

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: место антагонистов рецепторов ангиотензина II

Таратухин Е. О.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Москва, Россия

В статье рассматриваются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца как состояния, имеющие множество точек соприкосновения их патогенеза. В качестве эффективной терапии этих состояний, способствующей также и профилактике развития осложнений, обсуждаются антагонисты рецепторов типа 1 ангиотензина II. Приводятся современные данные об этих средствах, обсуждаются показания к назначению.

Ключевые слова: атеросклероз, гемостаз, тромбоциты, лозартан.

Поступила 22/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 78-80

Arterial hypertension and coronary heart disease: the place of angiotensin II receptor antagonists

Taratukhin E. O.

N. I. Pirogov Russian National Medical University. Moscow, Russia

The paper considers arterial hypertension and coronary heart disease as pathologies which share multiple pathogenetic mechanisms. The role of angiotensin II receptor antagonists (ARA) in the effective treatment of these diseases and in prevention of their complications is discussed.

The modern views on ARA and their indications are presented.

Key words: atherosclerosis, haemostasis, platelets, losartan.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 78-80

Артериальная гипертензия (АГ), как известно, — это не только повышенное артериальное давление (АД). Патогенетические механизмы, которые приводят к ее развитию, вызывают множество других патологических состояний. Такая взаимосвязь отражена и в классификации: III стадия (стд.) АГ предполагает наличие осложнений со стороны органов-мишеней: инфаркт миокарда (ИМ), инсульт (МИ), почечная недостаточность. Известно, что при ведении пациента с АГ необходимо учитывать сопутствующую патологию, особенно связанную с сосудами сердца. Если взглянуть на проблему с другой стороны, оказывается, что фактором риска (ФР) атеросклероза и его осложнений также считают АГ. Важно помнить, что механическая перегрузка давлением артерий, вызывающая рост и осложнение со стороны атеросклеротических бляшек (АБ), — лишь наиболее простой и осязаемый уровень взаимодействия. Существуют другие пути, создавая континуум АГ и ишемических заболеваний, в первую очередь, с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Связь атеросклероза, в частности, коронарных артерий (КА) с АГ, существует по целому ряду механизмов патогенеза. Повышенный тонус резистивных сосудов, характерный для АГ, приводит к ишемии стенки крупных сосудов эластического типа, что способствует развитию и осложнению со стороны АБ. При ИБС это ведет к усугублению ишемии миокарда, вызывая приступы стенокардии, усугубляя ремоделирование миокарда и его диастолическую дисфункцию. Повышенные уровни катехоламинов при АГ способствуют активации тромбоцитов, что приводит к дестабилизации АБ и атеротромбозу. Повышенный уровень ангиотензина II (АТ II) вызывает мощный вазоспазм, но это не единственный его механизм неблагоприятного действия. В недавно опубликованном

исследовании [1] показано, что повышенный уровень АТ II через стимуляцию своего рецептора типа 1 (АТ₁) способствует ускоренной дифференцировке Т-хелперов типа 17. Доказана роль этого типа клеток в патогенезе ИБС. АТ II воздействует на дендритные клетки, активируя секрецию ими фактора лимфопозеза. В дальнейшем Т-лимфоциты играют роль в прогрессировании и осложнении атеросклероза [1].

При эссенциальной АГ обнаружена взаимосвязь между геном миелопероксидазы и атеросклерозом сонных артерий (СА). Сообщают о 214 пациентах, генетический материал которых был исследован методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Показано, что частота выявления атеросклероза в СА прямо пропорциональна как определенному (типа GC) полиморфизму миелопероксидазы, так и вообще связана с наличием АГ [2].

Нельзя не обратить внимания на такое состояние, как метаболический синдром (МС). Он включает в себя и АГ, и дислипидемию (ДЛП), которые приводят к быстрому прогрессированию атеросклероза, ИБС, цереброваскулярной болезни (ЦВБ). В патогенетической цепи МС важная роль отводится АТ II. Это вещество вызывает дисфункцию эндотелия (ЭД), которая выражается в недостатке оксида азота (NO) — фактора релаксации сосудов, и в увеличении концентрации эндотелина. Такие изменения закономерно ведут к осложнению атеросклероза. Авторы отмечают положительную роль антагонистов рецепторов АТ II (АРА), которые улучшают работу эндотелиоцитов и функционирование барорефлекторных путей [3]. Другим аспектом работы АРА считают их влияние на систему свертывания крови. Показано, что эти препараты снижают уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1) в плазме [4]. Данное

©Таратухин Е. О., 2012

e-mail: cardio03@list.ru

[Таратухин Е. О. — ассистент кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета].

вещество блокирует работу тканевого и урокиназного активаторов плазминогена, приводя к неэффективности нативного фибринолиза. В случае изъязвления или разрыва АБ и формирования тромба его рост становится неконтролируемым. Терапевтический фибринолиз при высокой концентрации PAI-1 значительно менее эффективен. Это подчеркивается в других работах [8], которые отмечают положительное влияние АРА на фибринолиз, связанное с уменьшением количества PAI-1. Существуют данные о благоприятном влиянии АРА на гемостаз у пациентов с АГ и МС. По данным исследования [7] было продемонстрировано, что терапия этими препаратами уменьшала степень перекисного окисления липидов (ПОЛ) и функционирование тромбоцитов.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) ответственна не только за прогрессирование сердечной недостаточности (СН) и АГ, но связана и с развитием ДЛП, нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), МС. Обосновывая важность терапии пациентов с МС препаратами, блокирующими РААС, локальную дисфункцию РААС связывают с нарушением местного клеточного гомеостаза, активацией апоптоза, местным воспалением. С другой стороны, ДЛП и гиперинсулинемия (ГИ), как показано, присутствуют у больных, наряду с высоким уровнем АТ II. Такое пересечение патогенетических путей, в конечном итоге, приводит к замыканию порочных кругов: МС, атеросклероз, ИБС и АГ прогрессируют, опираясь на одни и те же механизмы развития. Разомкнуть их возможно, назначив АРА [5]. Среди эффектов этих препаратов (сартанов) отмечается их влияние на моноциты, которое, очевидно, может способствовать стабилизации АБ. Сообщают, что АРА у пациентов с МС активируют пероксисомный рецептор PPAR-гамма, что в итоге может снижать воспалительную активность в ядре АБ [6].

Возможность модулирования активности моноцитов лозартаном (Блоктран®, ФАРМСТАНДАРТ, Россия) отмечена в исследовании [19]. Изучая белок бигликан, синтезируемый этими клетками у больных АГ, сделан вывод, что АТ II способствует его синтезу, тогда как лозартан — тормозит, что позволяет предположить еще один путь положительного эффекта АРА на течение атеросклероза [19].

Таким образом, при сочетании АГ и атеросклероза (в т.ч. при МС) активация РААС играет важную, если не ключевую роль. АТ II различными путями, многие из которых до сих пор мало изучены, способствует прогрессированию роста АБ, и осложнениям, связанным с АБ, а также развитию протромботического состояния. В этом случае ИБС будет иметь гораздо более неблагоприятное течение.

Терапия АРА целесообразна не только как антигипертензивная (АГТ). Этот класс препаратов продолжает открывать новые грани своей эффективности. И, безусловно, представление о том, что сартаны назначаются только тем больным, у кого есть кашель при приеме ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), уже давно должно уйти в прошлое. Но, к сожалению, еще не так. Не сформировалось еще понимание того, что все сартаны различны, и назначать их необходимо, исходя из особенностей действия, которые демонстрируются в клинических исследованиях этих препаратов.

Первым в классе АРА был лозартан. Его безопасность многократно подтверждена, а эффективность проверена, но у этого препарата, как и всего класса,

продолжают открывать новые свойства. Обнаружено, что его действие на тромбоциты сходно с таковым у антагонистов рецепторов тромбоксана А₂. В отличие от аспирина и других средств, действующих подобным образом, лозартан не вызывает кровоточивости [9]. Известно также, что метаболит лозартана EXP3179 демонстрирует антитромбоцитарные свойства и его рассматривают как перспективное лекарственное средство [10]. Важно отметить, что обнаружен и другой антитромботический механизм действия лозартана — он ухудшает адгезию тромбоцитов к коллагену, блокируя GPRVI-рецепторный путь, что выражается в замедлении коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов [11].

Обнаружено положительное влияние лозартана на обмен липидов. В эксперименте было показано, что антиатерогенные свойства лозартана сопоставимы и даже превосходят таковые у симвастатина. Ранее [12, 13] было продемонстрировано, что комбинированная терапия симвастатином и лозартаном обладает более выраженным положительным эффектом на тонус сосудов, концентрацию воспалительных цитокинов и липидный профиль у пациентов с АГ и ДЛП, чем монотерапия симвастатином [13]. Результаты новой работы продемонстрировали уменьшение активности матриксной металлопротеазы (ММП) 9 и маркера прогрессирования атеросклероза HSP27 при применении комбинации лозартана и симвастатина, а кроме того, было показано предотвращение развития апоптоза гладкомышечных клеток (ГМК) АБ, уменьшение инфильтрации ее лейкоцитами. Все эти данные, безусловно, еще предстоит подтвердить клинически [12]. Существуют экспериментальные данные о сопоставимом между лозартаном и аторвастатином эффекте по нормализации липидного профиля при ожирении (Ож) и сахарном диабете 2 типа (СД-2) [14].

Отмечен положительный эффект лозартана на образование С-реактивного белка (СРБ), свободных радикалов кислорода и других веществ макрофагами АБ. АТ II — вещество, прямо стимулирующее активность макрофагов, а значит, способствующее неблагоприятному течению атеросклероза. Применение лозартана может иметь положительный эффект для стабилизации АБ [17].

Сообщается о возможном применении АРА в онкологии Akhavan MM, et al. (2011) [15]. Установлено, что АТ II через рецепторы типа 1 стимулирует синтез ММП типов 2 и 13, а также сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в ткани меланомы. Применение лозартана в культуре клеток приводило к торможению образования этих веществ, что может являться перспективным для противоопухолевой терапии [15]. Ингибирование синтеза ММП и VEGF может замедлить рост и осложнение со стороны АБ. Антипролиферативные свойства лозартана были продемонстрированы и в экспериментальном исследовании при применении препарата на культуре клеток рака эндометрия [16].

АТ II катаболизируется АПФ 2 типа в АГ-(1-7). Это служит фактором торможения активности РААС. Согласно экспериментальным данным установлено, что дефект гена АПФ типа 2, а значит его неэффективность, приводил к прогрессированию атеросклероза в связи с резким повышением концентрации АТ II [18]. Очевидно, что такой эффект может быть хотя бы отчасти нивелирован АРА.

Современные экспериментальные данные открывают широкие перспективы применения АРА в терапии

пациентов с сочетанной патологией. Среди всех прочих эффектов сартанов антигипертензивный эффект этого класса препаратов является наиболее очевидным, но не единственным. Для сартанов, в частности, лозартана описаны и плейотропные эффекты: стабилизация АБ, антитромботический, антиангиогенный, антипролиферативный, а также способность регулирования активности макрофагов, моноцитов и др. Показаниями для

применения лозартана являются АГ, СН и диабетическая нефропатия с целью нефропротекции. Имеющиеся сегодня данные существенно расширяют спектр клинического применения сартанов. Доказаны их эффективность, безопасность и метаболическая нейтральность, что позволяет применять эти антигипертензивные препараты максимально широко — как при чистой АГ, так и при сочетанной патологии.

Литература

1. Zhao H, Li M, Wang L, et al. Angiotensin II induces TSLP via an AT1 receptor, promoting Th17 differentiation. *Cell Physiol Biochem* 2012; 30(6): 1383-97.
2. Fang J, Ma L, Zhang S, et al. Association of myeloperoxidase gene variation with carotid atherosclerosis in patients with arterial hypertension. *Mol Med Report* 2012; Oct,23: 267.
3. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, et al. Angiotensin II receptor blockers improve endothelial dysfunction associated with sympathetic hyperactivity in metabolic syndrome. *J Hypertens* 2012; 30(8): 1646-55.
4. Miyata M, Ikeda Y, Nakamura S, et al. Effects of valsartan on fibrinolysis in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Circ J* 2012; 76(4): 843-51.
5. Putnam K, Shoemaker R, Yannikouris F, et al. The renin-angiotensin system: a target and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302(6): 1219-30.
6. Baehr IN, Tretter P, Krueger J, et al. High-dose treatment with telmisartan induces monocytic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in patients with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2011; 58: 725-32.
7. Simonenko VB, Medvedev IN, Tolmachev VV. Dynamics of primary hemostasis activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome treated with candesartan. *Klin Med* 2011; 89: 35-8.
8. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Role of angiotensin II in plasma PAI-1 changes induced by imidapril or candesartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2011; 34: 1321-6.
9. Murad JP, Espinosa EV, Ting HJ, et al. Characterization of the in vivo antiplatelet activity of the antihypertensive agent losartan. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012; 17(3): 308-14.
10. Rossi GP. Losartan metabolite EXP3179. *Hypertension* 2009; 54: 710-2.
11. Ono K, Ueda H, Yoshizawa Y, Akazawa D, et al. Structural basis for platelet antiaggregation by angiotensin II type 1 receptor antagonist losartan via glycoprotein VI. *J Med Chem* 2010; 53(5): 2087-93.
12. Lee B-S, Choi JY, Kim JY, et al. Simvastatin and losartan differentially and synergistically inhibit atherosclerosis in apolipoprotein E-/- mice. *Korean Circ J* 2012; 42(8): 543-50.
13. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation* 2004; 110: 3687-92.
14. Mourad AA, Heeba GH, Taye A, et al. Comparative study between atorvastatin and losartan on high fat diet-induced type 2 diabetes mellitus in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; May,21.
15. Akhavan MM, Karimi M, Ghodrati M, et al. AT1 receptors activation enhances the expression of MMP-2, MMP-13 and VEGF but not MMP-9 in B16F10 melanoma cells. *Pak J Biol Sci* 2011; 14(17): 821-30.
16. Choi CH, Park YA, Choi JJ, et al. Angiotensin II type 1 receptor and miR-155 endometrial cancers: synergistic antiproliferative effects of anti-miR-155 and losartan on endometrial cancer cells. *Gynecol Oncol* 2012; 126(1): 124-31.
17. Li M, Liu J, Han C, et al. Angiotensin II induces the expression of c-reactive protein via MAPK-dependent signal pathway in U937 macrophages. *Cell Physiol Biochem* 2011; 27(1): 63-70.
18. Thatcher SE, Zhang X, Howatt DA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 deficiency in whole body or bone marrow-derived cells increases atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor -/- mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(4): 758-65.
19. Sardo MA, Mandraffino G, Riggio S, et al. Effects of the angiotensin II receptor blocker losartan on the monocyte expression of biglycan in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37(9): 933-8.