

СИМПОЗІУМ «АНТИАТЕРОГЕННІ ЕФЕКТИ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ОЛМЕСАРТАНУ: МЕХАНІЗМИ, ВИРАЖЕНІСТЬ ТА КЛІНІЧНА ЗНАЧИМІСТЬ»

Проводить: Донецький національний медичний університет ім. М. Горького
Рекомендований: кардіологам, терапевтам, сімейним лікарям.

УДК 615.225.2.03.

КОВАЛЬ С.М., РЕЗНІК Л.А., СНІГУРСЬКА І.О., МИСНИЧЕНКО О.В.
ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

АНТИАТЕРОГЕННІ ЕФЕКТИ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ОЛМЕСАРТАНУ: МЕХАНІЗМИ, ВИРАЖЕНІСТЬ ТА КЛІНІЧНА ЗНАЧИМІСТЬ

Резюме. В огляді наведені дані літератури, що свідчать про ключову патогенетичну роль ренін-ангіотензинової системи та її головного нейрогормону ангіотензину II у розвитку атеросклерозу та про потужні антиатерогенні властивості блокатора рецепторів ангіотензину II олмесартану. Показано, що антиатерогенна дія олмесартану реалізується через виражені антиоксидантні й протизапальні ефекти та його нормалізуючий вплив на функцію ендотелію. Детальний аналіз літератури свідчить про те, що нереконліві докази вираженої антиатеросклеротичної дії олмесартану отримані як в експериментальних, клінічних, так і в проспективних багатоцентрових рандомізованих дослідженнях (EUTOPIA, MORE, VIOS, OLIVUS, OLIVUS-Ex). Представлені дані обґрунтовують перспективність широкого застосування олмесартану в лікуванні артеріальної гіпертензії, особливо при поєднанні з атеросклерозом.

Ключові слова: блокатори рецепторів ангіотензину II, олмесартан, антиатерогенні ефекти.

Уже впродовж багатьох десятиріч сформувалась достатньо обґрунтована концепція про спільність патогенетичних ланцюгів таких найпоширеніших захворювань, як артеріальна гіпертензія (АГ) та атеросклероз. У багатьох експериментальних дослідженнях, проведених як *in vivo*, так і *in vitro*, а також у серії клінічних спостережень було показано, що АГ і атеросклероз взаємоініціюють та взаємообтяжують один одного [3, 6]. До спільних патогенетичних порушень для АГ й атеросклерозу в першу чергу можна віднести такі: а) дисбаланс у продукції та деградації ряду нейрогуморальних речовин, гормонів, медіаторів імунної системи, факторів росту, факторів проліферації та фіброзування (системи простаноїдів, ендотеліну, оксиду азоту, ренін-ангіотензинової системи (РАС), прозапальних та протизапальних цитокінів тощо); б) активація оксидантного стресу з підвищенням утворення супероксидних радикалів, пригніченням антиоксидантного захисту та порушеннями в різних ферментних системах (протеїнази та їх інгібітори тощо); в) активація локального запалення; г) розвиток структурно-функціональних змін у різних клітинах (еритроцити, тромбоцити, лімфоцити, моноци-

ти, ендотеліальні та гладком'язові клітини (ГМК)); д) формування дисфункції ендотелію; е) розвиток гемореологічних порушень [2, 3, 13, 15, 17, 21, 24, 25, 36, 49]. Указані процеси призводять до формування патологічних змін у різних судинних басейнах, порушень гемодинаміки та кровопостачання життєво важливих органів і до прогресування як гіпертензивних, так і атерогенних уражень серця і судин, у першу чергу коронарних, церебральних, сонних та периферичних артерій [3, 15, 17, 36].

При розгляді проблеми взаємозв'язків між патогенетичними ланками АГ й атеросклерозу особливий інтерес викликає визначення найбільш ранніх спільних етапів і механізмів розвитку цих захворювань.

За сучасними уявленнями, одним із таких ранніх і спільних етапів патогенезу і АГ, і атеросклерозу вважається розвиток пошкодження ендотелію [3, 13, 25]. Пошкодження ендотелію може виникати під впливом ряду факторів, що, по суті, відносяться до факторів ризику серцево-судинних уражень. Найбільш ваго-

© Коваль С.М., Резнік Л.А., Снігурська І.О., Мисниченко О.В., 2013
© «Артеріальна гіпертензія», 2013
© Заславський О.Ю., 2013

ними і поширеними серед них є: дисліпідемія (ДЛП) (гіперліпідемія), АГ, паління, цукровий діабет (ЦД), гіперурикемія та вік. Але в розвитку пошкодження ендотелію під впливом указаних факторів найважливішу роль відіграють такі системні патологічні процеси, як активація оксидантного стресу й хронічного запалення [36, 42]. Вони вважаються універсальними механізмами, через які реалізується пошкоджуюча дія на ендотелій судин факторів ризику серцево-судинних захворювань, у тому числі і ДЛП, і АГ [13, 21, 25].

У свою чергу, сьогодні дуже переконливо показано, що в розвитку і оксидантного стресу, і запалення, і пошкодження ендотелію судин ключову роль відіграє така найважливіша нейрогуморальна система організму, як РАС [3, 15, 37].

Фізіологічна роль РАС полягає в регуляції рівня артеріального тиску (АТ) та підтримці водно-електролітного балансу. У той же час тривала активація РАС призводить до стабілізації АТ на підвищеному рівні та ініціації гіпертензивного й атерогенного ураження судин [15].

Центральною ланкою у складному каскаді активації РАС є ангіотензин II (АП) [3, 29, 40]. АП — це один із найпотужніших вазоконстрикторних факторів, якому відводиться ключова роль у розвитку АГ. У той же час у літературі накопичено багато доказів потужної проатерогенної дії цього нейрогормону. Показано, що стимулюючий вплив АП на процеси атерогенезу не залежить від вазопресорних ефектів цього пептиду та реалізується шляхом активації механізмів запалення, оксидантного стресу, ендотеліальної дисфункції з подальшим розвитком ремоделювання судин [13, 37, 42, 51].

АП відводиться дуже важлива роль в активації окислювального стресу й окисненні атерогенних ліпопротеїдів. До механізмів, через які АП викликає інтенсифікацію оксидантного стресу, відноситься, зокрема, активація NADH-оксидази та експресія так званих LOX-1-рецепторів — основних рецепторів для окислених ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [38, 40].

Сьогодні АП також розглядається як потужний медіатор запалення та фактор, що безпосередньо ініціює збільшення атеросклеротичної бляшки. Так, є дослідження, у яких показано, що на початкових етапах атерогенезу АП підсилює проникність судин та викликає міграцію клітин запалення (лейкоцитів) в ушкоджену судинну стінку. У свою чергу, клітини запалення в місці пошкодження артеріальної стінки підвищують експресію АП. Це призводить до формування позитивного зворотного зв'язку з подальшою підтримкою процесів запалення та вільнорадикальних реакцій [15]. Установлено, що прозапальні властивості АП реалізуються завдяки активації продукції таких медіаторів запалення: молекул адгезії (VCAM-1, ICAM-1, E-селектину, P-селектину, L-селектину, B_2 -інтегрину), хемокинів (білка хемотаксису моноцитів-1 — MCP-1), цитокинів (інтер-

лейкінів (ІЛ) — ІЛ-1, -6, -8, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерферону γ (ІФН- γ)), ростових факторів (TGF- β 1), С-реактивного протеїну (СРП) [15, 16, 21, 26, 40].

Виявлена важлива роль АП у розвитку пошкодження ендотелію та у формуванні ендотеліальної дисфункції. Негативний вплив АП на ендотеліальну функцію полягає у здатності АП знижувати рівень NO, викликати вазоконстрикцію, стимулювати синтез інгібітору активації плазміногену 1-го типу та підсилювати агрегацію тромбоцитів [27]. У літературі описано зниження під впливом АП біодоступності оксиду азоту, що розглядається зараз як основний фактор розвитку ендотеліальної дисфункції [3, 13, 30]. До механізмів такого зниження біодоступності NO відноситься вищевказана здатність АП активувати оксидантний стрес [13, 42, 49].

Описані патологічні ефекти АП призводять до розвитку не тільки функціональних змін у судинах, а й до їх структурних змін — патологічного ремоделювання. У багатьох дослідженнях продемонстровано, що АП стимулює проліферацію і ендотеліальних клітин, і ГМК судин [3, 40, 51]. Що стосується безпосереднього впливу АП на стан атеросклеротичної бляшки, то є дані про участь АП у фіброзуванні бляшки [37].

З іншого боку, дуже важливим, але певною мірою неочікуваним ефектом АП є його роль у процесах дестабілізації атероматозної бляшки [12]. Цікаве спостереження, що свідчить про взаємозв'язок між рівнем АП і станом атеросклеротичної бляшки. Так, в експериментальному дослідженні на мишах із реноваскулярною АГ, яка поєднувалася з генетично обумовленою відсутністю аполіпопротеїну Е та розвитком атеросклеротичних бляшок, установлено, що підвищена продукція АП у цих мишей асоціювалася з нестабільністю бляшки — більш тонкою покриткою, підсиленням накопиченням ліпідів у ядрі та збільшенням умістом макрофагів порівняно з гіпертензивними мишами з нормальною продукцією АП та навіть із більш високим рівнем АТ [28].

Вищевикладені дані про потужні проатерогенні ефекти АП вказують на важливу терапевтичну значимість зниження активності РАС і блокади дії АП для профілактики атерогенезу, гальмування прогресування вже сформованих атеросклеротичних змін і, можливо, навіть для їх зворотного розвитку.

Згідно з останніми європейськими й українськими рекомендаціями з проблем АГ, препаратами першого вибору для лікування хворих на АГ з атеросклерозом вважаються метаболічно нейтральні препарати першої лінії — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів до АП (БРАП) та антагоністи кальцію тривалої дії [4, 24]. У ряді досліджень, у тому числі в багатоцентричних рандомізованих і проспективних, виявлений порівняльний позитивний вплив указаних груп препаратів на прогноз хворих на АГ при її асоціації з атеросклеротичними ураженнями [3, 10, 22, 32, 34]. При цьому

найбільша кількість таких досліджень із позитивним ефектом була проведена з використанням ІАПФ.

Разом із цим в останні роки опубліковані результати досліджень, що свідчать про значні перспективи використання БРАП у хворих на АГ в поєднанні з атеросклеротичними ураженнями.

Так, ряд досліджень вказує на антиатерогенні ефекти кандесартану: показаний його протизапальний ефект, здатність покращувати функцію ендотелію у хворих на АГ та стенокардію, можливість гальмування ремоделювання сонних артерій при АГ і ЦД 2-го типу, здатність знижувати експресію молекул клітинної (VCAM-1) і міжклітинної адгезії (ICAM-1) [26, 34].

Існує декілька досліджень, що вказують на зниження під впливом ірбесартану рівнів прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6), СРП, а також ICAM-1 і маркера оксидантного стресу 8-ізопростану [50].

Вивчення ефективності лосартану при АГ із різними проявами атеросклерозу показало, що цей препарат також має протизапальні, антиоксидантні, антифіброгенні та антиремоделюючі властивості (гальмування окислення ЛПНЩ, зменшення товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) резистивних артерій, зниження маркера оксидантного стресу 8-ізопростану та профіброгенного фактора — трансформуючого фактора росту $\beta 1$ у хворих на АГ та ЦД 2-го типу) [26, 46].

Декілька робіт вказують на антиоксидантні властивості валсартану (зниження утворення вільних сполук кисню в лейкоцитах і моноцитах), здатність цього препарату знижувати активність запалення (зниження рівнів СРП, фактора некрозу пухлини α , інтерлейкіну-6, молекул адгезії та хемокинів) [16, 26].

У літературі є свідчення про дослідження протизапальних ефектів телмісартану при АГ та периферичному атеросклерозі, а також в експерименті *in vitro*. Результати свідчили про відсутність впливу телмісартану на ряд прозапальних факторів, таких як СРП, інтерлейкін-6, на експресію молекул адгезії. Показана лише здатність телмісартану знижувати продукцію $\beta 2$ -інтегрину. При цьому, що було несподівано, даний ефект телмісартану не реалізувався через блокаду рецепторів 1-го типу для АП [26].

З урахуванням вищенаведених даних про антиатерогенні ефекти блокади АП особливий інтерес викликає один з останніх представників БРАП — олмесартан.

Олмесартан за цілим рядом параметрів є унікальним представником групи антигіпертензивних препаратів — БРАП. Олмесартан на відміну від усіх інших БРАП зв'язується з двома сайтами рецепторів 1-го типу для АП, що обумовлює його найбільш тривалу інгібуючу дію [1, 9, 29]. У літературі є дані про те, що олмесартан не тільки має здатність блокувати рецептори 1-го типу для АП, а й проявляти інгібіторну активність щодо АПФ [7]. Крім того, олмесартан поряд з іншим представником БРАП кандесартаном проявляє найбільшу афінність до рецепторів 1-го типу для АП серед препаратів групи сартанів. Олмесартан

не взаємодіє із системою цитохрому P450, що дає можливість його комбінування зі значною кількістю препаратів, які метаболізуються за допомогою цієї системи (варфарин, дигоксин, статини тощо) [1, 11]. Олмесартан при оральному застосуванні практично повністю всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Антигіпертензивна ефективність олмесартану дозозалежна та достовірно вища за таку порівняно з іншими сартанами [11, 44]. Дослідження ESPORT демонструє, що олмесартану медоксоміл забезпечує ефективний, пролонгований контроль АТ у пацієнтів похилого віку із систолодіастолічною та ізольованою систолічною АГ при дуже високому рівні переносимості [23].

Показано, що олмесартан чинить виражену органопротекторну дію при АГ — ренопротекторну та кардіопротекторну [1, 9, 11, 44, 45]. Ці ефекти в цілому притаманні сартанам. Важливими особливостями олмесартану є його виражений антиатерогенний ефект і найбільш значна серед інших сартанів протизапальна дія [5, 9, 29, 44].

Так, порівняльний аналіз впливу олмесартану медоксомілу та телмісартану на рівень АТ, метаболічних показників і маркерів запалення в пацієнтів-японців із ранньою стадією цукрового діабету 2-го типу та АГ показав таке. Олмесартану медоксоміл у дозі 20 мг на добу відрізнявся більш вираженою антигіпертензивною дією, ніж телмісартан у дозі 40 мг на добу. Зміни в показниках вуглеводного обміну (глюкоза крові натще, інсулін, HbA_{1c}, HOMA-IR), ліпідного обміну (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої щільності, холестерин ЛПНЩ, тригліцериди), рівнів високочутливої молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1), рівнів високочутливої молекули адгезії судинного ендотелію (VCAM-1), інтерлейкіну-18 та адипонектину суттєво не відрізнялися в обох групах хворих. У той же час показано, що рівні маркерів запалення (інтерлейкіну-6 та СРП) знижувалися при лікуванні олмесартаном достовірно більш суттєво, ніж при терапії телмісартаном [41]. Крім того, у дослідженні *in vitro* встановлено, що свою протизапальну дію олмесартан реалізує шляхом зниження рівня ІФН- γ , макрофагального протеїну запалення-2 та тіоредоксину (маркера оксидантного стресу) у культурах клітин [41].

Позитивний вплив олмесартану медоксомілу на маркери запалення у хворих на АГ був продемонстрований у проспективному подвійному сліпому багаточетровому дослідженні EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis — «Європейське дослідження олмесартану та правастатину при запаленні та атеросклерозі»). У цьому дослідженні взяли участь 211 пацієнтів з АГ та ознаками мікрозапалення. Пацієнти отримували олмесартану медоксоміл чи плацебо упродовж 12 тижнів. Правастатин призначали на 6-му тижні лікування обом групам пацієнтів, а гідрохлортiazид — за необхідністю, для контролю АТ. Маркери запалення (СРП, ФНП- α , ІЛ-6 та білок хемотаксису моноци-

тів-1 (MCP-1)) оцінювали перед лікуванням, через 6 тижнів (основна кінцева точка) та 12 тижнів терапії. Через 6 тижнів олмесартан суттєво знизив рівні СРП, ФНП- α , ІЛ-6 та MCP-1. При цьому у групі плацебо ці показники достовірно не змінилися. Наприкінці 12 тижнів лікування відмічено подальше зниження рівнів СРП, ФНП- α та ІЛ-6 у групі олмесартану в комбінації з правастатином. При цьому у групі монотерапії правастатином не виявлено суттєвого зниження рівнів маркерів запалення. Рівень холестерину ЛПНЩ статистично достовірно знижувався в обох групах терапії [16].

Антиатерогенні ефекти олмесартану медоксомілу пов'язані з його здатністю запобігати ремоделюванню судин, асоційованому з міграцією ГМК судин. Так, у дослідженні *in vitro* показано, що олмесартан пригнічував індуковану АІІ міграцію ГМК судин з аорти шурів. Даний механізм опосередковується через сигнальні каскади за участю кінази родини Src та мітогенактивованих протеїнкіназ [20]. Інші дослідження на тваринах продемонстрували можливість запобігання утворенню нових ліпідних смужок або регресу вже існуючих під впливом олмесартану [41, 48].

Результати проведених в останні роки клінічних досліджень свідчать про сприятливий вплив олмесартану на процеси атерогенезу у вигляді зменшення ознак як каротидного (MORE), так і коронарного (OLIVUS) атеросклерозу, а також покращення співвідношення «товщина судинної стінки/діаметр отвору судини» для дрібних резистивних судин (VIOS).

У подвійному сліпому дослідженні MORE (Multicenter Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation — «Багатоцентрова оцінка регресу атеросклерозу при лікуванні олмесартаном») порівнювали вплив олмесартану медоксомілу в добовій дозі 20–40 мг та атенололу в добовій дозі 50–100 мг на ТІМ загальної сонної артерії (ЗСА) та об'єм атеросклеротичних бляшок ЗСА після 2-річної терапії в 165 хворих з ознаками атеросклерозу. Через 2 роки лікування обидва препарати викликали схожі та статистично значимі позитивні зміни рівня АТ та показника ТІМ ЗСА у хворих на АГ із високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, збільшеною ТІМ та атеросклеротичними бляшками в сонних артеріях. У той же час у групі олмесартану медоксомілу порівняно з групою атенололу спостерігалось статистично достовірне зменшення розміру більших за об'ємом атеросклеротичних бляшок ($p = 0,023$) [47].

У дослідженні VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan Medoxomil Study — «Вивчення покращення стану судин при лікуванні олмесартану медоксомілом») порівнювали антиремоделюючі ефекти олмесартану медоксомілу та атенололу на регрес гіпертрофії резистивних артерій у хворих на АГ [45]. У дослідженні брали участь 49 хворих на АГ. 27 хворим був призначений олмесартан у добовій дозі 20–40 мг, 22 хворим — атенолол у добовій дозі 50–100 мг. Для досягнення цільового рівня АТ (140/90 мм рт.ст.) па-

цієнтам обох груп за необхідністю призначалась додаткова антигіпертензивна терапія (гідрохлортіазид у добовій дозі 12,2–25 мг, амлодипін у дозі 5–10 мг на добу чи гідралазин у дозі 50–100 мг 2 рази на добу). Контрольну групу становили 11 здорових осіб. Основними кінцевими точками в цьому дослідженні були структурні зміни резистивних артерій, які оцінювалися за динамікою співвідношення «товщина судинної стінки/діаметр отвору судини» у дрібних резистивних судин, ізольованих із підшкірних глютеальних біоптатів через 1 рік лікування. Терапія олмесартаном призводила до регресу гіпертрофії резистивних артерій у хворих на есенціальну АГ 1-го ступеня з досягненням показників, подібних до таких у здорових нормотензивних осіб. Достовірне зменшення співвідношення «товщина судинної стінки/діаметр отвору судини» було відмічено в разі прийому олмесартану, а не атенололу, незважаючи на схожий ступінь зниження рівня АТ.

Особливо переконливі докази вираженої антиатерогенної дії олмесартану були отримані в дослідженні OLIVUS (Impact of Olmesartan on Progression of Coronary Atherosclerosis: Evaluation by Intravascular Ultrasound — «Вплив олмесартану медоксомілу на прогресування коронарного атеросклерозу: оцінка за результатами внутрішньосудинного ультразвукового дослідження»), проведеному Інститутом серця в Окаямі, Японія [18].

У проспективному багатоцентровому рандомізованому клінічному дослідженні OLIVUS брали участь 247 пацієнтів із клінічно стабільним перебігом стенокардії та АГ, яким було заплановано перкутанне коронарне втручання (ПКВ) [18]. Після ПКВ на відповідальних за симптоми ураження судинах проводили внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (ВСУЗД) у судинах, що не відповідали за симптоми ураження (судини без ангіографічно встановленого стенозу, ступінь стенозу $< 50\%$) для визначення об'єму атеросклеротичних бляшок.

Пацієнти були рандомізовані на дві групи: 1) хворі, яким проводилася терапія олмесартаном у добовій дозі 10–40 мг; 2) хворі контрольної групи, які отримували плацебо. Крім того, 30–40 % хворих в обох групах отримували бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, діуретики, нітрати, препарати, які контролюють рівень глікемії та/або статини відповідно до призначень лікаря. Пацієнти отримували олмесартан у добовій дозі 10, 20, 40 мг або плацебо.

ВСУЗД проводили до початку лікування олмесартаном та через 14 місяців. Оцінювали такі параметри: отвір судини, бляшку та об'єм судини, процентний об'єм атеросклеротичної бляшки (ПОАБ), загальний об'єм атеросклеротичної бляшки (ЗОАБ). Ступінь контролю АТ був подібним у групі олмесартану та у групі плацебо. Наприкінці терміну спостереження встановлено статистично значиме зниження показників ЗОАБ та ПОАБ у групі олмесартану порівняно з плацебо — 0,6 та 5,4 % відповідно для ЗОАБ та —0,7 та 3,15 % відповідно — для ПОАБ. У даному досліджен-

ні не встановлено статистично достовірної кореляції між зниженням АТ та швидкістю регресу атеросклеротичної бляшки. Результати аналізу за методом множинної лінійної регресії свідчать, що прийом олмесартану є одним із факторів, які обумовлюють регрес атеросклеротичної бляшки, а зменшення її об'єму не залежить від ступеня зниження АТ.

Крім того, у даному дослідженні була підтверджена виражена протизапальна дія олмесартану — виявлене достовірне зниження рівнів високочутливого СРП в обстежених хворих у динаміці 14-місячного лікування. Дуже цікавими є також отримані в дослідженні результати впливу терапії, що включала олмесартан, на рівень адипонектину в крові. Адипонектин є одним із біологічно активних факторів жирової тканини, що справляє ряд позитивних ефектів, передусім має протизапальні властивості, знижує рівні атерогенних ліпопротеїдів та чинить виражену антиатерогенну дію, покращує чутливість тканин до інсуліну і справляє суттєвий антидіабетичний ефект. Отримані в дослідженні дані про достовірне підвищення рівня адипонектину в крові хворих на АГ зі стабільною стенокардією, які приймали терапію із включенням олмесартану, представляють додаткові докази реальної антиатерогенної та протизапальної активності олмесартану.

Таким чином, у дослідженні OLIVUS була встановлена здатність олмесартану гальмувати прогресування атеросклеротичної бляшки коронарних артерій у хворих на стабільну стенокардію напруження з АГ, а також отримані додаткові підтвердження вираженої протизапальної дії цього препарату.

Однак вплив довготривалого застосування олмесартану при лікуванні хворих на АГ та стабільну стенокардію напруження на клінічний перебіг захворювань залишався не вивченим. У зв'язку з цим було проведене 4-річне спостереження за пацієнтами, які брали участь у дослідженні OLIVUS. Це дослідження отримало назву OLIVUS-Ex[19].

Метою даного дослідження було встановлення 4-річного клінічного прогнозу у хворих на стабільну стенокардію з АГ, у схему терапії яких був включений олмесартан. За первинну кінцеву точку приймали розвиток великих кардіо- і цереброваскулярних подій, що включали поєднання серцевої й церебральної смерті, інфаркту міокарда, інсульту, повторної госпіталізації у зв'язку з дестабілізацією або прогресуванням стенокардії та декомпенсацією серцевої та ниркової недостатності. Результати 4-річного дослідження показали, що в групі хворих, які отримували олмесартан, порівняно з контрольною групою спостерігалася достовірно більш висока кумулятивна виживаність хворих без великих кардіо- і цереброваскулярних подій. При аналізі ризику розвитку великих кардіо- і цереброваскулярних подій в обстежених хворих було встановлено, що лікування олмесартаном асоціювалося з достовірно кращим прогнозом. З іншого боку, у хворих, у яких через 4 роки розвинулися великі кардіо- і цереброваскулярні події, виявлялося достовір-

но більш виражене прогресування атероми через 14 місяців (+23,8 %, $p < 0,001$), ніж у хворих без кардіо-васкулярних ускладнень (+2,1 %).

Таким чином, у дослідженнях OLIVUS і OLIVUS-Ex було показано, що олмесартан не тільки має виражені антиатерогенні властивості і достовірно уповільнює прогресування атеросклеротичних бляшок коронарних артерій, але й значно покращує довгостроковий прогноз хворих на стабільну стенокардію з АГ.

Наведені в цьому огляді літературі дані свідчать про значиму патогенетичну роль РАС і АП у розвитку і прогресуванні атеросклерозу. При цьому дуже важливим є те, що в ряді клінічних випадків саме активація системи РАС і підвищення продукції її головного гормону АП може бути найбільш раннім ініціальним механізмом, що запускає подальший каскад атерогенних процесів. Проатерогенна роль РАС і АП значною мірою підтверджується позитивними антиоксидантними, протизапальними, антиремоделюючими та в цілому антиатерогенними ефектами блокаторів РАС і АП, у першу чергу БРАП.

Особливе місце у даній групі препаратів займає олмесартан, який не тільки характеризується одним із найбільш потужних антигіпертензивних ефектів, а й має найбільш виражені органо- і ренопротекторні властивості.

Значимість олмесартану для клінічної практики підвищується ще більшою мірою при урахуванні наведених у даному огляді літератури результатів експериментальних і клінічних досліджень, що вказують на потужний антиатерогенний ефект цього представника групи БРАП.

Список літератури

1. Березин А.Е. Клиническая эффективность и безопасность применения олмесартана — нового антагониста рецепторов к ангиотензину II — у пациентов с артериальной гипертензией // Украинський медичний часопис. — 2009. — № 3(71). — С. 1-6.
2. Мищенко Л.А., Свищенко Є.П., Яринкіна О.А. Препарати прогресування ураження сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу // Серце і судини. — 2013. — № 1. — С. 47-53.
3. Настанова з артеріальної гіпертензії / За ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свищенко, Ю.М. Сіренка. — К.: Моріон, 2010. — 492 с.
4. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. — К.: Моріон, 2011. — 408 с.
5. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л. Роль олмесартана в ліченні артеріальної гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. — 2009. — № 2(4). — С. 48-58.
6. Agabiti Rosei E., Muiesan M.L. Assessment of preclinical target organ damage in hypertension: carotid intima-media thickness and plaque // European Society of Hypertension. Clinical Practice Newsletters. — Update 2011. — P. 19-20.
7. Agata J., Ura N., Yoshida H. et al. Olmesartan is angiotensin II receptor blocker with an inhibitory effect on angiotensin-converting enzyme // Hypertens. Res. — 2006. — 29. — P. 865-874.
8. Akinboboye O.O., Chou R.L., Bergmann S.R. Augmentation of myocardial blood flow in hypertensive heart disease by angiotensin

antagonists: a comparison of lisinopril and losartan // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — 40. — P. 703-709.

9. Brunner H.R., Stumpe K.O., Junuszewicz A. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension // *Clin. Drug. Invest.* — 2003. — V. 23. — P. 419-430.

10. Cicha I., Urschel K., Daniel W.G. Olmesartan and amlodipine inhibit non-uniform shear stress-induced activation of endothelial cells and prevent monocytic cell chemotaxis and adhesion to endothelium // *European Heart J.* — 2011. — Vol. 32 (Abstract Supplement). — P. 514.

11. Csajka C., Buclin T., Brunner H.R., Biollaz J. Pharmacokinetic — pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists // *Clin. Pharmacokinet.* — 1997. — 32. — P. 1-29.

12. Da Cunha V., Martin-McNulty B., Vincelette J. et al. Angiotensin II induces histomorphologic features of unstable plaque in a murine model of accelerated atherosclerosis // *J. Vasc. Surg.* — 2006. — 44(2). — P. 364-371.

13. Deanfield J., Donald A., Ferri C. et al. Endothelial function and dysfunction. Part 1: methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // *J. Hypertens.* — 2005. — 23(1). — P. 7-17.

14. Doi T., Sakoda T., Akagami T. et al. T-type Ca^{2+} channel antagonists attenuated aldosterone induces endothelin-1-Rho/Rho-kinase-interleukin-18 pathway in cardiomyocytes // *European Heart J.* — 2012. — Vol. 32 (Abstract Supplement). — P. 1045.

15. Ferrario C.M., Strawn W.B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — 98(1). — 121-128.

16. Fliser D., Buchholz K., Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation // *Circulation.* — 2004. — 110(9). — 1103-1107.

17. Hilgers K.F., Stumpf C. Angiotensin II, the endothelium and superoxide anions // *J. Hypertension.* — 2002. — Vol. 20. — P. 1271-1273.

18. Hirohata A., Yamamoto K., Miyoshi T. et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — 55(10). — 976-982.

19. Hirohata A., Yamamoto K., Miyoshi T. et al. Four-year clinical outcomes of the OLIVUS-Ex (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) extension trial // *Atherosclerosis.* — 2012 Jan. — 220(1). — 134-8.

20. Kyotani Y., Zhao J., Tomita S. et al. Olmesartan inhibits angiotensin II-induced migration of vascular smooth muscle cells through Src and mitogen-activated protein kinase pathways // *J. Pharmacol. Sci.* — 2010. — 113(2). — 161-168.

21. Li J.J., Chen J.L. Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis // *Med. Hypotheses.* — 2005. — 64(5). — P. 925-929.

22. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V., Doris C., Yi Q., Smith S., Moore-Cox A., Bosch J., Riley W., Teo K. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) — SECURE Investigators // *Circulation.* — 2001 Feb 20. — 103(7). — 919-25.

23. Malacco E., Omboni S., Volpe M. et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study // *Journal of Hypertension.* — 2010. — V. 28(11). — P. 2342-2350.

24. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and for the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2007. — 25. — P. 1105-1187.

25. Mason R.P. Nitric oxide mechanisms in the pathogenesis of global risk // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* — 2006. — 8(Suppl. 2). — P. 31-38.

26. Mason R.P. Оптимальная терапевтическая стратегия для лечения пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом: в центре внимания олмесартана медоксомил // *Therapia (Український медичний вісник).* — 2011. — № 7-8(60). — С. 3-13.

27. Matsumoto K., Morishita R., Tomita N. et al. Improvement of endothelial dysfunction by angiotensin II blockade accompanied by induction of vascular hepatocyte growth factor system in diabetic spontaneously hypertensive rats // *Heart Vessels.* — 2003. — 18(1). — 18-25.

28. Mazzolai L., Duchosal M.A., Korber M. et al. Endogenous angiotensin II induces atherosclerotic plaque vulnerability and elicits a Th1 response in apoE^{-/-} mice // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 44. — P. 277-283.

29. Mizuno M., Sada T. Pharmacology of CS-866, a novel non-peptide angiotensin antagonist II receptor antagonist // *Eur. J. Pharmacol.* — 1999. — 285. — 181-188.

30. Mizuno Y., Jacob R.F., Mason R.P. Advance in pharmacologic modulation of nitric oxide in hypertension // *Car. Cardiol. Rep.* — 2010. — 12(60). — P. 472-480.

31. Nakayama S., Watada H., Mita T. et al. Comparison of Effects of Olmesartan and Telmisartan on Blood Pressure and Metabolic Parameters in Japanese Early-Stage Type-2 Diabetics with Hypertension // *Hypertens. Res.* — 2008. — 31(1). — P. 7-13.

32. Napoli C., Bruzzese G., Ignarro L.J., Crimi E., de Nigris F., Williams-Ignarro S., Libardi S., Sommesse L., Fiorito C., Mancini F.P., Cacciatore F., Liguori A. Long-term treatment with sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension // *Am. Heart J.* — 2008 Dec. — 156(6). — 1154-1178.

33. Naya M., Tsukamoto T., Morita K. et al. Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007 Sep 18. — 50(12). — P. 1144-1149. Epub 2007 Sep 4.

34. Ono H., Minatoguchi S., Watanabe K., Yamada Y., Mizukusa T., Kawasaki H., Takahashi H., Uno T., Tsukamoto T., Hiei K., Fujiwara H. Candesartan decreases carotid intima-media thickness by enhancing nitric oxide and decreasing oxidative stress in patients with hypertension // *Hypertens. Res.* — 2008 Feb. — 31(2). — P. 271-9.

35. Rosei E.A., Risoni D., Muijsan M.L. et al. Effects of candesartan cilexetil and enalapril on inflammatory markers of atherosclerosis in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Hypertens.* — 2005. — 23(2). — P. 435-444.

36. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — 340(2). — P. 115-126.

37. Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Esteban V. et al. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — 21(1). — P. 16-20.

38. Sakamoto N., Ishibashi T., Sugimoto K. et al. LOX-1 cooperates with renin-angiotensin system in monocyte adhesion-induced redox-sensitive and Ca²⁺ signaling pathways in endothelial cells // *European Heart J.* — 2010. — Vol. 31 (Abstract Supplement). — P. 95.
39. Savoi C., Rossi C., Arrabito E. MAS receptor activation contributes to the improvement of vascular remodelling induced by the angiotensin receptor blocker olmesartan in spontaneously hypertensive rats // *European Heart J.* — 2010. — Vol. 31 (Abstract Supplement). — P. 700.
40. Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schmidt B.M. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk // *Lancet.* — 2007. — 369(9568). — P. 1208-1219.
41. Shimada K., Murayama T., Yokode M., Kita T., Fujita M., Kishimoto C. Olmesartan, a novel angiotensin II type 1 receptor antagonist, reduces severity of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice associated with reducing superoxide production // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — April 14 2010.
42. Singh U., Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis // *Pathophysiology.* — 2006. — 13(3). — P. 129-142.
43. Smith D.H. Dose-response characteristics of olmesartan medoxomil and other angiotensin II receptor blocker // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2007. — V. 7. — P. 347-356.
44. Smith D.H. Comparison of angiotensin II receptor blocker in the treatment of essential hypertension // *Drugs.* — 2008. — V. 68. — P. 1207-1245.
45. Smith R.D., Yokoyama H., Averill D.B., Schiffrin E.L., Ferrario C.M. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors // *J. Am. Soc. Hypertens.* — 2008. — 2(3). — 165-172.
46. Sonoda M., Aoyagi T., Takenaka K. et al. A One-Year Study of the Antiatherosclerotic Effect of the Angiotensin-II Receptor Blocker Losartan in Hypertensive Patients (A Comparison With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) // *Int. Heart. J.* — 2008. — Vol. 49, № 1. — P. 95-103.
47. Stumpe K.O., Agabiti-Rosei E., Zielinski T., Schremmer D., Scholze J., Laeis P., Schwandt P., Ludwig M. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2007 Dec. — 1(2). — 97-106.
48. Takai S., Jin D., Sakaguchi M., Muramatsu M., Miyazaki M. The regressive effect of an angiotensin II receptor blocker on formed fatty streaks in monkeys fed a high-cholesterol diet // *J. Hypertens.* — 2005. — 23(10). — 1879-1886.
49. Touyz R.M., Schiffrin E.L. Reactive oxygen species in vascular biology: implication in hypertension // *Histochem. Cell Biol.* — 2004. — 122(4). — P. 339-352.
50. Triantafyllidis H., Triviliou P., Ikonomidis I. et al. Irbesartan and subclinical target organ damage after three years of treating never treated patients with essential hypertension // *European Heart J.* — 2010. — Vol. 31 (Abstract Supplement). — P. 691.
51. Weiss D., Sorescu D., Taylor W.R. Angiotensin II and atherosclerosis // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — 87(8A). — 25C-32C.

Отримано 08.04.13 □

Коваль С.М., Резник Л.А., Снегурская И.А.,
Мисниченко О.В.
ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН
Украины», г. Харьков

АНТИАТЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ОЛМЕСАРТАНА: МЕХАНИЗМЫ, ВЫРАЖЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Резюме. В обзоре приведены данные литературы, которые свидетельствуют о ключевой патогенетической роли ренин-ангиотензиновой системы и ее главного нейrogормона ангиотензина II в развитии атеросклероза и о мощных антиатерогенных свойствах блокатора рецепторов ангиотензина II олмесартана. Показано, что антиатерогенное действие олмесартана реализуется посредством выраженных антиоксидантных и противовоспалительных эффектов и его нормализующего влияния на функцию эндотелия. Детальный анализ литературы указывает на то, что убедительные доказательства выраженного антиатерогенного действия олмесартана получены как в экспериментальных, клинических, так и проспективных многоцентровых рандомизированных исследованиях (EUTOPIA, MORE, VIOS, OLIVUS, OLIVUS-Ex). Представленные данные обосновывают перспективность широкого применения олмесартана в лечении артериальной гипертензии, особенно в сочетании с атеросклерозом.

Ключевые слова: блокаторы рецепторов ангиотензина II, олмесартан, антиатерогенные эффекты.

Koval S.M., Ryznyk L.A., Snigurska I.O.,
Mysnychenko O.V.
Institute of Therapy named after L.T. Malaya
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Kharkiv, Ukraine

ANTIATHEROGENIC EFFECTS OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER OLMESARTAN: MECHANISMS, INTENSITY AND CLINICAL SIGNIFICANCE

Summary. This review presents the evidence in the literature that suggest a key pathogenetic role of the renin-angiotensin system and its main neurohormone angiotensin II in the development of atherosclerosis and the powerful antiatherogenic properties of an angiotensin II receptor blocker olmesartan. It is shown that the antiatherogenic effect of olmesartan is presented through a strong antioxidant and antiinflammatory effects and its normalizing effect on endothelial function. A detailed analysis of the literature indicates that strong evidence of significant antiatherogenic action of olmesartan is obtained in the experimental, clinical, and prospective multicenter randomized trials (EUTOPIA, MORE, VIOS, OLIVUS, OLIVUS-Ex). These data substantiate the prospect of wide application of olmesartan in the treatment of hypertension, especially in combination with atherosclerosis.

Key words: angiotensin II receptor blockers, olmesartan, antiatherogenic effects.