

Оптимальная стратегия лечения пациентов с артериальной гипертонией и атеросклерозом: фокус на олмесартана медоксомил

Масон Р. П.

Гарвардская медицинская школа, Бостон; Элюсида Ресерч, Беверли, США

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смертности во всем мире. В США на их долю приходится более одной трети всех смертей. В основе развития ССЗ лежит атеросклероз – хронический воспалительный процесс, который проявляется клинически в виде коронарной болезни сердца (КБС), поражения сонных или периферических артерий. Ожидается, что к 2020г атеросклероз станет ведущей причиной смертности во всем мире. Это подчеркивает важность разработки новых терапевтических подходов, которые способны замедлять прогрессирование атеросклеротического процесса или приводить к его обратному развитию.

Причиной атерогенеза является повреждение эндотелия, обусловленное окислительным стрессом (ОС), который, в свою очередь, ассоциируется с такими факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), как сахарный диабет (СД), гипертензия (АГ), курение, дислипидемия (ДЛП), ожирение (Ож) и метаболический синдром (МС). Поскольку ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в процессе сосудистого воспаления, терапия АГ препаратами, блокирующими действие РААС (ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА)), способна уменьшать выраженность воспалительной реакции и замедлять прогрессирование атеросклероза. Снижение биодоступности оксида азота (NO) играет важную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции (ЭД) и АГ.

Таким образом, препараты, повышающие биодоступность NO и уменьшающие выраженность ОС (например, ИАПФ и БРА), могут оказывать антиатеросклеротическое действие. В ранее выполненных исследованиях было продемонстрировано, что блокада ангиотензиновых рецепторов 1 типа при приеме БРА улучшает функцию эндоте-

лия и препятствует атерогенезу. У пациентов с АГ БРА олмесартана медоксомил обеспечивает эффективное снижение артериального давления (АД), а также выраженное подавление действия РААС.

Согласно результатам проспективных рандомизированных исследований, олмесартана медоксомил обладает целым рядом благоприятных сосудистых эффектов, что проявляется в замедлении прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией (исследование OLIVUS); снижении уровней маркеров воспаления у больных АГ и доклиническим микровоспалением (EUTOPIA); положительной динамике толщины комплекса «интима-медия» (ТКИМ) сонных артерий (СА) и объема атеросклеротической бляшки у пациентов с диагностированным атеросклерозом (MORE); а также обратном развитии ремоделирования сосудов у больных АГ 1 ст. (VIOS). Несмотря на то, что в этих исследованиях не изучалось влияние терапии на СС исходы, отмеченный положительный эффект олмесартана медоксомила на частоту суррогатных конечных точек позволяет предположить, что в данных клинических группах пациентов этот препарат способен уменьшать частоту СС событий.

Ключевые слова: блокатор рецепторов ангиотензина II, антигипертензивный препарат, атеросклеротический процесс, сердечно-сосудистые исходы, коронарная болезнь сердца, олмесартана медоксомил, подавление действия РААС.

Адаптированный перевод Vascular Health and Risk Management 2011;7 405-416

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(3): 102-112

Optimal therapeutic strategy for treating patients with hypertension and atherosclerosis: focus on olmesartan medoxomil

Mason R. P.

Cardiovascular (CV) disease is a major factor in mortality rates around the world and contributes to more than one-third of deaths in the US. The underlying cause of CV disease is atherosclerosis, a chronic inflammatory process that is clinically manifested as coronary artery disease, carotid artery disease, or peripheral artery disease. It has been predicted that atherosclerosis will be the primary cause of death in the world by 2020. Consequently, developing a treatment regimen that can slow or even reverse the atherosclerotic process is imperative. Atherogenesis is initiated by endothelial injury due to oxidative stress associated with CV risk factors including diabetes mellitus, hypertension, cigarette smoking, dyslipidemia, obesity, and metabolic syndrome. Since the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a key role in vascular inflammatory responses, hypertension treatment with RAAS-blocking agents (angiotensin-converting enzyme inhibitors [ACEIs] and angiotensin II receptor blockers [ARBs]) may slow inflammatory processes and disease progression. Reduced nitric oxide (NO) bioavailability has an important role in the process of endothelial dysfunction and hypertension. Therefore, agents that increase NO and

decrease oxidative stress, such as ARBs and ACEIs, may interfere with atherosclerosis. Studies show that angiotensin II type 1 receptor antagonism with an ARB improves endothelial function and reduces atherogenesis. In patients with hypertension, the ARB olmesartan medoxomil provides effective blood pressure lowering, with inflammatory marker studies demonstrating significant RAAS suppression. Several prospective, randomized studies show vascular benefits with olmesartan medoxomil: reduced progression of coronary atherosclerosis in patients with stable angina pectoris (OLIVUS); decreased vascular inflammatory markers in patients with hypertension and micro- (pre-clinical) inflammation (EUTOPIA); improved common carotid intima-media thickness and plaque volume in patients with diagnosed atherosclerosis (MORE); and resistance vessel remodeling in patients with stage 1 hypertension (VIOS). Although CV outcomes were not assessed in these studies, the observed benefits in surrogate endpoints of disease suggest that RAAS suppression with olmesartan medoxomil may potentially have beneficial effects on CV outcomes in these patient populations.

Keywords: angiotensin II receptor blocker, antihypertensive, atherosclerotic process, cardiovascular outcomes, coronary artery disease, olmesartan medoxomil, RAAS suppression.

Adopted translation from Vascular Health and Risk Management 2011;7 405-416

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(3): 102-112

Более одной трети взрослого населения США (> 83 млн.) страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. В 2007г в США на долю ССЗ приходилось 33,6% всех смертей [1]. Атеросклероз, характеризующийся прогрессирующим хроническим воспалением в стенках артерий [2], является ведущей причиной смертности в экономически развитых странах. Ожидается, что к 2020г атеросклероз станет основной причиной смертности во всем мире [3]. Точная оценка частоты развития и распространенности атеросклероза — непростая задача. Как правило, этот асимптомный процесс начинается в молодом и даже детском возрасте, в то время как симптомное, клинически выраженное поражение тех или иных органов проявляется и диагностируется после 40 лет [4].

Атеросклероз характеризуется формированием атеросклеротических бляшек (АБ) в стенках артерий вследствие воспалительного ответа на повреждение эндотелия [5]. На ранних этапах в состав АБ входят макрофаги, т.н. пенистые клетки (макрофаги, содержащие липидные частицы), липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и нейтральные липиды. По мере «старения» АБ они подвергаются кальцификации и изъязвлению [6,7]. Прогрессирование атеросклероза постепенно приводит к утолщению артериальной стенки, стенозу артерий (что может быть причиной ишемии органов и тканей, кровоснабжаемых пораженным сосудом) и возможному разрыву артерий [7].

Атеросклеротическому поражению могут подвергаться любые артерии. С учетом типичной локализации, различают три основных проявления атеросклероза — поражение коронарных (КА), сонных (СА) и периферических артерий (ПА) [8]. При коронарной болезни сердца (КБС) формирование АБ в КА может привести к развитию инфаркта миокарда (ИМ). Формирование АБ в СА способно стать причиной инсульта. При поражении ПА (ППА) формирование АБ в артериях верхних и нижних конечностей, а также тазовой области может проявляться онемением, болевым синдромом и повышением риска инфекционных и некротических осложнений [8].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД), наблюдаемая на ранних стадиях атеросклеротического процесса, вызывается повреждением артериального эндотелия. Известно, что эндотелиальное повреждение ассоциируется с такими факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), как сахарный диабет (СД) либо нарушение углеводного обмена, гипертензия (АГ), курение, дислипидемия (ДЛП), ожирение (Ож) и/или метаболический синдром (МС) [9].

АГ — хорошо известный фактор риска (ФР) развития атеросклероза [10]. Она не только способствует развитию атеросклеротического поражения, но и ускоряет его прогрессирование за счет воспалительных механизмов, связанных с усилением окислительного стресса (ОС) под действием ангиотензина II (АТ II). Эти патологические процессы, в свою очередь, приводят к развитию ЭД и формированию АБ [5].

Целью этого обзора литературы является анализ современных представлений о механизмах атеросклеротического процесса, включая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и оксида азота (NO). В обзоре также обобщены данные об эффективности отдельных классов антигипертензивных препаратов (АГП) в отношении снижения риска СС осложнений (ССО), улучшения функции эндотелия и замедления прогрессирования атеросклероза. Рассматриваются результаты недавно выполненных клинических исследований блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА) олмесартана медоксомила, и обсуждается роль подавления эффектов РААС как метода замедления прогрессирования атеросклероза и/или улучшения функции эндотелия.

Механизм формирования атеросклеротической бляшки

Эндотелий отвечает за высвобождение и регуляцию уровней целого ряда вазоактивных факторов. Здоровый эндотелий обеспечивает сбалансированное действие этих факторов, что обуславливает контроль функции и тонуса сосудов, а также предотвращает проатерогенные процессы окисления, адгезии моноцитов и накопления липидов [11-13]. На начальных этапах повреждения эндотелия, развивающегося под действием любого из вышеперечисленных факторов ССР, увеличиваются проницаемость и адгезивность поверхности эндотелиоцитов, что, в конечном итоге, приводит к формированию АБ [11].

Увеличение проницаемости артериального эндотелия способствует поступлению холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в интиму, где он подвергается окислению под действием свободных радикалов. Окисление ХС ЛНП инициирует воспалительный ответ, в т.ч. усиление экспрессии циркулирующих молекул адгезии — сосудистых молекул клеточной адгезии-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), молекул межклеточной адгезии-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), молекул эндотелиальной адгезии лейкоцитов (Е-селектина) и Р-селектина [14]. Под действием молекул адгезии и последующего высвобождения хемокинов макрофагами, гладкомышечными клетками (ГМК) сосудов и эндотелиоцитами, периферические лейкоциты мигрируют в сосудистую стенку.

За счет взаимодействия с молекулами адгезии, происходит адгезия моноцитов к эндотелиальным клеткам. В последующем моноциты инфильтрируют интиму и превращаются в макрофаги, под действием протеинов (например, макрофагального колониестимулирующего фактора). С помощью рецепторов-«мусорщиков» (scavenger receptors) макрофаги захватывают частицы окисленных липидов, накапливают эстерифицированный ХС ЛНП и превращаются в липидосодержащие пенистые клетки [11]. Взаимодействие между пенистыми клетками и Т-хелперами 1 и 2 типа (Th1, Th2) приводит к высвобождению различных молекул воспаления и воспалительных цитокинов, в т.ч. гамма-интерферона (ИФ-γ), лиганда CD40 и интерлейкинов (ИЛ). Фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-α), ИФ-γ и другие цитокины активируют эндотелиоциты, макрофаги и ГМК [15].

Пролиферирующие ГМК мигрируют из меди в интиму и накапливаются в интиме вместе с макрофагами. Взаимодействие Т-хелперов, макрофагов и ГМК стимулирует дополнительную секрецию медиаторов воспаления, что способствует хронизации воспалительного процесса.

«Зрелые» АБ характеризуются наличием богатого липидами некротического ядра, образующегося вследствие гибели макрофагов и ГМК, а также постоянного высвобождения липидов и другого клеточного содержимого [16]. Последующее накопление интерстициального фиброзного матрикса, состоящего из фибрина, коллагена и протеогликанов, приводит к формированию фиброзной покрышки, которая окружает и стабилизирует неповрежденную АБ [17].

Последующие этапы формирования атеросклеротической бляшки и возможные исходы

Дестабилизация стабильной АБ может развиваться под действием различных факторов ССР, как правило, ДЛП. Разрыв поврежденной АБ способен привести к агрегации тромбоцитов и тромбозу [6,16]. Комплексные механизмы дестабилизации АБ [18] включают в себя высвобождение провоспалительных цитокинов из макрофагов, что вызывает изменение поверхности АБ и способствует развитию протромботического состояния [19]. Отмечается снижение уровней протеина S и тканевого плазминогена. Высвобождение металлопротеиназ из макрофагов и Т-клеток, наряду с уменьшением синтеза коллагена ГМК, приводит к деградации эластина и коллагена в фиброзной покрышке АБ [20]. Одновременная неоваскуляризация способствует дальнейшей дестабилизации АБ и ее последующему разрыву [6]. Основные детерминанты нестабильности и разрыва АБ связаны не столько с ее размерами, сколько с составом, и включают в себя липидный состав АБ, макрофагальное воспаление и нарушение процессов репарации и регенерации [16].

После разрыва АБ активация коагуляционного каскада, отложение фибрина и активация тромбоцитов приводят к формированию локализованного тромба, который может нарушать кровоток в пораженной артерии (артериальная окклюзия) и приводить к ишемии тканей [19]. Разрыв АБ может стать причиной фатального исхода. При внезапном разрыве АБ в КА может развиваться острый коронарный синдром (ОКС): нестабильная стенокардия, острый ИМ и/или внезапная смерть [21]. Разрыв АБ, расположенной в СА, приводит к клинически выраженной патологии СА и повышает риск ишемического инсульта [4].

Эндотелий обладает эндогенной регенеративной способностью, которая медируется, главным образом, костно-мозговыми эндотелиальными клетками-предшественниками. Процесс регенерации активизируется после эндотелиального повреждения, как во время формирования АБ, так и после ее разрыва. Наличие факторов ССР отрицательно влияет на способность поврежденного эндотелия к репарации и регенерации, что подтверждается выраженным снижением уровней эндотелиальных клеток-предшественников у пациентов высокого риска [22].

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии воспаления и атеросклероза

В норме РААС обеспечивает стабильность гемодинамики путем регуляции водно-солевого обмена, а также за счет прямых и непрямых сосудистых эффектов. В то же время, избыточная активация РААС приводит к воспалительному ответу сосудов, что способствует развитию

атеросклероза и сосудистых осложнений [15]. Связывание АТ II, основного эффекторного пептида РААС, с ангиотензиновыми рецепторами 1 типа (АТ₁) вызывает вазоконстрикцию и задержку натрия и жидкости в организме. АТ II оказывает митогенное и пролиферативное действие на эндотелиоциты и ГМК [23].

Хорошо известно, что АТ II играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза [24]. В частности, миграция клеток воспаления в поврежденные сосуды под действием АТ II является одним из начальных этапов атерогенеза. В свою очередь, находящиеся в очаге сосудистого повреждения воспалительные клетки синтезируют АТ II, что по принципу положительной обратной связи поддерживает процесс воспаления [15]. АТ II также влияет на процессы артериального фиброза [25], ЭД [26], ОС [24] и нестабильности АБ [27].

Роль оксида азота в развитии атеросклероза

Эндотелий также отвечает за высвобождение и регуляцию многочисленных вазоактивных веществ, в т.ч. NO. NO медирует релаксацию ГМК и вазодилатацию, предотвращает адгезию лейкоцитов и их миграцию в стенку артерий, подавляет активацию, адгезию и агрегацию тромбоцитов и ингибирует пролиферацию ГМК [9,29].

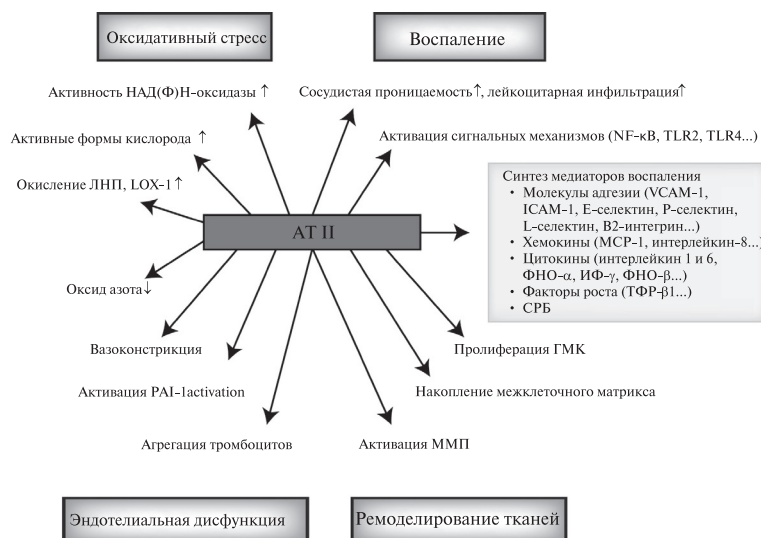
Нарушение биодоступности NO играет важную роль в развитии ЭД [9] и в последующем атерогенезе [29]. Обусловленный факторами ССР ОС является основной причиной инактивации NO [30] и повышения уровней суперокислительных анионов (O₂⁻). Все факторы ССР ассоциируются с повышением уровней свободнорадикальных активных форм кислорода (АФК). У пациентов с АГ основным источником АФК является циклооксигеназный (простаноидный) механизм [31,32]. При реакции между NO и суперокислительными анионами образуется высокоактивный пероксинитрит (ONOO⁻) [33]. Снижение биодоступности NO сопровождается повышением уровней эндотелина-1 (ЭТ) и АТ II. Эти факторы способствуют нарушению вазодилатации, усилению адгезии тромбоцитов и лейкоцитов в очаге эндотелиального повреждения, миграции и пролиферации ГМК и накоплению липидов в интиме [12,13,29,34].

Считается, что ЭД, напрямую связанная с АГ, вносит свой вклад в нарушение функции резистивных сосудов (например, нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации – ЭЗВД) у пациентов с АГ [35,36]. Обусловленное действием свободных радикалов снижение биодоступности NO является основной причиной развития ЭД у больных АГ. Более того, ОС может быть общим механизмом развития ЭД при наличии любых факторов ССР [31].

Восстановление функции сосудов под действием антигипертензивной терапии: клинические данные и результаты исследований механизма действия препаратов

Известно, что АГП, которые повышают содержание NO, уменьшают выраженность ОС и/или подавляют опосредованное РААС воспаление, способны замедлять прогрессирование атеросклероза [37,38].

БРА и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) непосредственно влияют на РААС, за счет блокады связывания АТ II с АТ₁-рецепторами либо вследствие снижения продукции АТ II, соответственно. Таким образом, эти препараты могут обладать благоприятным терапевтическим действием при лечении пациентов с атеросклерозом [37]. БРА, ИАПФ, а также некоторые дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) оказывают дополнительные синергетические эффекты, которые способствуют



Примечание: ИФ-γ – интерферон-гамма; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ММП – матриксная металлопротеиназа; СРБ – С-реактивный белок; Д – диуретики; ТФР-β1 – трансформирующий фактор роста-β1; ФНО – фактор некроза опухолей. ICAM-1, intracellular adhesion molecule-1 – молекулы межклеточной адгезии-1; LOX-1, lectin-like oxidized LDL ресептор – лектиноподобный рецептор к окисленным ЛНП; MCP-1, monocyte chemotactic protein-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1; PAI-1, plasminogen activator inhibitor type-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; TLR, toll-like receptor – толл-подобные рецепторы; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 – сосудистые молекулы клеточной адгезии-1.

Рис. 1 Эффекты АТ II на патогенетические механизмы атерогенеза.

Воспроизведено с разрешения из Schmieder RE, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. The Lancet 2007;369:1208-19. Авторское право с разрешением Elsevier [48].

повышению биодоступности NO, уменьшению выраженности ОС, подавлению воспалительного ответа и улучшению активности эндотелия и функции сосудов [39].

ИАПФ и АК: влияние на частоту СС событий у пациентов высокого риска

В ряде крупных, проспективных, клинических исследований было изучено действие ИАПФ и АК на частоту СС событий (ССС) у больных высокого риска [36]. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) вошли 9297 пациентов в возрасте ≥ 55 лет, с высоким риском СС осложнений – наличие СС патологии либо СД, в сочетании с одним из факторов ССР, но без снижения фракции выброса (ФВ) или сердечной недостаточности (СН). В данном исследовании факториального дизайна (2 x 2), продолжавшемся в течение 5 лет, терапия ИАПФ рамиприлом (10 мг/сут. однократно) сравнивалась с приемом плацебо в отношении влияния на частоту основной комбинированной конечной точки: ИМ, инсульт либо смерть от СС причин [40]. Было показано, что рамиприл достоверно снижал частоту основной комбинированной конечной точки, по сравнению с плацебо – 14,0% vs 17,8%, соответственно, ($p < 0,001$). Рамиприл также более эффективно, чем плацебо, снижал частоту отдельных конечных точек ($p \leq 0,005$ для всех сравнений). Данные эффекты были расценены как не зависящие от снижения артериального давления (АД), поскольку в начале исследования у большинства пациентов отсутствовала АГ, и среднее снижение исходных уровней АД было незначительным [40].

В исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) влияние амлодипина на прогрессирование атеросклероза и частоту клинических ССС было изучено у 825 пациентов с ангиографически подтвержденным диагнозом КБС [41]. По окончании 36-месячного периода наблюдения, амлодипин достоверно замедлял прогрессирование атеросклеротического поражения СА, согласно данным ультразвукового исследования (УЗИ) в В-режиме. Так, толщина

комплекса «интима-медия» (ТКИМ) уменьшилась на 0,0126 мм в группе (гр.) амлодипина и увеличилась на 0,033 мм в гр. плацебо ($p = 0,007$ для сравнения с плацебо) [41].

Как показало исследование CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis), у пациентов с нормальным АД (средний исходный уровень АД 129/78 мм рт. ст.) и подтвержденным диагнозом КБС терапия амлодипином приводила к достоверному снижению частоты ССО, по сравнению с плацебо ($p = 0,003$). В гр. амлодипина наблюдалась тенденция к замедлению прогрессирования атеросклероза ($p = 0,12$ для сравнения с плацебо). В подгруппе больных с исходными уровнями систолического АД (САД) > среднего значения, скорость прогрессирования атеросклероза была достоверно ниже при терапии амлодипином, чем при приеме плацебо ($p = 0,02$). Также наблюдалась корреляция между снижением АД и замедлением прогрессирования атеросклероза ($p = 0,07$) [42].

Рандомизированное, двойное слепое исследование SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E) было выполнено в рамках более крупного исследования HOPE. Участниками SECURE были 732 пациента в возрасте ≥ 55 лет, страдавшие ССЗ либо СД в сочетании с, как минимум, одним дополнительным фактором ССР. При этом в исследование не включались больные с СН или снижением ФВ левого желудочка (ЛЖ). По данным исследования SECURE, скорость увеличения показателя ТКИМ СА в течение периода наблюдения (в среднем 4,5 года) была достоверно ниже в гр. рамиприла (10 мг/сут. однократно), чем в гр. плацебо ($p = 0,028$). При стандартизации с учетом динамики уровней АД и других факторов, межгрупповые различия скорости увеличения ТКИМ оставались статистически достоверными ($p < 0,05$) [43].

Механизмы действия препаратов

Точные механизмы, лежащие в основе снижения частоты ССС при терапии ИАПФ и БРА, остаются недостаточно изученными. Известно, что ИАПФ замедляют распад брадикинина – вещества, стимулирующего высвобождение NO [9]. ИАПФ подавляют эндотелиальную продукцию эндотелина-1 и АТ II, что также способствует повышению уровней биодоступного NO [44]. Было показано, что у пациентов с АГ блокада кальциевых каналов или подавление эффектов РААС сопровождается улучшением эластичности артериальной стенки и снижением артериальной жесткости [39], что выражается в достоверном снижении аортального индекса аугментации [45,46]. АК пролонгированного действия (например, амлодипин) также препятствуют окислению ЛНП и липидов клеточных мембран. Это антиокислительное действие не зависит от степени снижения АД [47].

Механизмы действия и клинические эффекты БРА на функцию эндотелия и прогрессирование атеросклероза

На рисунке 1 представлен ряд известных механизмов атерогенеза, в основе которых лежит связывание АТ II с АТ₁-рецепторами [48]. В клинических исследованиях было показано, что БРА способны улучшать эндотелиальную функцию и/или снижать уровни маркеров воспаления за счет антагонизма по отношению к АТ₁-рецепторам. Улучшение функции эндотелия при терапии кандесартаном проявляется в достоверном увеличении поток-зависимой вазодилатации у пациентов с АГ, стабильной КБС и ЭД [49]. Кандесартан значительно увеличивает относительный поток-зависимый вазодилаторный ответ при пробе с реактивной гиперемией (РГ) ($p=0,019$), достоверно снижает плазменные уровни антигена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАИ-1) ($p<0,001$) и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 ($p=0,004$) [50], а также приводит к достоверному снижению уровней ICAM-1 и VCAM-1 в циркулирующей крови ($p<0,05$) [51]. Было установлено, что терапия кандесартаном способна замедлять прогрессирование ремоделирования СА у больных АГ и СД 2 типа (СД-2) [52]. По данным экспериментальных исследований кандесартана, выполненных *in vitro* и *in vivo*, в основе противовоспалительного действия БРА может лежать подавление экспрессии толл-подобных рецепторов (TLR) TLR2 и TLR4 [53]. Считается, что рецепторы TLR2 и TLR4 принимают участие в воспалительной реакции при атеросклерозе [2].

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с АГ ирбесартан достоверно увеличивает эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭЗВД и ЭНЗВД), значительно снижает плазменные уровни ЭТ ($p=0,001$) и восстанавливает вазоконстрикторную активность ингибиторов NOS [54,55]. Было показано, что ирбесартан снижает уровни фибриногена и тромбомодулина [56], РАИ-1 [56,57], нитротирозина [58], С-реактивного белка (СРБ), ICAM-1 и ИЛ-6 [57,58], а также плазменную концентрацию 8-изопростана – маркера ОС [57]. Согласно имеющимся клиническим данным, ирбесартан достоверно увеличивает поток-зависимую вазодилатацию [57,58]. В целом, установлено, что блокада действия РААС при приеме ирбесартана приводит к улучшению эндотелиальной функции, которое не объясняется лишь снижением АД [59].

Известно, что у пациентов с АГ лозартан не только подавляет продукцию фактора роста соединительной ткани и трансформирующего фактора роста- β – медиаторов вызываемого АТ II ремоделирования резистивных артерий,

но и улучшает показатели отношения толщины меди к диаметру (D) просвета сосуда для артерий резистивного типа [60]. Кроме того, в клинических исследованиях терапия лозартаном ассоциировалась с уменьшением окисления ЛНП ($p=0,001$) у больных СД-2 [61], достоверным снижением уровней 8-изопростана ($p=0,01$) [62] и значимым уменьшением показателя ТКМ общей СА (ОСА) ($p<0,05$) [63].

В ряде исследований было продемонстрировано, что терапия валсартаном сочетается с подавлением действия РААС и уменьшением выраженности воспаления. Валсартан достоверно подавляет образование АФК в полиморфноядерных и мононуклеарных клетках здоровых добровольцев ($p<0,01$). Он также подавляет связывающую активность транскрипционного фактора NF- κ B ($p<0,01$), который регулирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, хемокинов и протеиновых субъединиц ферментов, отвечающих за формирование АФК. Валсартан достоверно увеличивал экспрессию ингибитора κ B ($p<0,05$), связывающегося с NF- κ B и предотвращающего его перемещение в клеточное ядро; таким образом, валсартан подавляет транскрипцию провоспалительных генов. Кроме того, валсартан достоверно снижал плазменную концентрацию СРБ ($p<0,01$) [64]; валсартан статистически значимо снижал уровни ФНО- α ($p=0,006$) и ИЛ-6 ($p=0,005$) у пациентов с эссенциальной АГ [65].

Механизм противовоспалительного действия телмисартана был изучен в 12-недельном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у больных АГ и КБС. Оценивалась динамика уровней различных маркеров воспаления – высокочувствительный СРБ (вЧСРБ), ИЛ-6 и клеточной адгезии – растворимые формы ICAM-1, отвечающий за лейкоцитарную адгезию растворимый L-селектин и β_2 -интегрин Мас-1. Под действием телмисартана наблюдалось достоверное снижение экспрессии Мас-1 [66]. По данным исследований *in vitro*, телмисартан обладал способностью дозозависимо подавлять лимфоцитарную экспрессию β_2 -интегрин как в присутствии АТ II, так и без него. Эти данные позволяют предположить, что атеропротективные свойства телмисартана не зависят от его действия на АТ₁-рецепторы [66].

Исследования, посвященные антиатеросклеротическому механизму действия олмесартана медоксомила

В целом ряде клинических испытаний было продемонстрировано, что БРА олмесартана медоксомила эффективно снижает уровни АД и обладает профилем переносимости, сходным с таковым для плацебо [67]. Эффективность олмесартана медоксомила была отмечена для различных клинических групп пациентов [68,69]. Результаты экспериментальных исследований, выполненных *in vitro* и *in vivo* (на животных), позволяют предположить, что олмесартана медоксомила также обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами. В исследовании, выполненном *in vitro* и изучавшем влияние олмесартана на индуцируемую АТ II миграцию аортальных ГМК крысы, олмесартан эффективно подавлял миграцию ГМК за счет Src- и митоген-активируемых протеинкиназных механизмов [70].

Эти данные свидетельствуют о том, что олмесартана медоксомила способен предотвращать развитие сосудистого ремоделирования, обусловленного миграцией ГМК. В исследованиях на животных было показано, что олмесартан замедляет рост или вызывает обратное развитие АБ в стадии «липидной полосы» [71,72], а также подавляет образование супероксидных анионов и уменьшает

Таблица 1

Исследования олмесартана медоксомила (Ом), изучающие роль подавления активности РААС в замедлении прогрессирования атеросклероза и/или улучшении функции эндотелия

Название исследования	Дизайн (продолжительность)	Вмешательство	Пациенты (n)	Конечные точки	Результаты
OLIVUS [73]	П, Р (14 мес)	Ом 10, 20 или 40 мг/сут. ПЛА (+β-АБ, АК, Д, нитраты, сахароснижающие средства и/или статины пн)	КБС, стабильная стенокардия (247)	Морфологические характеристики сосудов (диаметр просвета сосуда, объем АБ, объем сосуда, PAV, TAV), оценивавшиеся при ВСУЗИ непораженных сосудов во время ЧКВ	Достоверно более выраженное улучшение показателей TAV и PAV в гр. Ом, по сравнению с гр. ПЛА (p<0,05)
EUTOPIA [76]	П, ДС, Р (12 нед.)	Ом ПЛА (+ГХТ 12,5 или 25 мг/сут пн и правастатин 20 мг один раз в сут., с 6-ой нед.)	АГ и микро-спаление (211)	Уровни маркеров воспаления Основные конечные точки: вчСРБ, вчФНО-α, ИЛ-6, ICAM-1, MCP на 6-ой нед Дополнительные конечные точки: уровни маркеров воспаления на 12 нед.	Достоверное снижение уровней вчСРБ, вчФНО-α и ИЛ-6 при приеме Ом и правастатина, начиная с 6 нед. Отсутствие динамики уровней маркеров воспаления в гр. правастатина
MORE [74]	П, Р (2 г)	Ом 20-40 мг/сут. Ате 50-100 мг/сут.	АГ, высокий СС риск, увеличение показателей ТКМ и наличие АБ в СА (165)	Показатели ТКМ и объема АБ ОСА по данным неинвазивного УЗИ	Сопоставимая динамика показателей ТКМ и объема АБ в гр. Ом и Ате через 2 г Достоверно более выраженное снижение объема АБ у принимавших Ом пациентов с исходным объемом АБ ≥33,7 мкл (p=0,023 для сравнения с Ате)
VIOS [77]	П, Р (1 г)	Ом 20-40 мг/сут. Ате 50-100 мг/сут. (для достижения целевых уровней АД; +ГХТ, амлодипин или гидралазин пн)	АГ 1 ст. (49) Нормотензивные лица из гр. контроля (11)	Динамика отношения толщины сосудистой стенки к D просвета резистивных сосудов малого калибра, по данным миографии	Достоверное снижение отношения толщины сосудистой стенки к D просвета сосуда в гр. Ом через 1 г (на 11,1-14,9%; p<0,01) Отсутствие выраженной динамики в гр. Ате (p=NS) Снижение на 11,0% в гр. контроля

Сокращения: Ате – атенолол; ГХТ – гидрохлортиазид; Д – диуретики; ДС – двойное слепое; КБС – коронарная болезнь сердца; нед. – неделя/недели; П – проспективное; ПЛА – плацебо; пн – по необходимости; Р – рандомизированное; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство. ICAM-1, intracellular adhesion molecule-1 - молекулы межклеточной адгезии-1; IMT, intima-media thickness – толщина комплекса «интима-медия»; MCP, monocyte chemotactic protein – моноцитарный хемотаксический протеин; NS, not significant – различия статистически не значимы; PAV, percent atheroma volume - объем атеромы пораженного сегмента; TAV, total atheroma volume – общий объем атеромы.

EUTOPIA – European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis; MORE – Multicenter Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation; VIOS – Vascular Improvement With Olmesartan Medoxomil Study; OLIVUS, Impact of Olmesartan on Progression of Coronary Atherosclerosis: Evaluation by Intravascular Ultrasound.

воздействие ОС на стенки аорты. По данным экспериментов *in vitro*, олмесартан снижает уровни ИФ-γ, макрофагального воспалительного протеина-2 и тиоредоксина (маркера ОС) в культуре клеток [71].

Клинические данные о влиянии олмесартана медоксомила на эндотелиальную функцию и прогрессирование атеросклероза

Результаты недавно выполненных клинических исследований олмесартана медоксомила продемонстрировали важную роль подавления эффектов РААС в замедлении прогрессирования атеросклероза и/или улучшении эндотелиальной функции [73-76]. Полученные данные обобщены в таблице 1.

OLIVUS (Impact of Olmesartan on Progression of Coronary Atherosclerosis: Evaluation by Intravascular Ultrasound)

Самым последним из упомянутых выше клинических испытаний является проспективное, рандомизированное исследование OLIVUS, в котором оценивался эффект олмесартана медоксомила на прогрессирование коронарного атеросклероза [73]. В частности, у 247 пациентов с КБС и стабильной стенокардией изучалось влияние терапии олмесартаном медоксомилом на выраженность коронарного атеросклероза, оцениваемую при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании (ВСУЗИ). Участники рандомизировались в отношении приема

олмесартана медоксомила в дозе 10, 20 или 40 мг/сут. либо плацебо (гр. контроля). Также пациенты получали β -адреноблокаторы (β -АБ), АК, диуретики (Д), нитраты, сахароснижающие препараты и/или статины, в соответствии с назначениями лечащего врача (таблица 1). ВСУЗИ выполнялось исходно и через 14 мес. лечения, с целью оценки объема АБ в КА. В частности, ВСУЗИ выполняли в неповрежденных сосудах (без ангиографически подтвержденного стеноза $<50\%$), во время проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на пораженных КА [73]. Оцениваемые при ВСУЗИ параметры включали D просвета сосуда, объем АБ, объем сосуда, объем атеромы пораженного сегмента (PAV) и общий объем атеромы (TAV). Через 14 мес. активной терапии у принимавших олмесартана медоксомил пациентов было отмечено достоверное снижение показателей TAV (5,4% vs 0,6%) и PAV (3,1% vs -0,7% в гр. плацебо и олмесартана, соответственно ($p < 0,05$ для всех сравнений с плацебо); (таблица 1 и рисунок 2) [73]. При этом показатели контроля АД не различались между гр. олмесартана медоксомила и плацебо. Таким образом, исследование OLIVUS показало, что олмесартана медоксомил способен замедлять прогрессирование коронарного атеросклероза у пациентов со стабильной стенокардией, независимо от снижения уровней АД.

EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis)

В многоцентровом, проспективном, двойном слепом клиническом исследовании EUTOPIA изучались противовоспалительные эффекты олмесартана медоксомила, в сочетании с правастатином либо без него, у 211 больных АГ и сосудистым микровоспалением [76]. Пациенты рандомизированно получали олмесартана медоксомил либо плацебо в течение 12 нед. На 6 нед. в обеих гр. дополнительно назначался правастатин. Гидрохлортиазид (ГХТ) назначался по необходимости, с целью контроля АД (таблица 1). Уровни различных маркеров сосудистого воспаления оценивались исходно, через 6 нед. терапии (основная конечная точка) и через 12 нед. лечения. Через 6 нед. в гр. олмесартана медоксомила достоверно снижались уровни вЧСРБ, высокочувствительного ФНО- α (вЧФНО- α), ИЛ-6 и моноцитарного хемотаксического протеина (МСР), в то время как в гр. плацебо не было отмечено аналогичного противовоспалительного эффекта (таблица 1 и рисунок 3). Через 12 нед. у больных, получавших олмесартана медоксомил и правастатин, было зарегистрировано дальнейшее снижение уровней вЧСРБ, вЧФНО- α и ИЛ-6. У пациентов, которые с 6 по 12 нед. принимали лишь правастатин, достоверного снижения уровней маркеров воспаления отмечено не было. Монотерапия правастатином значимо снижала концентрацию ХС ЛНП в обеих гр. вмешательства [76]. Таким образом, в исследовании EUTOPIA блокада ангиотензиновых рецепторов при терапии олмесартана медоксомилом приводила к достоверному снижению уровней маркеров воспаления и уменьшению выраженности сосудистого воспаления у пациентов с АГ.

MORE (Multicenter Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation)

В исследовании MORE сравнивались эффекты 2-летней терапии олмесартана медоксомилом и ателололом на динамику показателей ТКИМ и объема АБ ОСА у 165 пациентов с атеросклерозом. Участники исследования получали олмесартана медоксомил (20-40 мг/сут.) либо ателолол (50-100 мг/сут.) в течение 2 лет. При двух- и трехмерном УЗИ оценивали динамику исходных

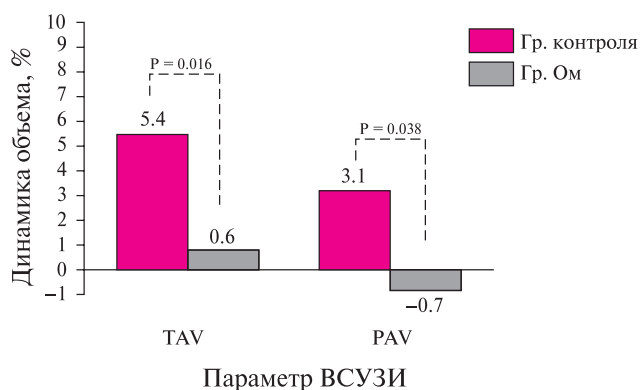
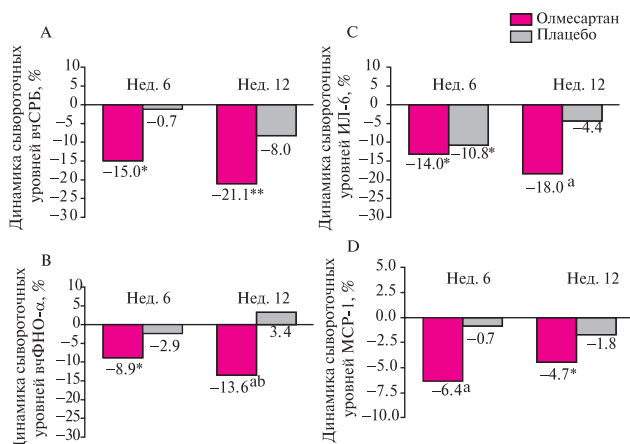


Рис. 2 Исследование OLIVUS: динамика исходных параметров ВСУЗИ через 14 мес. наблюдения. Терапия олмесартаном медоксомилом (Ом) привела к достоверному снижению показателей общего объема АБ (TAV) и объема АБ пораженного сегмента (PAV), как показали данные ВСУЗИ у пациентов с КБС и стабильной стенокардией.



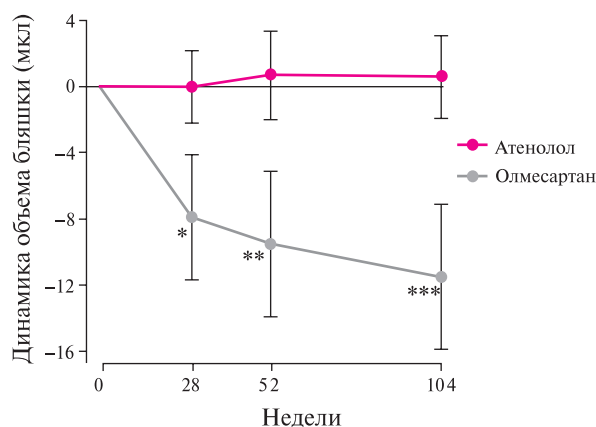
Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; ^a $p < 0,01$ для сравнений с исходным уровнем; ^b $p < 0,05$ для сравнений между гр. Ом и плацебо.

Ом достоверно снижал исходные сыровоточные уровни вЧСРБ, вЧФНО- α , ИЛ-6 и МСР-1 через 6 нед. терапии. В гр. плацебо снижение исходных уровней маркеров воспаления было достоверным лишь для ИЛ-6 через 6 нед.

Рис. 3 Исследование EUTOPIA: динамика сыровоточных уровней вЧСРБ, вЧФНО- α , ИЛ-6 и МСР-1 у пациентов с эссенциальной АГ через 6 нед. терапии Ом либо приема плацебо. Воспроизведено с разрешения из Fliser D, et al. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. Circulation. 2004;110(9):1103-07 [76].

значений ТКИМ и объема АБ ОСА, соответственно, через 28, 52 и 104 нед. лечения (таблица 1) [74].

Как олмесартана медоксомил, так и ателолол приводили к значимому, сопоставимому снижению показателей ТКИМ ОСА. Динамика объема АБ не различалась между двумя гр. терапии. По данным апостериорного (post hoc) анализа, у пациентов с исходными значениями объема АБ не ниже медианного ($\geq 33,7$ мкл) этот показатель достоверно снизился на фоне приема олмесартана медоксомила, но не ателолола. При этом степень снижения АД в данной подгруппе больных была сопоставимой при лечении олмесартана медоксомилом и ателололом (таблица 1 и рисунок 4) [74]. Среди всех участников исследования, выраженность снижения показателей



Примечание: стандартная ошибка среднего представлена в виде вертикальных линий. * $p=0,044$; ** $p=0,036$; *** $p=0,014$ для сравнений с исходными значениями.

Рис. 4 Исследование MORE: апостериорный (post hoc) анализ динамики показателей объема АБ на 28-ой, 52-ой и 104-нед. наблюдения среди принимавших атенолол ($n=41$) либо олмесартан ($n=36$) пациентов с исходными значениями объема АБ не ниже медианного ($\geq 33,7$ мкл). Воспроизведено с разрешением SAGE из Stumpe KO, et al. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2007;1(2):97-106. Авторское право © SAGE Publications [74].

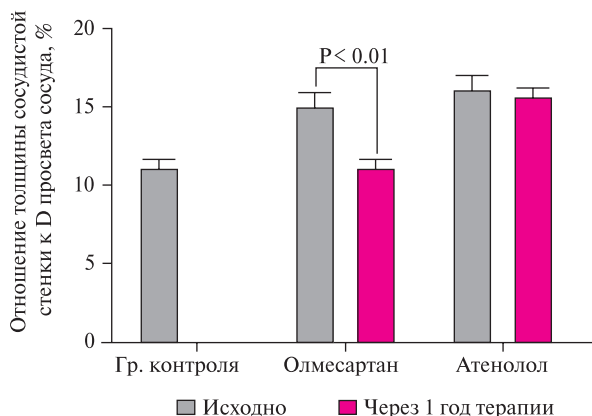


Рис. 5 Исследование VIOS: терапия Ом привела к достоверному снижению отношения толщины сосудистой стенки к D просвета сосуда, с достижением значений, сходных с таковыми для нормотензивных лиц из гр. контроля, через 1 год лечения. Среди получавших атенолол пациентов отношение толщины сосудистой стенки к D просвета сосуда достоверно не изменилось. Воспроизведено с разрешением из Smith RD, et al. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockage of angiotensin II receptors. J Am Soc Hypertens. 2008;2(3):165-72. Авторское право с разрешением Elsevier [77].

ТКИМ ОСА и уровней АД была сходной в гр. олмесартана медоксомила и атенолола. Уменьшение объема крупных АБ наблюдалось преимущественно при приеме олмесартана медоксомила.

VIOS (Vascular Improvement With Olmesartan Medoxomil Study)

В исследовании VIOS изучался эффект подавления действия РАСС, путем блокады AT_1 -рецепторов, на ремоделирование резистивных сосудов мелкого калибра. Предполагалось, что данный эффект способен обеспечить более надежную протекцию органов-мишеней, по сравнению с изолированным снижением уровней АД [75].

Пациенты с АГ 1 ст. рандомизировались в отношении приема олмесартана медоксомила (20–40 мг/сут) либо атенолола (50–100 мг/сут), с возможным дополнительным назначением ГХТ, амлодипина либо гидралазина с целью достижения целевых уровней АД $<140/90$ мм рт.ст. (таблица 1). Выраженность сосудистого ремоделирования, по данным чрескожной глутеальной биопсии подкожных резистивных артерий, оценивалась с помощью миографа исходно и через 1 год активной терапии [75].

В гр. олмесартана медоксомила отношение толщины сосудистой стенки к D просвета сосуда достоверно уменьшилось через 1 год лечения ($p<0,01$), в то время как в гр. атенолола этот показатель существенно не изменился (таблица 1 и рисунок 5) [77]. Степень снижения АД была сопоставимой в обеих гр. терапии. Таким образом, исследование VIOS продемонстрировало, что у пациентов с АГ блокада AT_1 -рецепторов при приеме олмесартана медоксомила уменьшала отношение толщины сосудистой стенки к D просвета сосуда в резистивных артериях, и что этот положительный эффект не зависел от гипотензивного действия препарата. Через 1 год терапии олмесартаном медоксомилом значения отношения толщины сосудистой стенки к D просвета сосуда были сходными с таковыми у нормотензивных лиц из гр. контроля [77]. Исходные значения индекса аугментации, суррогатного показателя сосудистой податливости, достоверно ($p<0,05$) уменьшились в гр. олмесартана медоксомила, но не атенолола. Эти данные свидетельствуют о том, что олмесартана медоксомил не только благоприятно влияет на состояние резистивных сосудов, но и улучшает сосудистую податливость.

Заключение

Атеросклероз является комплексной патологией, повышающей риск таких ССС, как ИМ, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть (ВСС), цереброваскулярные осложнения и тромбоз периферических сосудов. ЭД является ранним признаком атеросклероза. Эндотелиоциты вырабатывают целый ряд вазоактивных веществ, отвечающих за поддержание сосудистого тонуса. Местное повреждение эндотелия, под действием факторов ССР, приводит к нарушению нормального соотношения вазодилатирующих и вазоконстрикторных веществ (в частности, к повышению концентрации AT_1 и снижению содержания NO). Снижение биодоступности NO, обусловленное ОС и повышением уровней AT_1 , приводит к усилению вазоконстрикции. Эти факторы играют ключевую роль в развитии и прогрессировании ЭД и атеросклероза. На прогрессирование атеросклеротического процесса влияют РААС и ее основной медиатор, AT_1 , за счет воздействия на эндотелиальную функцию, воспаление, фибринолиз и стабильность АБ.

Известно, что препараты, относящиеся к классам БРА, ИАПФ и АК, оказывают антиатеросклеротическое действие. Согласно результатам клинических исследований, представленным в данном обзоре, олмесартана медоксомил обладает антиатерогенной активностью среди различных клинических гр. пациентов, а также замедляет рост АБ, подавляет сосудистое воспаление, уменьшает показатели ТКИМ и объем АБ СА и улучшает показатели отношения толщины сосудистой стенки к D просвета сосуда. Эти данные согласуются с результатами исследований, выполненных *in vitro* или

с использованием животных моделей и направленных на изучение механизмов антиатерогенного действия олмесартана медоксомила. Благоприятные клинические эффекты олмесартана медоксомила могут приводить к улучшению эндотелиальной функции и, в конечном итоге, к замедлению прогрессирования атеросклероза. Несмотря на то, что в вышеупомянутых исследованиях не оценивались отдаленные СС исходы, полученные данные позволяют надеяться, что в будущих проспективных исследованиях удастся подтвердить благоприятное действие олмесартана медоксомила на частоту развития либо тяжесть клинического течения ССЗ.

Выводы

Согласно результатам клинических исследований, ряд АГП обладает способностью эффективно замедлять процесс атерогенеза. Как БРА, так и ИАПФ оказывают непосредственное ингибирующее действие на РААС, путем блокады связывания АТ II с АТ₁-рецепторами либо подавления синтеза АТ II. Эти два класса препаратов, так же, как и некоторые дигидропиридиновые АК, обладают дополнительными синергетическими эффектами, способствующими повышению биодоступности NO, уменьшению выраженности ОС и/или подавлению связанного с действием РААС воспалительного ответа, о чем свидетельствует динамика уровней целого ряда маркеров

воспаления на фоне приема данных препаратов. Это, в свою очередь, приводит к улучшению активности эндотелия и функционального состояния сосудов, что может обуславливать дополнительный, не зависящий от снижения уровней АД благоприятный клинический эффект при лечении пациентов с атеросклерозом и АГ.

По данным клинических исследований олмесартана медоксомила (OLIVUS, EUTOPIA, VIOS и MORE), подавление активности РААС приводит к уменьшению объема АБ, положительной динамике состава АПБ и повышению ее стабильности, а также к улучшению функции эндотелия. Эти клинические исследования показали, что терапия олмесартана медоксомилом способна замедлять прогрессирование атеросклероза и, по всей вероятности, снижать риск ССС.

Благодарность

Помощь в написании статьи была предоставлена Alan J Klopp, PhD, и Mary Hines (*inScience Communications, Wolters Kluwer Business*), при финансовой поддержке компании Daiichi Sankyo, Inc.

Конфликт интересов

Д-р Mason не получал какого-либо вознаграждения за подготовку данной статьи.

Литература

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(4):e18–209.
2. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis(*). *Ann Rev Immunol* 2009; 27: 165–97.
3. Scott J. The pathogenesis of atherosclerosis and new opportunities for treatment and prevention. *J Neural Transm Suppl* 2002; (63):1–17.
4. Wasserman BA. Clinical carotid atherosclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2002; 12(3): 403–19.
5. Li JJ, Chen JL. Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2005; 64(5): 925–9.
6. Rosenfeld ME. An overview of the evolution of the atherosclerotic plaque: from fatty streak to plaque rupture and thrombosis. *Z Kardiol* 2000; 89(Suppl 7): 2–6.
7. Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, Nimura Y. Relationship between aortic calcification and atherosclerotic disease in patients with abdominal aortic aneurysm. *Int Angiol* 2000; 19(3): 276–9.
8. Kramer CM, Anderson JD. MRI of atherosclerosis: diagnosis and monitoring therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5(1): 69–80.
9. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23(2): 233–46.
10. Standridge JB. Hypertension and atherosclerosis: clinical implications from the ALLHAT trial. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7(2): 132–9.
11. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115–26.
12. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121(4 Pt 1): 1244–63.
13. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: 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): 7–17.
14. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96(12): 4219–25.
15. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98(1):121–8.
16. Gronholdt ML, Dalager-Pedersen S, Falk E. Coronary atherosclerosis: determinants of plaque rupture. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl C): C24–9.
17. Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(1): 15–26.
18. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000; 247(3): 349–58.
19. Sakariassen KS, Barstad RM. Mechanisms of thromboembolism at arterial plaques. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4(4): 615–25.
20. Katsuda S, Kaji T. Atherosclerosis and extracellular matrix. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10(5): 267–74.
21. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97(12): 1195–206.
22. Briassoulis A, Tousoulis D, Antoniadou C, et al. The role of endothelial progenitor cells in vascular repair after arterial injury and atherosclerotic plaque development. *Cardiovasc Ther*. April 7, 2010. [Epub ahead of print].
23. Varagic J, Trask AJ, Jessup JA, et al. New angiotensins. *J Mol Med* 2008; 86(6): 663–71.
24. Weiss D, Sorescu D, Taylor WR. Angiotensin II and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2001; 87(8 A): 25C–32.
25. 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): 16–20.
26. 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.
27. 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): 364–71.
28. David S, Kumpers P, Lukasz A, et al. Circulating angiotensinogen in essential hypertension: relation to atherosclerosis, vascular inflammation, and treatment with olmesartan/pravastatin. *J Hypertens* 2009; 27(8): 1641–7.

29. Mason RP. Nitric oxide mechanisms in the pathogenesis of global risk. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2006; 8(8 Suppl 2): 31–38; quiz 40.
30. Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology* 2006; 13(3): 129–42.
31. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Vitamin c improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97(22): 2222–9.
32. Bautista LE. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. *J Hum Hypertens* 2003; 17(4): 223–30.
33. Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem Cell Biol* 2004; 122(4): 339–52.
34. Gibbons GH. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997; 79(5A): 3–8.
35. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323(1): 22–7.
36. Mizuno Y, Jacob RF, Mason RP. Advances in pharmacologic modulation of nitric oxide in hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12(6): 472–80.
37. Ferrario CM, Strawn WB. Targeting the RAAS for the treatment of atherosclerosis. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2005; 2(3): 221–9.
38. Hammoud RA, Vaccari CS, Nagamia SH, Khan BV. Regulation of the renin-angiotensin system in coronary atherosclerosis: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(6): 937–45.
39. Mizuno Y, Jacob RF, Mason RP. Effects of calcium channel and renin-angiotensin system blockade on intravascular and neurohormonal mechanisms of hypertensive vascular disease. *Am J Hypertens*. 2008; 21(10): 1076–85.
40. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145–53.
41. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102(13): 1503–10.
42. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(18): 2217–25.
43. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103(7): 919–25.
44. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 86(5): 494–501.
45. Chen CH, Ting CT, Lin SJ, et al. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25(5): 1034–41.
46. Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, O'Rourke MF. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens* 2005; 23(3): 551–6.
47. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31(1): 275–81.
48. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369(9568): 1208–19.
49. Perrone-Filardi P, Corrado L, Brevetti G, et al. Effects of AT1 receptor antagonism with candesartan on endothelial function in patients with hypertension and coronary artery disease. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2009; 11(5): 260–5.
50. Koh KK, Han SH, Chung WJ, et al. Comparison of effects of losartan, irbesartan, and candesartan on flow-mediated brachial artery dilation and on inflammatory and thrombotic markers in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004; 93(11): 1432–5, A1410.
51. Rosei EA, Rizzoni D, Muesan ML, 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): 435–44.
52. Baguet JP, Asmar R, Valensi P, et al. Effects of candesartan cilexetil on carotid remodeling in hypertensive diabetic patients: the MITEC study. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5(1): 175–83.
53. Dasu MR, Riosvelasco AC, Jialal I. Candesartan inhibits toll-like receptor expression and activity both in vitro and in vivo. *Atherosclerosis* 2009; 202(1): 76–83.
54. Bragulat E, Larrousse M, Coca A, de la Sierra A. Effect of longterm irbesartan treatment on endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Br J Biomed Sci* 2003; 60(4): 191–6.
55. von zur Muhlen B, Kahan T, Hagg A, et al. Treatment with irbesartan or atenolol improves endothelial function in essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19(10): 1813–8.
56. Makris TK, Stavroulakis GA, Krespi PG, et al. Fibrinolytic/hemostatic variables in arterial hypertension: response to treatment with irbesartan or atenolol. *Am J Hypertens* 2000; 13(7): 783–8.
57. Sola S, Mir MQ, Cheema FA, et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation* 2005; 111(3): 343–8.
58. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 111(19): 2518–24.
59. Negro R. Endothelial effects of antihypertensive treatment: focus on irbesartan. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(1): 89–101.
60. Gomez-Garre D, Martin-Ventura JL, Granados R, et al. Losartan improves resistance artery lesions and prevents CTGF and TGF-beta production in mild hypertensive patients. *Kidney Int* 2006; 69(7): 1237–44.
61. Rachmani R, Levi Z, Zadok BS, Ravid M. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized, prospective crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72(3): 302–7.
62. Flammer AJ, Hermann F, Wiesli P, et al. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(4): 785–91.
63. Sonoda M, Aoyagi T, Takenaka K, et al. A one-year study of the anti-atherosclerotic effect of the angiotensin-II receptor blocker losartan in hypertensive patients. A comparison with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Int Heart J* 2008; 49(1): 95–103.
64. Dandona P, Kumar V, Aljada A, et al. Angiotensin II receptor blocker valsartan suppresses reactive oxygen species generation in leukocytes, nuclear factor-kappa B, in mononuclear cells of normal subjects: evidence of an antiinflammatory action. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9): 4496–501.
65. Manabe S, Okura T, Watanabe S, et al. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46(6): 735–9.
66. Link A, Lenz M, Legner D, et al. Telmisartan inhibits beta2-integrin MAC-1 expression in human T-lymphocytes. *J Hypertens* 2006; 24(9): 1891–8.
67. Brunner HR. Clinical efficacy and tolerability of olmesartan. *Clin Ther* 2004; 26(Suppl A): A28–32.
68. Neutel JM, Kereiakes DJ. An olmesartan medoxomil-based treatment algorithm is effective in achieving 24-hour BP control in patients with type 2 diabetes mellitus, regardless of age, race, sex, or severity of hypertension: subgroup analysis of the BENEFICIARY study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10(5): 289–303.
69. Oparil S, Pimenta E. Efficacy of an olmesartan medoxomil-based treatment algorithm in patients stratified by age, race, or sex. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2010; 12(1): 3–13.
70. 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): 161–8.
71. Shimada K, Murayama T, Yokode M, et al. Olmesartan, a novel angiotensin II type 1 receptor antagonist, reduces severity of atherosclerosis in apo-

- poprotein E deficient mice associated with reducing superoxide production. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. April 14, 2010. [Epub ahead of print].
72. Takai S, Jin D, Sakaguchi M, et al. 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): 1879–86.
73. 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. *JACC* 2010; 55(10): 976–82.
74. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, et al. 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; 1(2): 97–106.
75. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, et al. The protective effects of angiotensin II blockade with olmesartan medoxomil on resistance vessel remodeling (the VIOS study): rationale and baseline characteristics. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6(5): 335–42.
76. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110(9): 1103–7.
77. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, et al. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2(3): 165–72.