

Блокатор рецепторов к ангиотензину II олмесартан в прерывании сердечно-сосудистого континуума: сосудо- и кардиопротективные, антиатеросклеротические и метаболические плейотропные эффекты (часть 2)

М.Г.Бубнова[✉]

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

В статье представлен обзор плейотропной активности и клинической эффективности одного из представителей класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II – олмесартана медоксомила. Проанализирован широкий спектр установленных в экспериментальных и клинических исследованиях вазо-, кардиопротективных, антиатерогенных, противовоспалительных и других эффектов олмесартана медоксомила. Приведены клинические исследования, изучающие антиатеросклеротическое воздействие данного препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, олмесартан медоксомил, атеросклероз.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Blocker, angiotensin II receptor olmesartan to interrupt cardiovascular continuum: vessels- and cardioprotective, anti-atherosclerotic and metabolic pleiotropic effects (part 2)

M.G.Bubnova[✉]

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

The article provides an overview of pleiotropic activity and clinical efficacy of one of the representatives of the class of angiotensin receptor blockers II – olmesartan medoxomil. Analyzed is a wide range of established in experimental and clinical studies and vasoconstriction, cardioprotective, anti-atherogenic, anti-inflammatory and other effects of olmesartan medoxomil. Given clinical studies evaluating anti-atherosclerotic effects of this drug.

Key words: arterial hypertension, olmesartan medoxomil, atherosclerosis.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина смертности населения во всем мире. Лидирующие позиции среди ССЗ занимают заболевания, обусловленные атеротромбозом. В первую очередь, это ишемическая болезнь сердца с ее осложнениями – внезапной сердечной смертью, инфарктом миокарда (ИМ), нестабильной стенокардией и цереброваскулярной патологией, проявляющейся развитием транзиторной ишемической атаки и мозгового инсульта.

В соответствии с концепцией сердечно-сосудистого континуума, предложенной V.Dzau и E.Braunwald в 1991 г., артериальная гипертензия (АГ) относится к фактору, инициирующему цепь патофизиологических изменений, которые приводят к атеротромботическим заболеваниям, метаболическому синдрому, сахарному диабету (СД), сердечной недостаточности (СН), хронической болезни почек [1]. С ростом уровня артериального давления (АД) также повышается (до 40%) риск общей смертности.

АГ и ремоделирование сосудистого русла

Формирование АГ сопряжено со структурно-функциональными нарушениями во всех отделах сосуди-

стого русла – от микроциркуляции до крупных сосудов, включая аорту. Ремоделирование сосудистой стенки в условиях длительного повышения уровня АД рассматривается как компенсаторно-приспособительная реакция.

Наиболее распространенная (и самая ранняя) **форма поражения органов-мишеней (ПОМ) при АГ** (уже на стадии предгипертензии) – **это структурная перестройка резистивных сосудов** (сосудов сопротивления) **малого калибра** (диаметр просвета менее 300 мкм) и артериол (диаметр просвета менее 100 мкм) в пре- и посткапиллярной области, функцией которых является обеспечение постоянного и адекватного кровоснабжения органов и тканей [2–4]. Известно, что резистивные сосуды мелкого калибра – ключевой элемент в контроле АД, поэтому их ремоделирование играет важную роль в повышении общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

При АГ процесс ремоделирования сосудов (микро-сосудов) начинается как адаптационный ответ на увеличенную гемодинамическую нагрузку с развития сосудистой дисфункции и эуτροφического ремоделирования (структурной перестройки клеток сосу-

Таблица 1. Типы ремоделирования сосудов при АГ

Тип ремоделирования	Основные характеристики
Гипертрофия стенок	• Гипертрофия мышечного и субэндотелиального слоев сосудистой стенки • Увеличение отношения толщина стенки/просвет сосуда
Дилатация и общее увеличение сосуда с формированием аневризмы	• Нарушение организации клеточного и неклеточного компонентов стенки сосуда • Увеличение внутреннего диаметра сосуда • Увеличение наружного диаметра сосуда • Уменьшение отношения толщина стенки/просвет сосуда
Рарефикация (разрежение) сосудистой сети	• Уменьшение толщины стенки сосуда • Уменьшение внутреннего диаметра сосуда • Уменьшение наружного диаметра сосуда • Полное анатомическое закрытие сосуда

дистой стенки без увеличения количества материала в ней). При сохранении повышенного уровня АД стенка микрососудов вовлекается в процессы гипертрофии, сопровождающиеся утолщением меди сосуда, уменьшением его просвета и увеличением отношения толщина стенки/просвет сосуда [5]. При этом может происходить рарефикация (обеднение, разрежение) капиллярного русла, т.е. уменьшение количества функционирующих капилляров вследствие полного закрытия их просвета за счет сокращения прекапиллярных сфинктеров. Следует заметить, что микрососудистая рарефикация при АГ происходит во многих тканях и вносит определенный вклад в увеличение сопротивления микроциркуляторного русла, предшествуя началу развития стойкой АГ. Основные варианты ремоделирования сосудистого русла представлены в табл. 1.

Структурная перестройка на уровне микрососудистого русла сопровождается также функциональными нарушениями: локальным спазмом артериол в ответ на вазоконстрикторные стимулы, повышенной сосудистой реактивностью, застоем в венулах и снижением интенсивности кровотока в обменных сосудах. В таких условиях нарушается вазодилатационный резерв, когда в малых резистивных артериолах при максимальной дилатации (отсутствии сосудистого тонуса) вместо благоприятного увеличения кровотока, напротив, происходит рост резистентности сосудов.

Важно понимать, что структурно-функциональные изменения малых резистивных сосудов при АГ ассоциируются с развитием ПОМ, рассматриваются в качестве сильного предиктора будущих сердечно-сосудистых событий у пациентов с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) и связываются с развитием ишемической болезни сердца, СН, транзиторной ишемической атаки и почечной недостаточности [6, 7]. Доказано, что перестройка структуры резистивных артерий малого калибра при АГ отражает морфологические изменения (увеличение содержания коллагена в меди и уменьшение количества эластина), происходящие в крупных сосудах, включая коронарные артерии (КА) [8]. **Поражение крупных артерий при АГ – важный и независимый фактор риска (ФР) развития ССЗ и смертности от них.**

Структурные изменения малых резистивных артерий напрямую связаны с поражением (ремоделированием) сердца. У больных АГ определяется линейная связь между отношением толщина меди стенки/просвет сосуда подкожных резистивных артерий и индексом массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) или относительной толщиной стенки ЛЖ. Конечными этапами ремоделирования сердца при АГ рассматривают синтез коллагена фибробластами, изменение внутримиекардиальных арте-

риол, накопление коллагена в адвентиции и интерстиции КА, некроз миофибрилл, образование соединительной ткани и развитие фиброза миокарда ЛЖ.

Среди факторов, содействующих структурным и функциональным изменениям малых резистивных сосудов уже на ранних стадиях АГ, выделяют активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [9, 10]. Ангиотензин (АТ) II – один из основных стимуляторов клеточной гипертрофии. Показано, что более заметные изменения геометрии ЛЖ при АГ встречаются у пациентов с активацией РААС [11].

В этой связи предотвращение либо регресс (обратное развитие) сосудистого ремоделирования (гипертрофии) и дисфункции микрососудов – одно из условий эффективной профилактики ПОМ при АГ.

АГ и атеросклероз

Среди возможных механизмов атеросклеротического воздействия АГ можно выделить: увеличение проницаемости и усиление адгезивности внутренней поверхности сосудистой стенки (эндотелиоцитов) вследствие оксидативного стресса и воспалительных процессов под действием АТ II. Такие патологические процессы в сосудистой стенке сопровождаются развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) с нарушением эндотелийзависимой вазорелаксации, накоплением в субэндотелиальном пространстве окисленных форм липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), миграцией гладкомышечных клеток (ГМК), что в конечном итоге формирует атеросклеротическую бляшку (АБ) [12–14].

Прямыми эффектами влияния повышенного АД на атерогенез являются рост напряжения сосудистой стенки и возникновение турбулентных потоков, приводящих к ЭД. Наиболее значительные изменения кровотока наблюдаются в точках разветвления сосудистого дерева (бифуркациях), что делает эти области наиболее уязвимыми для образования АБ. Здоровый эндотелий обеспечивает высвобождение и сбалансированное действие разнонаправленных (противо- или атеротромбогенных, вазодилатационных или вазоконстрикторных) факторов и тем самым контролирует тонус сосудов, предотвращает проатерогенные процессы окисления, адгезию моноцитов и накопление окисленных форм ЛПНП в субэндотелиальном пространстве [15]. ЭД в микроциркуляторном русле при АГ вносит свой вклад в функциональные расстройства резистивных артерий и сопровождается увеличением выработки вазоконстрикторных веществ, нарушением биодоступности оксида азота (NO), развитием окислительного стресса, повышением экспрессии молекул адгезии, синтеза факторов роста и активацией свертывающей системы.

Увеличение капиллярного давления при АГ стимулирует образование свободных радикалов (в особен-

ности супероксидного аниона), оказывающих прямое цитотоксическое влияние на эндотелиальную клетку, и активирует миграцию ГМК. Предполагается, что именно действие свободных радикалов, вызывающих снижение биодоступности NO, – основная причина развития ЭД у больных АГ. При этом развитие ЭД при АГ есть генерализованный процесс, последствия которого значимы как с позиции повышения сосудистого сопротивления и ПОМ, так и с точки зрения развития атеротромбоза.

Утолщение артериальной стенки или стеноз артерий из-за их поражения атеросклерозом – причина появления ишемии органов и тканей, кровоснабжаемых пораженным сосудом. В атерогенез при АГ вовлекаются любые артерии: коронарные, сонные и периферические [16]. АГ относится к числу факторов, способных дестабилизировать АБ. Внезапный разрыв (надрыв) АБ в КА при коронарной болезни сердца (КБС) может привести к развитию ИМ, сонных артериях – к мозговому инсульту и периферических артерий верхних и нижних конечностей при синдроме перемежающейся хромоты к некротическим осложнениям [17, 18].

С целью предупреждения появления атеротромботических осложнений при АГ важно выявлять атеросклероз на субклиническом этапе. Увеличение толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) сегодня рассматривается как субклиническая форма атерогенеза. В настоящее время установлена тесная положительная корреляция между ТКИМ сонных артерий и АГ, а также между ТКИМ и степенью гипертрофии ЛЖ. Кроме того, утолщение ТКИМ ассоциируется с более высоким риском развития ИМ и цереброваскулярных осложнений.

Воспаление при АГ. Повышенные цифры АД стимулируют провоспалительный ответ. При АГ эндотелиальное воспаление предшествует заметным изменениям в артериальной стенке. Признаки локального неспецифического воспалительного процесса прослеживаются с самых ранних стадий поражения стенки сосуда. Так, у здоровых женщин была установлена связь высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) с будущим развитием АГ. Доказательства этого положения подтверждены результатами других исследований у женщин и мужчин.

Асептический воспалительный ответ при АГ с усилением экспрессии циркулирующих молекул адгезии – сосудистых молекул клеточной адгезии-1 (VCAM-1) и молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) развивается в ответ на оксидативный стресс. На поврежденной поверхности эндотелия происходит адгезия моноцитов с их последующей инфильтрацией интимы и превращением в макрофаги, которые взаимодействуют с молекулами адгезии и продуцируют факторы роста, воспалительные цитокины, хемоаттрактанты [19]. Накопление эфиров холестерина (ХС) в макрофагах приводит к их трансформации в пенстые клетки – основной морфологический маркер атерогенеза. Миграция ГМК из меди в интиму и их пролиферация сопровождаются продукцией коллагена, что ведет к разрушению соединительнотканых элементов и образованию АБ [15].

Роль РААС в ремоделировании сосудов и развитии 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 стимулирует структурные изменения в сосудах разного диаметра (микро- и макрососудах),

Рис. 1. Эффекты влияния АТ II на патогенетические механизмы атерогенеза.



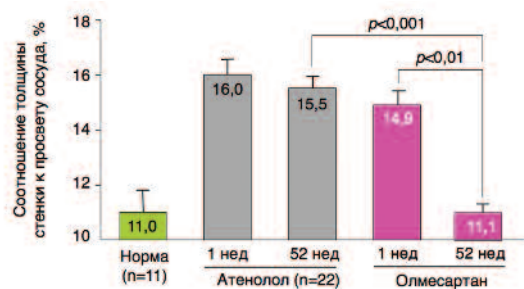
приводит к воспалительному ответу сосудов, способствует развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [20].

Активированная РААС и в первую очередь ее составляющие АТ II и рецепторы АТ 1-го типа (АТ₁-рецепторы) вовлекаются в развитие атеросклероза на всех этапах формирования атеромы и в процессы ее дестабилизации [21, 22]. Связывание АТ II с АТ₁-рецепторами вызывает задержку натрия и жидкости в организме, вазоконстрикцию через снижение биодоступности NO и стимулирование продукции эндотелина-1 (ЭТ-1); активирует образование свободных радикалов; оказывает митогенное и пролиферативное действие на эндотелиоциты и ГМК [23, 24]. Также известно, что находящиеся в очаге сосудистого повреждения воспалительные клетки могут синтезировать АТ II, что по принципу положительной обратной связи поддерживает асептическое воспаление в стенке сосуда. Ряд известных механизмов атерогенеза, в основе которых лежит связывание АТ II с АТ₁-рецепторами, представлен на рис. 1. Установлена связь АТ II не только с сосудистой дисфункцией, но и ПОМ, в том числе с гипертрофией миокарда и почечной патологией [25–27].

Результаты экспериментальных опытов на животных и клинические исследования подтверждают, что патогенетическая терапия, направленная на подавление РААС и начатая на ранней стадии сосудистых изменений при АГ, способна предотвращать или замедлять ремоделирование сосудов. Данные O.N.Mathiasen и соавт. продемонстрировали, что нормализация структуры резистивных артерий предплечья на фоне антигипертензивных препаратов (АП) в первую очередь зависит от вазопротективного эффекта препарата, а не от его гипотензивной активности [28].

АП, повышающие содержание NO, уменьшающие выраженность окислительного стресса и подавляющие опосредованное РААС воспаление, способны замедлять прогрессирование атеросклероза [23, 29]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что блокаторы рецепторов к АТ II (БРА) могут заметно улучшать эндотелиальную функцию, подавлять агрегационную активность тромбоцитов, снижать уровни маркеров воспаления за счет антагонизма по отношению к АТ₁-рецепторам и тем самым быть потенциально полезными в лечении пациентов с АГ на разных этапах формирования атеросклероза [30].

Рис. 2. Исследование VIOS: влияние годичной терапии олмесартаном медоксомилом (40 мг) и ателололом (100 мг) на соотношение толщины стенки к просвету сосуда.



Олмесартан медоксомил: нормализация (обратное развитие) сосудистых изменений при АГ

В целом ряде клинических исследований было продемонстрировано, что представитель БРА – олмесартан медоксомил эффективно снижает уровни АД и обладает безопасным профилем переносимости, сходным с таковым для плацебо [31]. Эффективность олмесартана медоксомила была отмечена для разных клинических групп пациентов в зависимости от возраста, пола, выраженности АГ, при СД, метаболическом синдроме, почечной патологии и т.д. [32, 33].

Результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на наличие у олмесартана медоксомила благоприятных сосудистых эффектов. Так, на моделях животных (крыс), страдающих ожирением и инсулинорезистентностью (ИР), показана эффективность 10-недельной терапии олмесартаном медоксомилом в предупреждении развития периваскулярного коронарного фиброза (в артериолах и малых артериях) через уменьшение отложения коллагена и подавление экспрессии маркеров кардиального фиброза [34].

Применение олмесартана медоксомила в дозах значительно ниже гипотензивных, оказывало положительное влияние на когнитивную функцию мышей с моделью болезни Альцгеймера, способствуя улучшению пространственного обучения и существенному уменьшению цереброваскулярной дисфункции за счет уменьшения отложения амилоида в головном мозге (причины деменции).

В клинических исследованиях терапия олмесартаном медоксомилом ассоциируется с выраженными протективными эффектами, нормализацией или обратным развитием сосудистых изменений у пациентов с АГ на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, т.е. отсутствием явного поражения сосудов и стадии ПОМ к длительно существующей хронической патологии и ее осложнениям. Это может быть следствием уменьшения воспаления и окислительного стресса (снижения активности пероксидазы в стенке сосудов) за счет ингибирования эффектов АТ II под действием олмесартана. Важным моментом является позитивное воздействие олмесартана на функциональную активность эндотелия. В исследовании M.Naya и соавт. олмесартан медоксомил (в дозе 20–40 мг), но не амлодипин (в дозе 5–10 мг) в течение 12 нед улучшал эндотелийзависимую дилатацию КА у пациентов с АГ при одинаковом снижении уровня АД [34].

Эффекты олмесартана медоксомила (в дозе 20–40 мг) в сравнении с ателололом (50–100 мг) на сосудистое ремоделирование подкожных резистивных артерий

глютеальных биоптатов (по данным миографического исследования) у пациентов с АГ I стадии (n=100) и нормотоников изучались в рандомизированном клиническом исследовании VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study) [36]. С целью достижения целевых уровней АД пациентам дополнительно могли назначаться гидрохлоротиазид (ГХТ), амлодипин либо гидралазин. Через год приема 40 мг олмесартана медоксомила достоверно уменьшалось отношение толщина стенки/просвет сосуда (с 14,9 до 11,1%, $p<0,01$) против отсутствия таковых изменений на фоне 100 мг ателолола (отношение толщина стенки/просвет сосуда исходно 16,0% и после терапии – 15,5%, $p>0,05$) (рис. 2). Следует отметить, что после терапии олмесартаном величина отношения толщина стенки/диаметр сосуда (11,1%) приблизилась к значению этого показателя у нормотензивных лиц (11%).

Под влиянием терапии олмесартаном также наблюдалось благоприятное уменьшение (на 22,3%; $p<0,05$) индекса аугментации, оцененного с помощью системы анализа пульсовой волны SphygmoCor Px и рассматриваемого в качестве показателя сосудистой податливости (эластичности), против отсутствия динамики этого показателя при терапии ателололом.

Итак, терапия олмесартаном медоксомилом у больных АГ сопровождалась обратным развитием гипертрофии стенок малых резистивных сосудов с достижением показателей, сходных с таковыми у нормотензивных лиц. Важно подчеркнуть, что этот положительный эффект на фоне БРА не зависел от степени падения уровня АД и принимаемых сопутствующих АГП.

Ранняя блокада эффектов АТ II, предотвращающая обратное ремоделирование гипертрофированных стенок резистивных артерий и/или приводящая к нему, способствует более эффективной профилактике ССО у пациентов с АГ [37].

Олмесартан медоксомил: антиатеросклеротическое влияние, роль плейотропных эффектов

АТ II обладает выраженной вазоконстрикторной активностью и имеет широкий спектр негативных клеточных эффектов на функцию эндотелия, окисление ЛПНП, активацию и адгезию моноцитов, миграцию и пролиферацию ГМК, что вызывает структурные изменения сосудистой стенки и вовлекается в процесс атерогенеза на всех его стадиях. Показано, что у человека в области атероматозных бляшек в коронарных или иных артериях отмечается достоверное усиление экспрессии АТ II и ангиотензинпревращающего фермента.

Экспериментальные исследования показали, что блокада проатеросклеротических эффектов АТ II посредством БРА может содействовать вазопротективным, антиагрегационным и противовоспалительным эффектам, которые могут быть полезными при лечении больных с атеросклеротическим заболеванием. Следует отметить, что антиатерогенное действие БРА не зависит от их гипотензивного эффекта.

Результаты экспериментальных опытов *in vitro* и *in vivo* (на животных) дали основание предполагать, что олмесартан медоксомил обладает антиатерогенным влиянием: предотвращает сосудистое ремоделирование из-за миграции ГМК, замедляет рост АБ, вызывает атерогенез на стадии липидной полоски, подавляет образование супероксидных анионов и уменьшает их воздействие на стенки аорты [38].

Таблица 2. Клинические исследования влияния олмесартана медоксомила на замедление прогрессирования атеросклероза и/или улучшение функции эндотелия

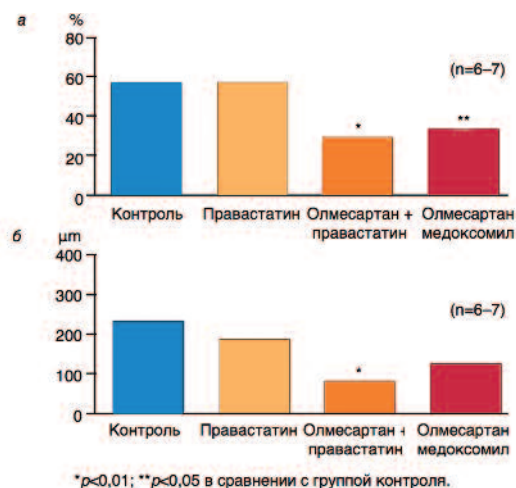
Название исследования	Дизайн (продолжительность)	Вмешательство	Пациенты (n)	Конечные точки	Результаты
OLIVUS [41]	П, Р (14 мес)	Олмесартан 10–20 или 40 мг vs плацебо (по потребности + β -адреноблокаторы, АК, диуретики, нитраты)	КБС, стабильная стенокардия (n=247)	Морфологические характеристики сосудов (диаметр просвета сосуда, объем атеромы, объем сосуда, PAV, TAV) – оценка при ВСУЗИ	Выраженное улучшение показателей TAV и PAV на фоне олмесартана vs плацебо ($p<0,05$)
EUTOPIA [42]	П, ДС, Р (12 нед)	Олмесартан vs плацебо (по потребности + ГХТ 12,5/25 мг, правастатин 20 мг с 6-й нед)	АГ и микровоспаление (n=211)	Уровни маркеров воспаления (всСРБ, ФНО- α , ИЛ-6, ICAM-1, MCP)	Достоверное снижение уровней маркеров воспаления
MORE [43]	П, Р (2 года)	Олмесартан 20–40 мг vs атенолол 50–100 мг	АГ, высокий ССР, увеличение ТКИМ и атеромы в сонных артериях (n=165)	Показатели ТКИМ и объема атеромы в общей сонной артерии по УЗИ	1. Динамика ТКИМ и объема атеромы на олмесартане = на атенололе 2. Более выраженное снижение объема атеромы на олмесартане у пациентов с исходным объемом атеромы $\geq 33,7$ мкл ($p=0,023$ vs атенолол)
VIOS [35]	П, Р (1 год)	Олмесартан 20–40 мг vs атенолол 50–100 мг (по потребности + ГХТ, амлодипин или гидралазин)	АГ I стадии (n=49), группа контроля без АГ (n=11)	Отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета резистивных сосудов малого калибра (по данным миографии)	Достоверное снижение отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда на олмесартане (с 14,9 до 11,1%; $p<0,01$) vs отсутствие динамики на атенололе

Примечание. П – проспективное, Р – рандомизированное, ДС – двойное слепое, УЗИ – ультразвуковое исследование.

Рис. 3. Влияние терапии олмесартаном медоксомилом (в дозе 10 мг/кг в день) на уменьшение отложения липидов в грудном отделе аорты у обезьян с экспериментальным атеросклерозом (на фоне потребления пищи, богатой ХС, в течение 6 мес).


У обезьян cynomolgus с гиперхолестеринемией (ГХС), индуцированной 6-месячной диетой с высоким содержанием ХС, терапия олмесартаном медоксомилом (в дозе 10 мг/кг в день) приводила к замедлению отложения липидов в грудной аорте животных с уменьшением площади атеросклеротического поражения на 25% ($p<0,05$ против группы контроля; рис. 3) [39]. В то же время в контрольной группе (на диете, богатой ХС) отмечалось увеличение площади поражения грудной аорты на 72%.

В другом исследовании олмесартан медоксомил (в дозе 1 мг/кг) и его сочетание с правастатином (в дозе 50 мг/кг) у кроликов Watanabe (экспериментальная модель атеросклероза) в течение 32 нед достоверно уменьшало площадь поражения аорты атеросклерозом и толщину интимы (без достоверной корреляции этих изменений с уровнем ХС крови; рис. 4). Антиатеросклеротическое действие олмесартана

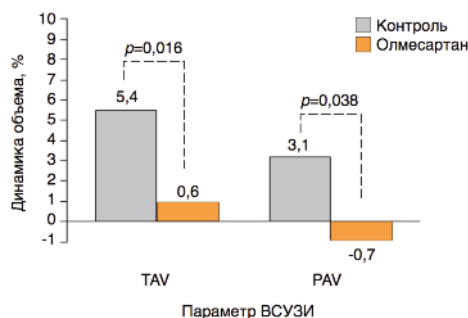
Рис. 4. Влияние олмесартана медоксомила (1 мг/кг) и его комбинации с правастатином (50 мг/кг) в течение 32 нед на площадь поверхности атеросклеротического поражения аорты (а) и толщину интимы (б) у кроликов Watanabe с гиперлипидемией.


медоксомила подтвердилось серией экспериментальных исследований на моделях животных [40, 41].

Известно, что диета, богатая ХС, стимулирует повышение концентрации ренина и АТ II в крови, в то же время применение БРА (олмесартана) способно нивелировать эти негативные влияния ГХС-диеты. Кроме того, олмесартан медоксомил достоверно снижал уровень факторов роста, цитокинов и адгезивных молекул (ICAM-1) на фоне улучшения функции эндотелия сосуда, что играет важную роль в предупреждении развития атеросклероза.

Значимая антиатеросклеротическая активность (уменьшение объема больших АБ и ТКИМ сонных

Рис. 5. Исследование OLIVUS: динамика исходных параметров ВСУЗИ через 14 мес наблюдения у больных со стабильной стенокардией.



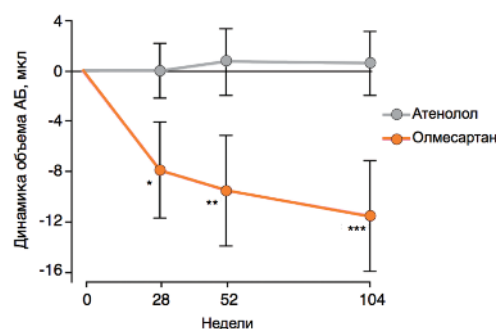
артерий, улучшение эндотелиальной функции КА и значительное уменьшение сопротивления в них) олмесартана медоксомила подтвердилась в крупных клинических исследованиях (табл. 2).

В исследовании OLIVUS (Impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by IntraVascular UltraSound) у больных со стабильной стенокардией оценивалось влияние олмесартана медоксомила (в дозах 10, 20 или 40 мг) против плацебо на атеросклеротические процессы в КА при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании (ВСУЗИ) по параметрам динамики просвета сосуда, объема АБ пораженного сегмента (PAV) и общего объема атеромы (TAV) [42]. Через 14 мес терапии олмесартаном отмечалось достоверное снижение показателей TAV (0,6% против 5,4% плацебо; $p < 0,05$) и PAV (-0,7% против 3,1% плацебо; $p < 0,05$), что указывало на способность олмесартана медоксомила замедлять прогрессирование коронарного атеросклероза у пациентов со стабильной стенокардией независимо от снижения уровней АД (рис. 5).

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании MORE (Multicenter Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation) сравнивали влияние 2-летней терапии олмесартаном медоксомилом (в дозе 20–40 мг/сут) и атенололом (в дозе 50–100 мг/сут) на ТКИМ и объем АБ общих сонных артерий у 165 пациентов с АГ (в возрасте 35–75 лет) и высоким ССР посредством неинвазивного 2- и 3-мерного (2D, 3D) УЗИ [44]. При недостижении контроля АД (<140/90 мм рт. ст.) после титрования доз изучаемых препаратов дополнительно назначался ГХТ (в дозе 12,5–25 мг).

Как олмесартан медоксомил, так и терапия атенололом приводили к сопоставимому позитивному снижению ТКИМ общей сонной артерии к 104-й неделе на $-0,090 \pm 0,015$ мм и на $-0,082 \pm 0,014$ мм (соответственно $p < 0,0001$ для обоих сравнений с исходными уровнями). Следует заметить, что снижение ТКИМ на лечении зависело от исходного показателя: оно составляло на терапии олмесартаном $-0,126$ мм ($p < 0,0001$) при ТКИМ $\geq 0,93$ мм ($\geq$ медианы) против $-0,046$ мм ($p = 0,011$) при ТКИМ $< 0,93$ мм, а на терапии атенололом соответственно $-0,109$ мм ($p < 0,0001$) против $-0,055$ мм ($p = 0,001$). Достоверное снижение ТКИМ на лечении обоими препаратами наблюдалось начиная с 28-й недели. Не имелось различий и в динамике объема АБ между двумя группами: к 104-й неделе среднее изменение объема АБ достигало $-4,4 \pm 2,3$ мкл на терапии олмесартаном и $+0,1 \pm 1,5$ мкл на фоне атенолола ($p > 0,05$).

Рис. 6. Исследование MORE: изменение объема более крупных бляшек ($\geq 33,7$ мкл – медиана) в сонных артериях на фоне терапии олмесартаном медоксомилом ($n=36$) и атенололом ($n=41$).



* $p=0,044$ против исходного и $0,083$ против атенолола; ** $p=0,036$ против исходного и $0,032$ против атенолола; *** $p=0,014$ против исходного и $0,023$ против атенолола.

Однако по данным post hoc-анализа у пациентов с исходно большими значениями ($\geq$ медианы) объема АБ ($\geq 33,7$ мкл) на терапии олмесартаном медоксомилом этот показатель достоверно снизился ($-11,5 \pm 4,4$ мкл; $p = 0,014$) против терапии атенололом ($0,6 \pm 2,5$ мкл; $p > 0,05$) с достижением статистического различия между группами ($p = 0,023$) при сопоставимости степени снижения АД (на $-24,6/-15,2$ мм рт. ст. и на $-21,5/-13,8$ мм рт. ст.; рис. 6).

Полученные в исследованиях данные подтверждают наличие у липофильного олмесартана медоксомила яркого антиатеросклеротического эффекта в отличие, например, от гидрофильного атенолола.

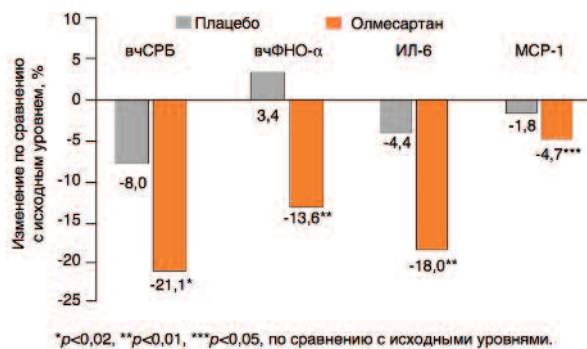
Оксидативный стресс. В качестве одного из механизмов положительного влияния олмесартана медоксомила на оксидативный стресс (выработку супероксидного аниона) рассматривается его предупреждающий эффект в высвобождении ЭТ-1 – мощного вазоконстриктора [45]. Известно, что введение ЭТ-1 достоверно индуцирует повышение АД, увеличивает активность ренина, концентрацию АТ II и продукцию супероксидного аниона.

D.Fliser и соавт. показали достоверное снижение маркера окислительного стресса – уровня изопростана $15(S)-8\text{-iso-PGF}_{2\alpha}$ в плазме крови к 21-й неделе приема олмесартана в дозе 40 мг у пациентов с СД типа 2 в сравнении с группой плацебо [46].

Противовоспалительные эффекты. Доказано, что АТ II в тканях сосуда оказывает провоспалительное действие, повышая уровень воспалительных цитокинов, ядерный фактор транскрипции NF- κ B, влияющий, в свою очередь, на уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), молекулы адгезии, моноцитарный хемотаксический протеин (MCP-1) и фактор некроза опухоли (ФНО)- α . Экспрессию молекул адгезии и MCP-1 в эндотелиоцитах и снижение продукции NO может стимулировать вЧСРБ – известный маркер воспаления, используемый в качестве предиктора развития ССО [47]. В этой связи наличие у АГП противовоспалительной активности является одним из важных его преимуществ.

Класс БРА в силу своего механизма действия (блокады рецепторов к АТ II) способен подавлять маркеры воспаления и тем самым благоприятно влиять на предупреждение развития атеросклероза у пациентов с АГ и другими ССЗ. Доказано, что такое воздействия БРА не зависит от снижения АД и рассматривается как их плеiotропный эффект. Благоприятное

Рис. 7. Исследование EUTOPIA: динамика факторов воспаления – вЧСРБ, вЧФНО- α , ИЛ-6 и МСР-1 у пациентов с АГ через 6 и 12 нед терапии ольмесартаном медоксомилом (n=100) либо плацебо (n=99).



долгосрочное снижение уровня вЧСРБ и других факторов воспаления на терапии ольмесартаном медоксомилом было продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях.

В многоцентровом двойном слепом проспективном клиническом исследовании EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis) изучалось противовоспалительное влияние 12-недельной терапии ольмесартана (в дозе 20 мг) у больных АГ (n=199), с любой атеросклеротической патологией, СД типа 2 и сосудистым микро-воспалением (концентрация вЧСРБ > 3 мг/л) [43]. Первые 6 нед после рандомизации больные получали ольмесартан или плацебо, в течение последующих 6 нед к терапии обеих групп добавляли правастатин (общая продолжительность исследования 12 нед). При недостаточном контроле уровня АД к терапии добавляли ГХТ. Через 6 нед терапия ольмесартаном привела к достоверному снижению уровня вЧСРБ (на 15,1%; $p < 0,05$), вЧФНО- α (на 8,9%; $p < 0,02$), ИЛ-6 (на 14,0%; $p < 0,05$) и МСР-1 (на 6,5%; $p < 0,01$) без какой-либо динамики показателей в группе плацебо. Через 12 нед у больных, получавших ольмесартан медоксомил в сочетании с правастатином, регистрировалось дальнейшее снижение маркеров воспаления по сравнению с группой плацебо + правастатин (рис. 7). Добавление к терапии правастатина сопровождалось достоверным снижением концентрации ХС ЛПНП в группе ольмесартана (на 15,1%) и в группе плацебо (на 12,1%).

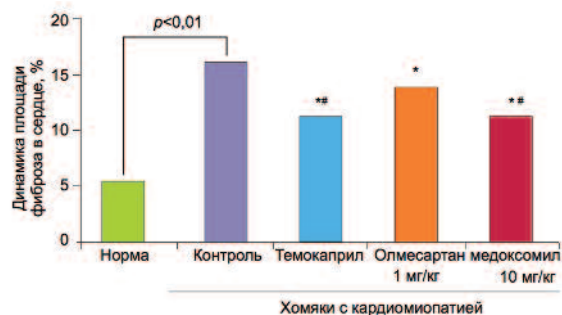
Таким образом, в исследовании EUTOPIA блокада рецепторов к АТ II посредством терапии ольмесартаном медоксомилом у пациентов с АГ уменьшала выраженность сосудистого воспаления в ранние сроки (к 6-й неделе), что отчасти подтверждает наличие у данного препарата благоприятных сердечно-сосудистых плеiotропных эффектов наряду с хорошей антигипертензивной активностью.

В японском клиническом исследовании у пациентов с АГ, страдающих СД типа 2, назначение ольмесартана (в дозе 20 мг/сут) по сравнению с телмисартаном (в дозе 40 мг/сут) вызывало достоверно большее ($p < 0,005$) снижение исходных уровней ИЛ-6 [49].

Ольмесартан медоксомил: кардиопротективные эффекты

Ольмесартан не влияет на частоту сердечных сокращений, в высокой дозе увеличивает сердечный выброс и снижает общее периферическое сопротивление сосудов в дозовой зависимости [50]. У ольмесар-

Рис. 8. Влияние ольмесартана медоксомила и телмокаприла на площадь фиброза в сердце у хомяков (n=8 в каждой группе) с экспериментальной кардиомиопатией.



Примечание. Телмокаприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; * $p < 0,01$ против нормы; ** $p < 0,01$ против хомяков с кардиомиопатией из группы контроля.

на (на моделях животных) было продемонстрировано кардиопротективное влияние при разной сердечно-сосудистой патологии.

Показано, что терапия ольмесартаном в возрастающей дозе (от 0,3 мг/кг массы в день до 1 мг/кг в день) достоверно уменьшала массу миокарда у крыс со спонтанной АГ. Установлено, что у крыс 4-недельная терапия возрастающими дозами ольмесартана, начатая через 2 нед после аортокавального шунтирования, достоверно ($p < 0,05$) снижала конечное диастолическое давление в ЛЖ и массу миокарда ЛЖ. Подтверждено положительное влияние ольмесартана на предупреждение развития СН на модели крыс с высокой солевой чувствительностью, которых кормили пищей с высоким содержанием NaCl с целью развития диастолической СН [51].

Способность ольмесартана подавлять фиброз и гипертрофию миокарда, ведущих к уменьшению жесткости миокарда и улучшению его расслабления, была продемонстрирована в многочисленных экспериментальных исследованиях [52–54]. Y.Taniyama и соавт. оценивали эффект 8-недельного приема ольмесартана (в дозах 1 и 10 мг/кг в день) на развитие миокардиального фиброза на хомяках с миокардиопатией (рис. 8) [55]. К концу исследования отмечалось заметное снижение площади фиброза (отложения интерстициального коллагена) в сердце на фоне увеличения концентрации фактора роста гепатоцитов (HGF) и экспрессии его генов (HGF предупреждает отложение коллагена).

Среди других возможных механизмов, предупреждающих развитие фиброза в сердце и сосудах, на фоне терапии ольмесартаном называют прямую блокаду трофического действия АТ II, потенцирующее влияние на синтез NO, редуцирующее воздействие на супероксидные анионы и макрофагальную инфильтрацию, подавление экспрессии mRNA трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР- β_1), mRNA коллагена III типа и интегрин β_1 (клеточного рецептора, связанного с гипертрофией миоцитов). Следует отметить, что АТ II является ведущим фактором, моделирующим активность и экспрессию гена ТФР- β_1 .

У крыс с экспериментальной моделью ИМ высокие дозы ольмесартана уменьшали смертность [56]. Кардиопротективное и противовоспалительное действие ольмесартана (путем уменьшения продукции цитокинов, и особенно ИЛ-1 β) подтверждено в экспериментах на модели крыс с острым аутоиммунным миокардитом [57].

Олмесартан медоксомил: метаболические эффекты

Влияние разных АГП на метаболизм глюкозы неоднозначно, поэтому гликемические эффекты препаратов постоянно изучаются и мониторируются. Воздействие олмесартана медоксомила на глюкозоинсулиновую чувствительность тканей оценивалось в экспериментальных и клинических исследованиях. В экспериментах на модели крыс с ИР, индуцированной приемом легкоусвояемых углеводов, олмесартан достоверно повышал чувствительность тканей к инсулину [58]. Предполагается, что это происходит через доказанную способность олмесартана уменьшать размеры адипоцитов и содействовать формированию жировых клеток маленьких размеров с хорошей чувствительностью к инсулину. Кроме того, обнаружено, что терапия олмесартаном медоксомилом увеличивает (до нормы) количество мышечных волокон 1-го типа в камбаловидной мышце крыс [59]. Данный тип волокон скелетных мышц богат митохондриями, отличается высокой активностью гликолитических ферментов и способностью поглощать глюкозу из плазмы крови во время физической работы. Олмесартан медоксомил может повышать биодоступность инсулинзависимого переносчика глюкозы транспортера GLUT-4, обеспечивающего активный транспорт глюкозы внутрь мышечной клетки.

В японском клиническом исследовании у пациентов с АГ, страдающих СД типа 2, показано влияние олмесартана медоксомила в дозе 20 мг/сут на повышение концентрации адипонектина, снижение уровня глюкозы, инсулина и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) [49]. В другом клиническом исследовании у пациентов (n=52) с хронической болезнью почек прием олмесартана медоксомила в дозе 40 мг через 4 мес достоверно снижал концентрацию глюкозы (на 7,1%; $p<0,05$), инсулина (на 13,9%; $p<0,05$), индекс ИР по НОМА (на 21,7%; $p<0,05$) и HbA_{1c} (9,94%; $p<0,05$) [60]. В данном исследовании отмечено позитивное снижение уровня вЧСРБ (на 20%; $p<0,05$) и фибриногена (на 10%; $p<0,05$).

У крыс с синдромом ИР, моделируемой потреблением пищи, которая богата легкоусвояемыми углеводами, прием олмесартана медоксомила сопровождался достоверным снижением концентрации триглицеридов – ТГ (исходно потребление такой пищи удваивало содержание ТГ) и неэстерифицированных жирных кислот [61]. По-видимому, данный эффект не связан с гипотензивной активностью препарата. В исследовании у крыс линии Zucker (экспериментальная модель СД), страдающих ожирением, показано, что прием ими олмесартана медоксомила в составе пищи заметно уменьшал концентрацию ТГ и неэстерифицированных жирных кислот в крови, содержание ТГ в печени и их секрецию, прежде всего за счет улучшения чувствительности тканей к инсулину на фоне снижения ИР [62]. Имеются сообщения, что олмесартан медоксомил обладает умеренным модулирующим эффектом в отношении активности рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом клеточного ядра (РАПП-γ). Клинически это проявляется снижением гликемии, инсулинемии и гипертриглицеридемии.

Олмесартан медоксомил: влияние на ССР

W.Simons сравнивал эффективность влияния разных БРА (олмесартан медоксомил, лозартан, валсартан и ирбесартан) на сердечно-сосудистые случаи

через 1, 3 и 5 лет [62]. Автор показал, что при 5-летнем приеме олмесартана медоксомила можно избежать на 100 тыс. леченых пациентов 1330 случаев сердечно-сосудистых событий и 131 сердечно-сосудистой смерти при сравнении с терапией лозартаном, 1451 сердечно-сосудистого события и 160 смертей от сердечно-сосудистых причин при сравнении с терапией валсартаном, 473 сердечно-сосудистых событий и 27 смертей от сердечно-сосудистых причин против терапии ирбесартаном.

Заключение

Олмесартан медоксомил является высокоэффективным АГП с широким спектром позитивного действия. Благоприятные клинические эффекты олмесартана медоксомила сопряжены с заметным восстановлением функциональной активности эндотелия, обратным ремоделированием малых артерий, подавлением оксидативного стресса и сосудистого воспаления, кардиопротективным влиянием, улучшением метаболического профиля и дислипидемии вне зависимости от степени снижения уровня АД. В конечном итоге именно эти процессы лежат в основе антиатеросклеротического действия (замедления развития и уменьшения объема АБ) на терапии олмесартаном медоксомилом, доказанного результатами клинических исследований (OLIVUS, EUTOPIA, VIOS и MORE). Такие позитивные характеристики олмесартана медоксомила при хорошей его переносимости расширяют возможности его применения в клинической практике.

Литература/References

1. 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 Pt1): 1244–63.
2. Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev* 1990; 70: 921–71.
3. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347–504.
4. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ et al. Small artery structure in hypertension. Dual processes of remodeling and growth. *Hypertension* 1993; 21: 391–7.
5. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 921–30.
6. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE et al. Prognostic significance of small artery structure in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2230–5.
7. De Ciuceis C, Porteri E, Rizzoni D et al. Structural alterations of subcutaneous small-resistance arteries may predict major cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20 (8): 46–52.
8. Rizzoni D, Palombo C, Porteri E et al. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodeling in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 625–31.
9. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M et al. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 785–90.
10. Rizzoni D, Porteri E, Guefi D et al. Cellular hypertrophy in subcutaneous small arteries of patients with renovascular hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 931–5.
11. Muiesan ML, Rizzoni D, Salvetti M et al. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1439–44.
12. Li JJ, Chen JL. Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2005; 64 (5): 925–9.

13. 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.
14. 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.
15. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (2): 115–26.
16. Kramer CM, Anderson JD. MRI of atherosclerosis: diagnosis and monitoring therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5 (1): 69–80.
17. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97 (12): 1195–206.
18. Wasserman BA. Clinical carotid atherosclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2002; 12 (3): 403–19.
19. Rizzoni D, Muesan ML, Porteri E et al. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 985–92.
20. Varagic J, Trask AJ, Jessup JA et al. New angiotensins. *J Mol Med* 2008; 86 (6): 663–71.
21. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369 (9568): 1208–19.
22. Weiss D, Sorescu D, Taylor WR. Angiotensin II and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2001; 87 (8A): 25C–32.
23. Ferrario CM, Straun WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98 (1): 121–8.
24. Intengan HD, Thibault G, Li JS, Schiffrin EL. Resistance artery mechanics, structure, and extracellular components in spontaneously hypertensive rats: effects of angiotensin receptor antagonism and converting enzyme inhibition. *Circulation* 1999; 100: 2267–75.
25. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653–9.
26. Schiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *Am J Med* 2002; 113: 409–18.
27. Mathiesen ON, Buus NH, Larsen ML et al. Small artery structure adapts to vasodilatation rather than to blood pressure during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2007; 25: 1027–34.
28. Ferrario CM, Straun WB. Targeting the RAAS for the treatment of atherosclerosis. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2005; 2 (3): 221–9.
29. 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.
30. Brunner HR. Clinical efficacy and tolerability of olmesartan. *Clin Ther* 2004; 26 (Suppl. A): A28–32.
31. 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.
32. 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.
33. Zaman AK, Fujii S, Goto D et al. Salutary effects of attenuation of angiotensin II on coronary perivascular fibrosis associated with insulin resistance and obesity. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37 (2): 525–35.
34. Naya M, Tsukamoto T, Morita K et al. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (12): 1144–9.
35. 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: 335–42.
36. Heagerty AM. Predicting hypertension complications from small artery structure. *J Hypertens* 2007; 25: 939–40.
37. 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.
38. Miyazaki M, Takai S. Anti-atherosclerotic efficacy of Olmesartan. *J Human Hypertens* 2002; 16 (Suppl. 2): S7–S12.
39. Ferrario CM. Use of angiotensin II receptor blockers in animal models of atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2002; 15 (1 pt 2): 9S–13S.
40. 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.
41. Hirobata 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.
42. Fliser D, Buchholz K, Haller H for the European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EU-TOPIA) Investigators. Anti-inflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103–7.
43. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Scholze J 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. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 2007; 1 (2): 97–106.
44. Yao L, Kobori H, Rahman M et al. Olmesartan improves endothelin-induced hypertension and oxidative stress in rats. *Hypertens Res* 2004; 27 (7): 493–500.
45. Fliser D, Wagner KK, Loos A et al. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1135–40.
46. Blake GJ, Rifai N, Buring JE et al. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108: 2993–9.
47. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363–9.
48. 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): 7–13.
49. Koike H, Sada T, Mizuno M. In vitro and in vivo pharmacology of Olmesartan medoxomil, an angiotensin II type AT1 receptor antagonist. *J Hypertens* 2001; 19 (S1): S3–S14.
50. Yoshida J, Yamamoto K, Mano T et al. AT1 Receptor Blocker Added to ACE Inhibitor Provides Benefits at Advanced Stage of Hypertensive Diastolic Heart Failure. *Hypertension* 2004; 43: 686–91.
51. Jia N, Okamoto H, Shimizu T et al. A Newly Developed Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist, CS866, Promotes Regression of Cardiac Hypertrophy by Reducing Integrin $\beta 1$ Expression. *Hypertens Res* 2003; 26: 737–42.
52. Sanada S, Kitakaze M, Node K et al. Differential Subcellular Actions of ACE Inhibitors and AT1 Receptor Antagonists on Cardiac Remodeling Induced by Chronic Inhibition of NO Synthesis in Rats. *Hypertension* 2001; 38: 404–11.
53. Takemoto M, Egashira K, Tomita H et al. Chronic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Type 1 Receptor Blockade: Effects on Cardiovascular Remodeling in Rats Induced by the Long-term Blockade of Nitric Oxide Synthesis. *Hypertension* 1997; 30: 1621–7.
54. Taniyama Y, Morishita R, Nakagami H et al. Potential Contribution of a Novel Antifibrotic Factor, Hepatocyte Growth Factor, to

- Prevention of Myocardial Fibrosis by Angiotensin II Blockade in Cardiomyopathic Hamsters. Circulation 2000; 102: 246–52.*
55. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB. Upregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 after Myocardial Infarction by Blockade of Angiotensin II Receptors. *Hypertension* 2004; 43: 970–6.
 56. Nimata M, Kishimoto C, Yuan Z et al. Beneficial effects of Olmesartan, a novel angiotensin II receptor type 1 antagonist, upon acute autoimmune myocarditis. *Mol Cell Biochem* 2004; 259 (1–2): 217–22.
 57. Furubashi M, Ura N, Takizawa H et al. Blockade of the renin–angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. *J of Hypertension* 2004; 22: 1977–82.
 58. Higashiura K, Ura N, Takada T et al. The effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist on insulin resistance in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 2000; 13 (3): 290–7.
 59. De Vinuesa SG, Goicoechea M, Kanter J et al. Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin II blockade. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S206–12.
 60. Okada K, Hirano T, Ran J, Adachi M. Olmesartan medoxomil, an angiotensin II Receptor blocker ameliorates insulin resistance and decreases triglyceride production in fructosefed rats. *Hypertens Res* 2004; 27 (4): 293–9.
 61. Ran J, Hirano T, Adachi M. Angiotensin II type 1 receptor blocker ameliorates Overproduction and accumulation of triglyceride in the liver of Zucker fatty rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287 (2): E227–32.
 62. Simons WR. Comparative cost effectiveness of angiotensin II receptor blockers in a US managed care setting: Olmesartan medoxomil compared with losartan, valsartan and irbesartan. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (1): 61–74.

Сведения об авторе

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

— * —