациентов (38% против 31%) и лиц с ССЗ в анамнезе (14% против 9%) [65]. Нельзя исключить возможность того, что отсутствие межгрупповых различий для динамики объема атеросклеротических бляшек объяснялось техническими ограничениями метода трехмерного УЗИ в отношении оценки бляшек небольшого объема.

Эффект ольмесартана медоксомила на эндотелий-зависимую релаксацию

В рандомизированном исследовании, куда вошли 26 пациентов с нелеченной артериальной гипертензией (АД $>140/90$ мм рт. ст.), ольмесартан медоксомил улучшал эндотелий-зависимую дилатацию коронарных артерий. Через 12 недель среднее снижение САД было сходным у больных, рандомизированных в отношении приема ольмесартана медоксомила ($-28,7$ мм рт. ст.; $n=13$) и амлодипина ($-26,7$ мм рт. ст.; $n=13$) [66]. В группе ольмесартана медоксомила отмечалось достоверное увеличение динамики скорректированного коронарного кровотока ($p<0,001$ для сравнения показателей до и после лечения), а также значимое снижение Δ КСС в ходе холодной прессорной пробы, по данным позитронно-эмиссионной томографии ($p<0,01$ для сравнения показателей до и после лече-

ния) [66]. Напротив, прием амлодипина в течение 12 недель не оказывал существенного влияния на эти два параметра [66].

Среди принимавших ольмесартан медоксомил больных также отмечалась достоверная обратная корреляция между динамикой активности сывороточной супероксиддисмутазы (СОД) и КСС [58].

В исследовании, выполненном Naya и соавторами [66], было показано, что терапия БРА (ольмесартаном медоксомилом), но не блокатором кальциевых каналов (амлодипином), оказывала благоприятное действие на коронарную микроциркуляцию и улучшала эндотелий-зависимую дилатацию коронарных артерий, независимо от снижения АД [66].

Эффект ольмесартана медоксомила на морфологию сосудов: исследование VIOS [67, 68]

Целью исследования VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study) была оценка влияния ольмесартана медоксомила на сосудистое ремоделирование у не страдающих сахарным диабетом пациентов с артериальной гипертензией 1 ст., по данным офисных измерений АД. В целом, 100 больных были рандомизированы в отношении 12-месячной терапии ольмесартаном медоксомилом (20 мг/сут) либо ателололом (50 мг/сут). При необходимости, для достижения оптимального контроля АД доза каждого препарата удваивалась, после чего к лечению мог быть добавлен гидрохлортиазид, амлодипин либо гидралазин [67]. Среднее снижение АД на 12-ой, 28-ой и 52-ой неделях терапии достоверно не различалось в обеих группах, что было обусловлено дизайном исследования.

Исходные средние значения индекса аугментации (давление аугментации / пульсовое давление), сурrogатного маркера сосудистой растяжимости, значимо снижались по окончании терапии ольмесартаном медоксомилом, однако не менялись в группе ателолола. Также наблюдалось достоверное снижение центрального аортального давления, сопоставимое в обеих группах лечения [67]. В то же время, до начала терапии средний уровень центрального аортального давления у всех участников составлял 131 ± 16 мм рт. ст., что соответствует предгипертензии, по критериям Седьмого доклада Объединенного Национального Комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC 7).

До начала терапии показатели толщины сосудистой стенки (wall width, WW), площади поперечного сечения меди (media cross sectional area, MCSA) и отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда (wall-to-lumen ratio, W/L) резистивных артерий в глютеальных подкожных биоптатах

были достоверно выше у 55 пациентов с гипертензией, чем у 11 здоровых добровольцев с нормальным АД [67]. Исходно эти показатели были сопоставимыми у пациентов, рандомизированных в отношении приема олмесартана медоксомила ($n=27$) и атенолола ($n=22$). Через 12 месяцев терапии достоверное снижение всех показателей состояния артериол наблюдалось в группе олмесартана медоксомила ($p<0,01$ для сравнения с исходными уровнями), но не атенолола. Среднее исходное отношение W/L у больных, получавших олмесартан медоксомил, достоверно снизилось через 1 год терапии ($11,1\pm 0,5$ против $14,9\pm 0,8$, соответственно; $p<0,01$), в то время как в группе атенолола аналогичного снижения отношения W/L не отмечалось ($15,5\%$ против $16,0\%$, соответственно; $p>0,05$). У принимавших олмесартан медоксомил пациентов показатели отношения W/L через 1 год лечения ($11,1\%$) были сопоставимыми с таковыми у здоровых лиц из группы контроля ($11,0\%$). Таким образом, в исследовании VIOS было продемонстрировано, что у больных с гипертензией 1 ст. терапия олмесартаном медоксомилом в течение 1 года приводила к нормализации морфологии резистивных сосудов, независимо от снижения АД [67].

Исследования на животных

В многочисленных животных моделях атеросклероза было показано, что олмесартан уменьшает выраженность окислительного стресса и сосудистого воспаления, а также предотвращает либо способствует обратному развитию атеросклеротического поражения и сосудистого ремоделирования. Этот препарат также продемонстрировал ренопротективный эффект в животных моделях патологии почек и ретинопротективное действие в животных моделях ретинопатии.

Животные модели диабета, инсулинорезистентности и метаболического синдрома

У мышей на фоне высокожировой диеты отмечается усиление выраженности окислительного стресса в тканях сердца, сосудов и печени [69]. В животной модели диабета олмесартан (5 мг/кг/сут) уменьшал выраженность воспалительных и фиброзных изменений в ткани сердца, улучшал функцию эндотелия и замедлял прогрессирование сосудистого ремоделирования [69]. Этот препарат также предотвращал развитие стеатоза печени, замедлял прогрессирование печеночного фиброза и препятствовал нарушению обмена димера сосудистой эндотелиальной NO-синтазы (endothelial NO synthase, eNOS). Благоприятное действие олмесартана ассоциировалось с уменьшением активности киназы-1, регулирующей сигналы апоптоза (apoptosis signal regulating kinase-1, ASK-1). АФК активируют киназу ASK-1, которая, в свою очередь, участвует в развитии вызы-

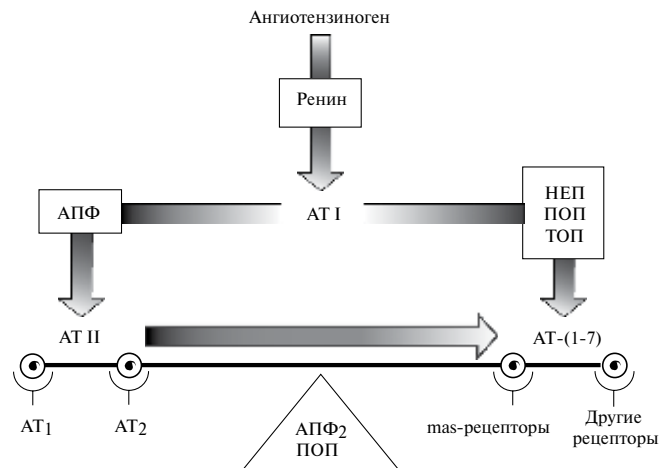


Рис. 2. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Воспроизведено с разрешения из Trask AJ, Ferrario CM. Angiotensin-(1–7): pharmacology and new perspectives in cardiovascular treatments. *Cardiovasc Drug Rev.* 2007;25(2):162–174 [60]. Copyright © 2007. Blackwell Publishing.

Сокращения: АТ – ангиотензин; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; АТ1 – ангиотензиновые рецепторы 1 типа; АТ2 – ангиотензиновые рецепторы 2 типа; НЕП – неприлизин; ПОП – пролил-олигопептидаза; ТОП – тимет-олигопептидаза.

ваемых АТ II гипертрофии и ремоделирования миокарда [70]. Следует отметить, что при приеме гидралазина у этой же линии мышей с диабетом снижение АД не сопровождалось изменениями показателей ремоделирования миокарда, эндотелиальной дисфункции или печеночного фиброза [69]. Более того, у мышей с дефицитом ASK-1 олмесартан не оказывал влияния на вышеуказанные параметры. Результаты данного исследования позволяют предположить, что АТ II играет ведущую роль в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования и эндотелиальной дисфункции, и что одним из механизмов, за счет которых олмесартан предотвращает ремоделирование сосудов, является уменьшение образования АФК [69].

Модели гипертензии

У крыс со спонтанной гипертензией (spontaneously hypertensive rats, SHR) прием олмесартана в дозе 15 мг/кг/сут , в возрасте животных от 8 до 12 недель, приводил к достоверному снижению отношения массы миокарда левого желудочка к массе тела, а также к нормализации содержания коллагена в сердечной ткани и отношения толщины меди к диаметру просвета сосуда. Достоверное улучшение показателей содержания коллагена в ткани аорты наблюдалось и при приеме более низкой дозы олмесартана (1 мг/кг/сут), но не эналаприла (2 мг/кг/сут) [71].

В другом исследовании у крыс линии SHR, которое послужило поводом к проведению исследования VIOS (см. выше; [67]), прием олмесартана в дозе 10 мг/кг/сут в течение 8 недель ассоциировался с более

выраженным уменьшением артериолярного отношения W/L, чем прием атенолола, несмотря на сопоставимое снижение АД в обеих группах терапии [57]. Прием олмесартана приводил к достоверному увеличению диаметра просвета сосудов и снижению показателей WW и W/L мезентериальных сосудов, по сравнению с контрольной группой крыс линии SHR. Снижение отношения W/L было также достоверно более выраженным, чем в группе атенолола. Несмотря на то, что терапия атенололом снижала показатели WW и W/L, она не приводила к достоверному увеличению диаметра просвета сосудов. При внутрисосудистом давлении от 20 до 100 мм рт. ст., диаметр просвета сосудов был значимо больше у получавших олмесартан животных, чем у крыс из группы контроля или группы атенолола. Отношение массы миокарда к массе тела, являющееся показателем гипертрофии миокарда, достоверно снизилось в группе олмесартана, но не атенолола. Результаты этого исследования согласуются с данными клинического испытания VIOS, продолжавшегося 1 год, и свидетельствуют о том, что терапия олмесартаном может восстанавливать нарушенную морфологию резистивных сосудов.

Назначение олмесартана в возрасте от 17 до 20 недель у солечувствительных мышей линии Dahl с гипертензией и выраженной сердечной недостаточностью уменьшало образование АФК, препятствовало инфильтрации тканей макрофагами, а также предотвращало развитие желудочковой гипертрофии и фиброза [72]. Добавление олмесартана в дозе 0,3 мг/кг/сут к терапии ингибитором АПФ (темокаприл 0,2 мг/кг/сут) сопровождалось дополнительным снижением уровней 4-гидрокси-2-ноненал-модифицированного протеина — продукта перекисного окисления липидов и маркера образования АФК [72]. Благоприятное действие олмесартана в этих моделях могло быть обусловлено, по меньшей мере, частично, влиянием на уровни АПФ2 и повышением концентрации АТ-(1-7) [53, 61]. Так, в исследовании Йокоуата и соавторов [57] было продемонстрировано повышение уровней АТ I, АТ II и АТ-(1-7) у крыс линии SHR, получавших олмесартан, но не атенолол. В другом исследовании у крыс линии SHR прием олмесартана в дозе 10 мг/кг/сут усиливал продукцию АПФ2 и АТ-(1-7) и приводил к обратному развитию ремоделирования аорты [55]. В этом исследовании терапия олмесартаном сопровождалась пятикратным увеличением экспрессии мРНК АПФ2 в ткани грудного отдела аорты. Прием атенолола и гидралазина, напротив, не влиял на экспрессию мРНК АПФ2. В данной модели олмесартан селективно уменьшал отношение толщины меди к диаметру просвета сосуда, а также толщину меди в грудном отделе аорты, но не в сонных артериях. Эти результаты говорят о том, что не зависящее от снижения АД ремоделирование

сосудов регулируется рецепторами АТ₁ и может быть предупреждено либо приостановлено при терапии БРА [55].

В последующих экспериментах у крыс линии SHR лечение олмесартаном в дозе 10 мг/кг/сут в течение 14 дней приводило к уменьшению (-61%) поперечной площади неоинтимы сонных артерий, подвергшихся баллонному повреждению [62]. Интенсивность иммунного окрашивания для АПФ2 в ткани поврежденных артерий была достоверно выше в группе олмесартана, чем в группе плацебо. Обе группы не отличались по показателям толщины комплекса интима-медия или интенсивности иммунного окрашивания в неповрежденной коллатеральной сонной артерии. Это свидетельствует о том, что изменение экспрессии АПФ2 не объясняется снижением АД [62].

У нормотензивных крыс лигирование коронарных артерий приводит к развитию ИМ, дисфункции и гипертрофии левого желудочка, а также к повышению уровней АТ I, АТ II и АТ-(1-7) плазмы, увеличению сывороточной концентрации альдостерона и снижению содержания мРНК рецепторов АТ_{1a} [53]. Блокада рецепторов АТ_{1a} при 28-дневной терапии БРА (лозартаном либо олмесартаном) приводила к уменьшению выраженности гипертрофии миокарда, снижению концентрации альдостерона и дополнительному повышению уровней АТ. В группе олмесартана, но не лозартана, отмечалось улучшение сократимости миокарда. Оба БРА приводили к трехкратному повышению уровней мРНК АПФ2 и уменьшению экспрессии рецепторов АТ_{1a} в неповрежденной ткани желудочков [53]. Благоприятное действие терапии БРА в данной модели не зависело от снижения АД или размера зоны инфаркта. Эти данные позволяют предположить, что повышение активности АПФ2 и более интенсивное превращение АТ II в АТ-(1-7) противодействуют вазопрессорному эффекту перехода АТ I в АТ II под влиянием АПФ.

Животные модели атеросклероза

Развивающийся на фоне гиперхолестеринемии атеросклероз у обезьян-макак (*Macaca fascicularis*) сходен с атеросклерозом у человека. У этих животных длительная диета с высоким содержанием холестерина приводит к появлению аортальных жировых полосок, которые обнаруживаются при внутрисосудистом УЗИ, а также к повышению уровней ТФР-бета-1, ICAM-1 и М-КСФ с макрофагальной инфильтрацией интимы, о чем свидетельствует усиленное связывание специфических антител в образцах ткани аорты [30, 73, 74]. При приеме олмесартана в дозе 10 мг/кг/сут уровни ТФР-бета-1, ICAM-1 и М-КСФ оставались сходными с таковыми у животных из группы контроля, получавших диету с нормальным содержанием холестерина. Кроме того, прием олмесартана досто-

верно уменьшал макрофагальную инфильтрацию интимы, выраженность отложения липидов в аорте, размеры зоны атеросклеротического поражения интимы и аортальное отношение площади интимы и меди.

В последующем 12-месячном исследовании с использованием аналогичной модели атеросклероза [74], прием олмесартана в дозе 3 мг/кг/сут, достоверно снижал сывороточные уровни МСР-1 и маркеров воспаления, по сравнению с группой контроля (гиперхолестериновая диета без приема олмесартана). Терапия олмесартаном также значительно уменьшала отношение объема интимы к общему объему грудного отдела аорты и способствовала обратному развитию существующего атеросклеротического поражения аорты, о чем свидетельствовало уменьшение отношения площади атеросклеротического поражения к общей площади аорты. Важно отметить, что в данных исследованиях благоприятные эффекты терапии олмесартаном не сопровождалось достоверным изменением уровней АД, общего холестерина, холестерина ЛПНП либо холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [73, 74].

У кроликов линии Watanabe с наследственной гиперлипидемией олмесартан и правастатин оказывали взаимодополняющее действие в отношении замедления прогрессирования атеросклероза. Прием олмесартана (0,5 мг/кг/сут) и правастатина (25 мг/кг/сут) приводил к достоверному снижению уровней АД и холестерина крови, а также к значимому уменьшению площади и толщины зон атеросклеротического поражения аорты и снижению содержания холестерина в аортальной ткани. Антиатеросклеротическое действие комбинации этих препаратов было достоверно более выраженным, чем для монотерапии олмесартаном либо правастатином по отдельности. [75]. Результаты иммуногистохимического окрашивания поперечных срезов аорты подтвердили, что оба препарата уменьшали макрофагальную инфильтрацию, правастатин подавлял процесс накопления липидов, и олмесартан уменьшал экспрессию МСР-1 и образование такого маркера окислительного стресса, как конечный продукт гликирования N^ε-(карбоксиметил) лизин [75].

Комбинированная терапия олмесартаном и правастатином приводила к дополнительному улучшению параметров ремоделирования левого желудочка у крыс с ИМ, вызванным лигированием левой передней нисходящей коронарной артерии. Монотерапия каждым из препаратов сопровождалась уменьшением размера кардиомиоцитов, однако этот эффект был более выраженным при совместном назначении олмесартана и правастатина. Кроме того, комбинированная терапия ассоциировалась со снижением уровней мРНК предсердного натрийуретического пептида в ткани левого желудочка. Влияние терапии

на выраженность гипертрофии кардиомиоцитов было дозозависимым [75].

При приеме сочетания олмесартана и правастатина также наблюдалось достоверное замедление прогрессирования атеросклероза у ApoE*3 трансгенных мышей линии Leiden. У этих животных на фоне диеты с высоким содержанием холестерина развивается липопротеидный профиль, сходный с таковым у человека. В группе комбинированной терапии, по сравнению с группой контроля, достоверно уменьшались число и размер зон атеросклеротического поражения, а также содержание макрофагов и Т-лимфоцитов в поперечных срезах аорты. В виде монотерапии либо в сочетании с правастатином, олмесартан уменьшал содержание макрофагов в очагах атеросклеротического поражения, по сравнению с группой контроля [76].

Сочетание олмесартана и правастатина улучшало эндотелиальную функцию на фоне солевой нагрузки у солечувствительных крыс линии Dahl с гипертонией [77]. Эндотелий-зависимая релаксация при пробе с ацетилхолином, ремоделирование коронарных сосудов и активность eNOS достоверно улучшались после 4 недель приема олмесартана (0,5 мг/кг/сут) и правастатина (100 мг/кг/сут). Олмесартан предотвращал развитие нарушений обмена димеров сосудистой eNOS и дигидрофолат-редуктазы более эффективно, чем правастатин. В свою очередь, правастатин, но не олмесартан медоксомил, усиливал фосфорилирование Akt.

Исследования на мышах с дефицитом ApoE

Известно, что мыши с дефицитом ApoE предрасположены к развитию атеросклероза. На фоне диеты с высоким содержанием холестерина у них развивается выраженное атеросклеротическое поражение проксимального отдела аорты, и выявляются признаки окислительного стресса (более интенсивное окрашивание для НАДФ-оксидазы – фермента, отвечающего за образование АФК) [78]. В дозе 3 мг/кг/сут олмесартан достоверно уменьшал активность НАДФ-оксидазы, образование супероксида, формирование атеросклеротических бляшек и отложение липидов [78]. В другом исследовании мыши с дефицитом ApoE получали высокохолестериновую либо нормальную диету на протяжении 25 недель. Прием олмесартана в дозе 10 мг/кг/сут приводил к значимому уменьшению зон атеросклеротического поражения аорты и площади поперечного сечения аортальных клапанов в обеих группах мышей [79].

Нефропротективные эффекты

Было показано, что олмесартан достоверно уменьшает экскрецию протеина и бета-2-микроглобулина с мочой, выраженность клубочкового склероза и тубулоинтерстициального повреждения, а также

интенсивность окрашивания для ТФР-бета, сосудистого эндотелиального фактора роста и коллагена IV типа в клубочках крыс с сахарным диабетом [80]. У крыс линии SHR отмечается усиленная внутрипочечная продукция ангиотензиногена, приводящая к повышению уровней АТ II, гипертензии и поражению почек. Олмесартан уменьшал экскрецию общего белка с мочой, предотвращал склероз клубочков и экспансию интерстиция, а также уменьшал содержание моноцитов/макрофагов в интерстиции и клубочках крыс SHR. Кроме того, этот препарат снижал уровни мРНК и протеина ангиотензиногена в корковом веществе почек, по данным ПЦР в режиме реального времени [81]. У крыс SHR с ожирением олмесартан значительно снижал АД, почечные уровни пентозидина (коррелирующие с выраженностью протеинурии), а также уменьшал гистологически выявляемое поражение почек и протеинурию [82]. В другом исследовании у крыс SHR прием олмесартана, но не нифедипина или атенолола, приводил к достоверному уменьшению протеинурии и предотвращению поражения клубочков и тубулоинтерстиция, проявляющегося активацией мезангия, повреждением подоцитов и тубулоинтерстиция и воспалительной клеточной инфильтрацией. В этой животной модели олмесартан селективно предотвращал патологическое накопление железа в интерстиции, уменьшал выраженность хронической гипоксии и экспрессии гем-оксигеназы и p47phox (субъединицы НАДФ-оксидазы), а также подавлял образование пентозидина. Уникальное нефропротективное действие олмесартана не зависело от снижения АД и объяснялось, по всей вероятности, уменьшением выраженности окислительного стресса, коррекцией хронической гипоксии, подавлением образования конечных продуктов гликирования и патологического накопления железа [83].

Ретинопротективные эффекты

В ряде животных моделей ранних и поздних стадий ретинопатии было продемонстрировано благоприятное действие олмесартана. Этот препарат дозозависимо предотвращал удлинение пиковых осцилляторных потенциалов у крыс линии SHR с сахарным диабетом и предрасположенностью к развитию инсульта. У мышей с кислород-индуцированной ретинопатией олмесартан (1 мг/кг/сут) достоверно предупреждал неоваскуляризацию сетчатки. Плазменные концентрации олмесартана в этих экспериментах были сопоставимыми с *in vitro* значениями IC₅₀ для рецепторов АТ₁ [84].

Дополнительные эффекты олмесартана

При использовании животных моделей ССЗ было показано, что олмесартан обладает антипролиферативным эффектом. В частности, олмесартан досто-

верно уменьшал частоту эндотелиальных воспалительных осложнений у мышей с сосудистым повреждением (наложение полиэтиленовой манжеты на область бедренной артерии) [85]. В дозе 3 мг/кг/сут олмесартан значительно снижал уровни ФНО-альфа и MCP-1, а также уменьшал образование неоинтимы и пролиферацию гладких миоцитов сосудов. В другом исследовании, с использованием аналогичной модели эндотелиального воспаления, олмесартан уменьшал содержание бромдеоксиуридин-позитивных гладких миоцитов сосудов в меди и неоинтимае. Кроме того, этот препарат предотвращал фосфорилирование внеклеточной сигнал-регулируемой киназы ERK — фермента, участвующего в процессах прогрессирования фиброза и клеточной пролиферации. Эти данные свидетельствуют о том, что олмесартан влияет на деление клеток в очагах воспаления [86]. Терапия олмесартаном также достоверно уменьшала скорость синтеза ДНК в гладких миоцитах сосудов *in vitro*, по данным оценки инкорпорации [3H]-тимидина, и блокировала активацию ERK [87].

Показатели эндотелий-зависимой релаксации аорты у 12-месячных крыс линии Wistar-Kyoto достоверно нарушены, по сравнению с 3-месячными животными той же линии [88]. Таким образом, взрослые крысы линии Wistar-Kyoto могут быть использованы в качестве модели связанной с возрастом эндотелиальной дисфункции. Тирон, химическая “ловушка” супероксида, несколько улучшал показатели эндотелий-зависимой релаксации, что свидетельствует в пользу участия супероксида в развитии связанной с возрастом эндотелиальной дисфункции. Двухнедельная терапия олмесартаном в дозе 5 мг/кг/сут приводила к достоверному снижению продукции супероксида у 12-месячных крыс линии Wistar-Kyoto. На фоне длительного приема олмесартана либо темокаприла, но не церивастатина или гидралазина, также улучшались показатели эндотелий-зависимой релаксации. Экспрессия протеина циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и продукция супероксида, повышенные в тканях аорты взрослых крыс, уменьшались под действием олмесартана и темокаприла. Эти результаты говорят о том, что подавление активности РААС приводит к обратному развитию связанной с возрастом эндотелиальной дисфункции, отчасти благодаря ингибированию образования ЦОГ-2-зависимых вазоконстрикторных факторов и супероксидных анионов [88].

Выводы

Эндотелиальная дисфункция является связующим звеном между различными факторами риска ССЗ, а также одним из наиболее ранних проявлений сердечно-сосудистого континуума — каскада патологических изменений, приводящего к поражению органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией. Было

установлено, что эндотелиальная дисфункция коронарных артерий ассоциируется с повышением риска ССЗ, и что увеличение показателя ИМТ сонных артерий является предиктором ИМ и мозгового инсульта. У больных с гипертензией, по сравнению со здоровыми лицами, отмечается утолщение и увеличение жесткости стенок крупных артерий. Таким образом, антигипертензивная терапия должна быть направлена на обратное развитие патологических процессов, вызывающих эти структурные изменения, а также на нормализацию показателей состояния сосудистой стенки.

АТ II является мощным вазоконстриктором, который вызывает задержку натрия и жидкости и оказывает митогенное и пролиферативное действие на сосудистый эндотелий и гладкие миоциты сосудов. В норме эти эффекты уравниваются под действием АТ-(1-7). В патологии влияние АТ II становится доминирующим, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. БРА восстанавливают нарушенный баланс между компонентами РААС, в том числе за счет нормализации активности звена АПФ2/АТ-(1-7) [42, 54].

Результаты ранее выполненных [89] и недавно завершенных исследований свидетельствуют о том, что блокаторы рецепторов к АТ II отличаются между собой по механизмам действия. В систематическом обзоре, который был направлен на выявление факторов, влияющих на антигипертензивную активность БРА, и использовал данные 35 исследований суточного амбулаторного мониторинга АД, было показано, что максимальное снижение САД и ДАД отмечается при терапии олдесартаном [90]. Эти клинические данные согласуются с результатами исследований фармакологических характеристик олдесартана. В частности, в исследованиях *in vitro* олдесартан подавлял вызываемое АТ II сокращение ткани аорты морских свинок в 160, 3,4 и 1,2 раза сильнее, чем лозартан, EXP-3174 и кандесартан, соответственно [91, 92]. Поскольку действие олдесартана продолжалось на протяжении более чем 90 минут после прекращения непосредственного контакта ткани аорты с этим препаратом, можно предположить, что олдесартан является специфичным и неконкурентным антагонистом вазоконстрикции, вызываемой АТ II. Это означает, что даже при высокой концентрации АТ II, физиологический ответ на действие этого вещества остается минимальным. Напротив, даже в присутствии высоких концентраций конкурентных антагонистов, характеризующихся быстрым обратимым связыванием с рецепторами и относительно коротким ингибирующим действием, физиологический ответ на АТ II не уменьшается. Сравнительные исследования фармакокинетических свойств олдесартана показали, что его значения IC_{50} для связывания с рецепторами в 8 и 474 раза, соответственно, превышают таковые для телмисартана и лозартана

[93]. Другой особенностью олдесартана является его способность подавлять действие АПФ. Так, прием олдесартана у крыс линии SHR, предрасположенных к развитию мозгового инсульта, сопровождался снижением плазменных уровней АТ II и одновременным повышением концентрации АТ-(1-7) плазмы, за счет увеличения активности АПФ2 [58]. Эти экспериментальные данные согласуются с результатами ранее выполненного исследования, в котором у пациентов, получавших олдесартан в течение 2 лет, не наблюдалось повышения уровней АТ II плазмы [94]. На первый взгляд, это противоречит данным, свидетельствующим о повышении плазменных уровней АТ II при приеме БРА [95]. В то же время, особенности свойств олдесартана медоксомила на молекулярном уровне могут объяснять высокую специфичность и уникальность действия этого препарата.

Экспериментальные исследования с использованием целого ряда животных моделей показали, что терапия олдесартаном достоверно уменьшает выраженность воспаления и предотвращает атеросклеротическое поражение либо способствует его обратному развитию. Положительные эффекты олдесартана были продемонстрированы в животных моделях атеросклероза, гипертензии, сахарного диабета, нефропатии и ретинопатии. Исследования у животных также показали, что сочетание олдесартана и правастатина обладает взаимодополняющими плеiotропными эффектами в отношении замедления прогрессирования атеросклероза. Олдесартан уменьшает выраженность воспаления, в то время как правастатин замедляет прогрессирование атеросклероза.

Олдесартан медоксомил вызывает продолжительное, клинически значимое снижение АД у пациентов с гипертензией. В настоящее время известно, что улучшение эндотелиальной функции на фоне терапии олдесартаном у больных гипертензией не зависит от гипотензивного действия этого препарата. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании EUTOPIA олдесартан медоксомил достоверно уменьшал выраженность сосудистого воспаления у лиц с гипертензией. В крупном рандомизированном исследовании MORE двухлетняя терапия олдесартаном не приводила к значимому снижению показателя ИМТ общих сонных артерий, по сравнению с ателололом. Тем не менее, в группе олдесартана медоксомила отмечалось достоверное уменьшение объема крупных атеросклеротических бляшек, отсутствовавшее в группе ателолола. В исследовании VIOS прием олдесартана медоксомила в течение 1 года ассоциировался с нормализацией морфологии резистивных сосудов у пациентов с гипертензией. В группе олдесартана, но не ателолола, достоверно снижались показатели WW, MCSA и W/L. Более того, по окончании исследования среднее отношение W/L в группе олдесартана медоксомила приближалось к таковому у здоровых лиц с нормаль-

ным АД. В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что олмесартан медоксомил значительно повышает содержание регенеративных ЭПК в периферической крови и улучшает эндотелий-зависимую

релаксацию. Следует подчеркнуть, что улучшение эндотелиальной функции на фоне приема олмесартана медоксомила, по всей видимости, не зависит от гипотензивного действия этого препарата.

Литература

- Hardoon SL, Whincup PH, Lennon LT, Wannamethee SG, Capewell S, Morris RW. How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? Evidence from a prospective population-based study // *Circulation*. 2008;117(5):598–604.
- Kahn R, Robertson RM, Smith R, Eddy D. The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease // *Circulation*. 2008;118(5):576–585.
- Perkovic V, Huxley R, Wu Y, Prabhakaran D, MacMahon S. The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health // *Hypertension*. 2007;50(6):991–997.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States // *JAMA*. 2007;298(17):2038–2047.
- Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2007;115(12):1544–1550.
- Kestenbaum B, Rudser KD, de Boer IH, et al. Differences in kidney function and incident hypertension: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Ann Intern Med*. 2008;148(7):501–508.
- Munzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction // *Ann Med*. 2008;40(3):180–196.
- Pahkala K, Heinonen OJ, Lagstrom H, et al. Vascular endothelial function and leisure-time physical activity in adolescents // *Circulation*. 2008;118(23):2353–2359.
- Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction // *Circulation*. 2002;106(6): 653–658.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation*. 2007;115(4):459–467.
- McAllister AS, Atkinson AB, Johnston GD, Hadden DR, Bell PM, McCance DR. Basal nitric oxide production is impaired in offspring of patients with essential hypertension // *Clin Sci (Lond)*. 1999;97(2): 141–147.
- Schlaich MP, Parnell MM, Ahlers BA, et al. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects // *Circulation*. 2004;110(24): 3680–3686.
- Yang Z, Venardos K, Jones E, Morris BJ, Chin-Dusting J, Kaye DM. Identification of a novel polymorphism in the 3'UTR of the L-arginine transporter gene SLC7A1: contribution to hypertension and endothelial dysfunction // *Circulation*. 2007;115(10):1269–1274.
- Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction // *Basic Res Cardiol*. 2008;103(5):398–406.
- Ferrario CM, Richmond RS, Smith R, Levy P, Strawn WB, Kivlighn S. Renin-angiotensin system as a therapeutic target in managing atherosclerosis // *Am J Ther*. 2004;11(1):44–53.
- Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease // *Am J Cardiol*. 2006;98(1):121–128.
- Strawn WB, Dean RH, Ferrario CM. Novel mechanisms linking angiotensin II and early atherogenesis // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2000;1(1):11–17.
- Strawn WB, Ferrario CM. Mechanisms linking angiotensin II and atherogenesis // *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(5):505–512.
- Humphrey JD. Mechanisms of arterial remodeling in hypertension: coupled roles of wall shear and intramural stress // *Hypertension*. 2008;52(2):195–200.
- Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH, Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials // *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(5):821–826.
- Schupp M, Clemenz M, Gineste R, et al. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulators with angiotensin receptor blocking activity // *Diabetes*. 2005;54(12):3442–3452.
- Schupp M, Lee LD, Frost N, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity by losartan metabolites // *Hypertension*. 2006;47(3):586–589.
- Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system // *Hypertension*. 2005;45(3):356–362.
- Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? // *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35(6):807–825.
- Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? // *Hypertension*. 2004;44(1):12–19.
- Sharma AM, Engeli S. The role of renin-angiotensin system blockade in the management of hypertension associated with the cardiometabolic syndrome // *J Cardiometab Syndr*. 2006;1(1):29–35.
- Varagic J, Trask AJ, Jessup JA, Chappell MC, Ferrario CM. New angiotensins // *J Mol Med*. 2008;86(6):663–671.
- Imanishi T, Hano T, Nishio I. Angiotensin II accelerates endothelial progenitor cell senescence through induction of oxidative stress // *J Hypertens*. 2005;23(1):97–104.
- Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease // *Circ Res*. 2001;89(1): E1–E7.
- Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia // *Circulation*. 2000;101(13): 1586–1593.
- Wassmann S, Czech T, van Eickels M, Fleming I, Bohm M, Nickenig G. Inhibition of diet-induced atherosclerosis and endothelial dysfunction in apolipoprotein E/angiotensin II type 1A receptor double-knockout mice // *Circulation*. 2004;110(19):3062–3067.
- Richmond RS, Tallant EA, Gallagher PE, Ferrario CM, Strawn WB. Angiotensin II stimulates arachidonic acid release from bone marrow stromal cells // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2004;5(4):176–182.
- Strawn WB, Richmond RS, Tallant EA, Gallagher PE, Ferrario CM. Renin-angiotensin system expression in rat bone marrow haematopoietic and stromal cells // *Br J Haematol*. 2004;126(1):120–126.
- Strawn WB, Ferrario CM. Angiotensin II AT1 receptor blockade normalizes CD11b+ monocyte production in bone marrow of hypercholesterolemic monkeys // *Atherosclerosis*. 2008;196(2):624–632.
- Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8258–8263.
- Santos RA, Castro CH, Gava E, et al. Impairment of in vitro and in vivo heart function in angiotensin-(1–7) receptor MAS knockout mice // *Hypertension*. 2006;47(5):996–1002.
- Castro CH, Santos RA, Ferreira AJ, Bader M, Alenina N, Almeida AP. Evidence for a functional interaction of the angiotensin-(1–7) receptor Mas with AT1 and AT2 receptors in the mouse heart // *Hypertension*. 2005;46(4):937–942.
- Dias-Peixoto MF, Santos RA, Gomes ER, et al. Molecular mechanisms involved in the angiotensin-(1–7)/Mas signaling pathway in cardiomyocytes // *Hypertension*. 2008;52(3):542–548.
- Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. MAP Kinase/phosphatase pathway mediates the regulation of ACE2 by angiotensin peptides // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295(5): C1169–C1174.
- Sampaio WO, Henrique de Castro C, Santos RA, Schiffrin EL, Touyz RM. Angiotensin-(1–7) counterregulates angiotensin II signaling in human endothelial cells // *Hypertension*. 2007;50(6):1093–1098.

С остальными и источниками [41–109] можно ознакомиться в издательстве: cardio.nauka@yandex.ru

Abstract

Endothelial dysfunction is the common link between cardiovascular disease risk factors and the earliest event in the cascade of incidents that results in target organ damage. Angiotensin II, the terminal pressor effector arm of the renin-angiotensin-aldosterone system, increases blood pressure (BP) by vasoconstriction and sodium and fluid retention, and has a pro-oxidative action that induces endothelial dysfunction and contributes to vascular remodeling. Angiotensin receptor blockers (ARBs) reduce BP and morbidity and mortality in patients with hypertension, ventricular hypertrophy, diabetes mellitus, and renal disease. Olmesartan medoxomil is a long-acting, well-tolerated, effective ARB that prevents or reverses endothelial dysfunction in animal models of atherosclerosis, hypertension, diabetes, nephropathy, and retinopathy. Olmesartan medoxomil, a prodrug of olmesartan approved for the treatment of hypertension, has been shown to ameliorate endothelial dysfunction in patients with hypertension

or diabetes. In randomized studies, the drug reduces vascular inflammation and the volume of large atherosclerotic plaques, increases the number of regenerative endothelial progenitor cells in the peripheral circulation, improves endothelium-dependent relaxation, and restores the normal resistance vessel morphology. Importantly, the impact of olmesartan medoxomil on endothelial dysfunction is thought to be independent of BP lowering.

Keywords: Endothelial dysfunction, angiotensin receptor blocker, olmesartan medoxomil, hypertension, atherosclerosis.

Поступила 29/10 – 2010