

Обратное развитие сосудистой гипертрофии под действием блокады рецепторов ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией*

Смит Р.Д. и соавт.

Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors*

R.D. Smith^a, H. Yokoyama^a, D.B. Averill^a, E.L. Schiffrin^b, C.M. Ferrario^a

^aHypertension and Vascular Disease Center, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, USA

^bDepartment of Medicine, Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Цель. Определить, способна ли терапия блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) вызвать обратное развитие гипертрофии стенок сосудов, независимо от степени снижения артериального давления (АД).

Материал и методы. В исследовании пациенты с артериальной гипертензией (АГ) I ст. и без сопутствующего сахарного диабета — 61 % мужчин; возраст 38-67 лет, после 4-недельного периода отмыывания, рандомизировались в группы (гр.) олмесартана медоксомила (20-40 мг/сут.) либо атенолола (50-100 мг/сут.). Дополнительная антигипертензивная терапия (АГТ) включала гидрохлортиазид, амлодипин либо гидралазин. Целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. Исходно и через 1 год от начала терапии оценивали процесс ремоделирования сосудов, путем миографического исследования подкожных резистивных артерий глутеальной области. Биоптаты были получены у 22 больных из гр. атенолола, 27 пациентов из гр. олмесартана медоксомила и 11 здоровых лиц из гр. контроля (ГК).

Результаты. Степень снижения АД, по сравнению с исходным уровнем, была сопоставимой на фоне приема олмесартана медоксомила — со $149 \pm 11/92 \pm 8$ до $120 \pm 9/77 \pm 6$ мм рт.ст. ($p < 0,05$); и атенолола — со $147 \pm 10/90 \pm 6$ до $125 \pm 12/78 \pm 7$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Через 40 нед. терапии величина p для сравнения двух гр. составляла 0,08. Через 1 год лечения отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда достоверно снизилось в гр. олмесартана медоксомила с 14,9 % до 11,1 % ($p < 0,01$), в то время как на фоне приема атенолола этот показатель существенно не изменился — 16,0 % и 15,5 % (нд). В ГК величина отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда составляла 11,0 %.

Заключение. У больных с эссенциальной АГ прием БРА сопровождался обратным развитием гипертрофии стенок резистивных сосудов, с достижением показателей, сходных с таковыми у здоровых, нормотензивных лиц. Этот положительный эффект не зависел от степени снижения уровня АД.

Ключевые слова: ангиотензин II, атенолол, артериальное давление, артериальная гипертензия, олмесартан.

Aim. May blockade of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) with an angiotensin receptor blocker reverse vascular pathology independent of blood pressure (BP) lowering.

Material and methods. Stage I hypertensive, nondiabetic patients (61% male; age 38 to 67 years) were randomized after a 4-week washout period to olmesartan medoxomil 20 to 40 mg or atenolol 50 to 100 mg plus additional agents (hydrochlorothiazide, amlodipine, or hydralazine) as needed for a goal BP <140/90 mm Hg. At baseline and after 1 year of treatment, subcutaneous gluteal resistance arteries were examined on a pressurized myograph to evaluate remodeling. Biopsies were available from 22 atenolol recipients, 27 olmesartan medoxomil recipients, and 11 normal volunteer controls.

Results. BP was reduced to a comparable degree by olmesartan medoxomil (from $149 \pm 11/92 \pm 8$ mm Hg to $120 \pm 9/77 \pm 6$ mm Hg; $p < 0,05$ [mean $\pm$ standard deviation]) and atenolol (from $147 \pm 10/90 \pm 6$ mm Hg to $125 \pm 12/78 \pm 7$ mm Hg; $p < 0,05$ [mean $\pm$ standard deviation]) from baseline for each arm ($p = 0,08$ for the 40-week treatment mean between arms). After one year's treatment, the wall-to-lumen ratio in arteries from patients treated with olmesartan medoxomil was significantly reduced (from 14,9% to 11,1%; $p < 0,01$), whereas no significant change was observed in arteries from atenolol-treated patients (from 16,0% to 15,5%; $p = \text{NS}$); the wall-

*Адаптированный перевод из журнала Journal of the American Society of Hypertension 2(3) (2008) 165-72.

to-lumen ratio in controls was 11,0%.

Conclusion. Blockade of AT1 receptors showed a superior corrective effect on the altered structure of resistance arteries in essential hypertension that was independent of the magnitude of BP reduction, and resulted in values similar to those in normotensive controls.

Key words: Angiotensin II, atenolol, blood pressure, arterial hypertension, olmesartan.

Известно, что длительно существующая неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) приводит к поражению органов-мишеней (ПОМ) — головного мозга, глаз, сердца и почек. До настоящего времени, усилия по предотвращению ПОМ были преимущественно направлены на контроль артериального давления (АД), как основного сурrogатного маркера структурных изменений в органах и сосудах [1]. В то же время, не следует забывать о том, что ПОМ при АГ могут предшествовать структурные и функциональные сосудистые нарушения — основной признак первичной АГ [2,3]. На развитие ранних изменений со стороны резистивных артерий малого калибра влияют генетические и гормональные факторы, а также факторы внешней среды. Таким образом, одним из условий эффективной профилактики ПОМ может быть предотвращение либо регрессия (обратное развитие) сосудистого ремоделирования и дисфункции микрососудов.

Доказана связь ангиотензина II (АТII) с сосудистой дисфункцией и ПОМ, в т.ч. с гипертрофией миокарда и почечной патологией [4-7]. Антигипертензивные препараты (АГП), подавляющие действие ренин-ангиотензиновой системы (РАС), такие как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), обладают существенно более выраженным ренопротективным [5,8] и кардиопротективным [9,10] эффектами, чем другие АГП. Результаты экспериментальных исследований на животных, а также клинических испытаний подтверждают, что нацеленная на подавление РАС патогенетическая терапия, начатая на ранней стадии сосудистых изменений, способна предотвращать либо приводить к регрессии ремоделирования сосудов [3,4,6,7,11-15]. Одновременно препараты, обладающие минимальным влиянием на РАС, такие как β -адреноблокаторы (β -АБ), не оказывают существенного положительного эффекта на сосудистое ремоделирование [6,13,16].

Целью настоящего исследования было уточнить, обладает ли БРА олмесартан медоксомил большей и не зависящей от степени (ст.) снижения АД эффективностью в отношении обратного развития сосудистого ремоделирования при эссенциальной АГ по сравнению с β -АБ атенололом.

Материал и методы

Продолжительность рандомизированного, контролируемого, открытого исследования — 1 год.

В исследование включены пациенты в возрасте 30-70 лет, с АГ I ст., в соответствии с критериями Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC-7 (VII доклада Объединенного Национального Комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления) [1]. Критериями исключения служили следующие признаки: в положении сидя уровень диастолического АД (ДАД) <90 мм рт.ст. или >109 мм рт.ст., либо уровень систолического АД (САД) <140 мм рт.ст. или >179 мм рт.ст.; симптоматическая АГ; сахарный диабет (СД) — уровень глюкозы натощак ≥ 126 мг/дл; инфаркт миокарда (ИМ), транзиторная ишемическая атака (ТИА) либо мозговой инсульт (МИ) в предшествующие 3 мес.; застойная сердечная недостаточность (ЗСН), фракция выброса (ФВ) <50 % либо иная выраженная сердечно-сосудистая патология; аутоиммунные заболевания в фазе обострения; индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²; онкологическая патология; азотемия (уровень креатинина (Кр.) сыворотки $>265,2$ мкмоль/л (3,0 мг/дл)); уровень калия сыворотки $<3,3$ мг/дл; выраженные гематологические либо гепатологические нарушения; злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами; повышенная чувствительность к любому из назначаемых в исследовании препаратов; прием БРА в предшествующие рандомизации 3 мес.

После 4-недельного периода отмыывания, с прекращением приема ранее назначенных АГП, пациенты рандомизировались в группы (гр.) олмесартана медоксомила (20 мг/сут.) либо атенолола (50 мг/сут.). Через 2 нед. дозы препаратов титровались до 40 мг/сут. и 100 мг/сут., соответственно. Если через 2 нед. приема этих увеличенных доз не удавалось добиться достижения целевого АД $<140/90$ мм рт.ст., назначалась дополнительная антигипертензивная терапия (АГТ) — гидрохлортиазид 12,5-25 мг/сут., амлодипин 5-10 мг/сут. либо гидралазин 50-100 мг 2 раза в сут. Режим терапии, получаемой на 16 нед., сохранялся до 52 нед. (фаза терапии поддерживающими дозами). Если целевое давление ($<140/90$ мм рт.ст.) не достигалось к 12 нед., выполняли дополнительное обследование, с целью оценки приверженности пациентов медикаментозной терапии и немедикаментозным методам изменения образа жизни.

Протокол исследования был одобрен Этическим Комитетом Школы Медицины Университета Wake Forest. После подробного разъяснения ведущим исследователем всех предстоящих процедур, а также непосредственно перед выполнением каждой процедуры, у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Основные конечные точки

Основными конечными точками в этом исследовании служили структурные изменения резистивных артерий, оцениваемые по динамике отношения толщины сосудистой стенки (wall, W) к диаметру просвета сосуда (lumen, L). Внешний диаметр (external diameter, ED)

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов с АГ из гр. олмесартана медоксомила либо атенолола и здоровых лиц из ГК, у которых была выполнена биопсия

	Олмесартан	Атенолол	ГК
Число, n	27	22	11
Возраст, лет	53±8	53±8	33±3
Пол, % мужчин	63	56	18
Этническая принадлежность, % лиц европеоидной расы	74	83	82
Длительность АГ, лет	11±9	9±8	0
САД, мм рт.ст.	149±11	147±10	111±9
ДАД, мм рт.ст.	93±7	90±6	71±8
ПАД, мм рт.ст.	56±10,8	57±8,7	42±6,2
СрАД, мм рт.ст.	112±7,3	109±5,9	90±8,7
ЧСС, уд/мин	73±8	76±9	72±2
ИМТ, кг/м ²	29±4	29±4	24±3

Примечание: значения представлены в виде “средняя величина ± стандартное отклонение”, если не указано иное.

и диаметр просвета сосуда (luminal diameter, LD) у больных АГ и здоровых лиц из гр. контроля (ГК) измерялись непосредственно, с помощью миографа, по методу, ранее описанному Schiffrin, et al [6,13,16,18-20].

Исследование сосудов

Взятие подкожных глутеальных биоптатов выполнялось под местной анестезией 2 % раствором лидокаина, однократно у здоровых лиц из ГК и за 1 нед. до начала терапии, а также через 1 год лечения у пациентов с АГ (больных, соответствовавших критериям включения и подвергшихся рандомизации). Каждый биоптат содержал образец подкожной глутеальной жировой ткани объемом 1 см³. В ходе диссекционной микроскопии низкого разрешения выделялись артериоларные сосуды (LD 105-485 мкм). Артериолы изолировались в холодном (4 °С) физиологическом растворе с добавлением KCl (4,8 ммоль/л), CaCl₂ (2,0 ммоль/л), KН₂РO₄ (1,2 ммоль/л), MgSO₄ (1,2 ммоль/л), декстрозы (11 ммоль/л), NaCl (118 ммоль/л) и NaHCO₃ (25 ммоль/л). Затем изолированные сегменты артериол, длиной 2-3 мм, помещались в камеру ангиографа (Living System Instrumentation, Burlington, VT). После установки канюль в каждом конце артериоларного сегмента выполнялась его перфузия, с давлением внутри просвета сосуда 60 мм рт. ст. Отбирались лишь неповрежденные сегменты, способные поддерживать стабильное давление внутри просвета сосуда. Камера ангиографа промывалась теплым (37±0,5 °С) буфером (21 % O₂; 5 % CO₂; 74 % N₂; рН 7,4), со скоростью 38 мл/мин, и помещалась в поле зрения микроскопа, оснащенного видеокамерой. Изображение одновременно проецировалось на монитор компьютера и телевизионный экран. Измерения ED и LD выполнялись с помощью программного обеспечения SoftEdge (Ion Optimax Corp, Milton, MA). После 30-минутного периода уравнивания, измерялись показатели ED и LD, с расчетом толщины сосудистой стенки (wall width, WW) как отношения (ED — LD)/2. Отношение W/L выражалось в виде (WW/LD) × 100; площадь поперечного сечения меди (media cross-sectional area, MCSA) рассчитывалась по формуле (π/4) × (ED² — LD²).

Исследование эластичности артерий

Изменения центрального аортального АД, как следствие снижения эластичности артерий при АГ, подробно описаны в литературе [21, 22]. Индекс аугментации, (ИА)

— давление аугментации / пульсовое давление, а также центральное аортальное АД определялись с помощью анализатора пульсовой волны SphygmoCor PX (AtCor Medical; West Ryde, Сидней, Австралия).

Статистический анализ

Показатели, отражающие характеристики биоптатов, представлены в виде “средняя величина ± 1 стандартная ошибка средней величины”. Все остальные данные представлены в виде “средняя величина ± 1 стандартное отклонение”. Сравнения между гр. терапии выполнялись с помощью дисперсионного анализа. Для множественных сравнений использовали непарный *t*-критерий Стьюдента, с соответствующей коррекцией уровня статистической значимости. Динамика показателей САД и ДАД, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС) оценивалась с помощью двухфакторного дисперсионного анализа. Различия считались статистически достоверными при значениях *p* < 0,05.

Результаты

После 4-недельного периода отмывания была выполнена рандомизация в отношении приема олмесартана либо атенолола. В частности, были скринированы 500 больных АГ, из которых 150 включены в исследование после получения письменного информированного согласия. Рандомизация была выполнена у 100 пациентов. Исходные характеристики этих 100 больных, в т.ч. результаты лабораторных, неинвазивных инструментальных и гормональных исследований, были опубликованы ранее [23]. 55 больных АГ и 11 здоровых лиц из ГК дали согласие на выполнение глутеальной биопсии (биопсия была выполнена у первых 55 пациентов, согласившихся на проведение этой процедуры). В этой статье представлены результаты, полученные у 55 больных АГ и здоровых добровольцев, которым была выполнена биопсия. Повторная биопсия была проведена у 49 пациентов — 27 и 22 из гр. олмесартана и атенолола, соответственно. У всех здоровых добровольцев (n=11) первая биопсия была выполнена успешно, и повторной процедуры не потребовалось.

Таблица 2

Динамика показателей, отражающих структуру стенки резистивных артерий, у пациентов с АГ и здоровых лиц из ГК

Показатель	Олмесартан		Атенолол		ГК
	Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год	
Внешний диаметр, мкм (ED)	339±19	271±14*	304±19	287±22	290±19
Диаметр просвета сосуда, мкм (LD)	264±17	223±13	233±16	221±18	238±15
Толщина сосудистой стенки, мкм (WW)	37,6±2,1†	24,0±1,2*	35,5±1,8†	33,0±2,3‡	26,1±2,0
W/L, % (WW/LD)	14,9±0,8†	11,1±0,5*	16,0±0,8†	15,5±0,6‡	11,0±0,6
MCSA, мкм²	37728±4087†	19527±1999*	31551±3808	29126±4233	22493±3124

Примечание: значения представлены в виде “средняя величина ± стандартная ошибка”.
* $p<0,01$ по сравнению с исходным уровнем; † $p<0,05$ по сравнению со здоровыми лицами из ГК; ‡ $p<0,001$ по сравнению с терапией олмесартаном в течение 1 года.

Демографические характеристики 49 больных АГ и 11 здоровых лиц из ГК, у которых была проведена биопсия, представлены в таблице 1. У здоровых добровольцев уровни АД и массы тела (МТ) были нормальными; клинические признаки каких-либо сопутствующих заболеваний отсутствовали. Возраст здоровых добровольцев — 23–53 лет: 9 человек в возрасте 23–36 лет, 2 — в возрасте 41 года и 53 лет. Возраст пациентов с АГ — 38–67 лет: 2 пациента в возрасте 30–39 лет, 6 — 40–49 лет, 22 — 50–59 лет и 19 — 60–69 лет.

Между гр. лечения не было значимых различий по характеру ранее принимаемой АГТ. Предшествующая АГТ включала: отсутствие приема каких-либо препаратов (18 %) — 5 человек в гр. олмесартана / 4 — в гр. атенолола; диуретик (14 %, 3/4); антагонист кальция (АК) — 22 %, 7/4; β-АБ — 12 %, 4/2 и ИАПФ либо БРА — 43 %, 11/10. Согласно

протоколу исследования, прием БРА в предшествующие рандомизации 3 мес. являлся критерием исключения. Между больными, рандомизированными в гр. олмесартана и атенолола, не было статистически достоверных различий в отношении демографических характеристик, уровня АД, длительности АГ и основных биохимических параметров. У всех пациентов в обеих гр. терапии отсутствовали анамнестические данные либо клинические проявления МИ, ЗСН или ИМ.

Обе гр. терапии достоверно не различались по исходным уровням САД, ДАД, пульсового (ПАД) и среднего АД (срАД). Снижение САД и ДАД наблюдалось уже в первые 12 нед. лечения и достигало статистической значимости ($p<0,05$) по сравнению с исходными уровнями, как в гр. олмесартана, так и в гр. атенолола (рисунок 1). За время периода титрования доз АД снизилось

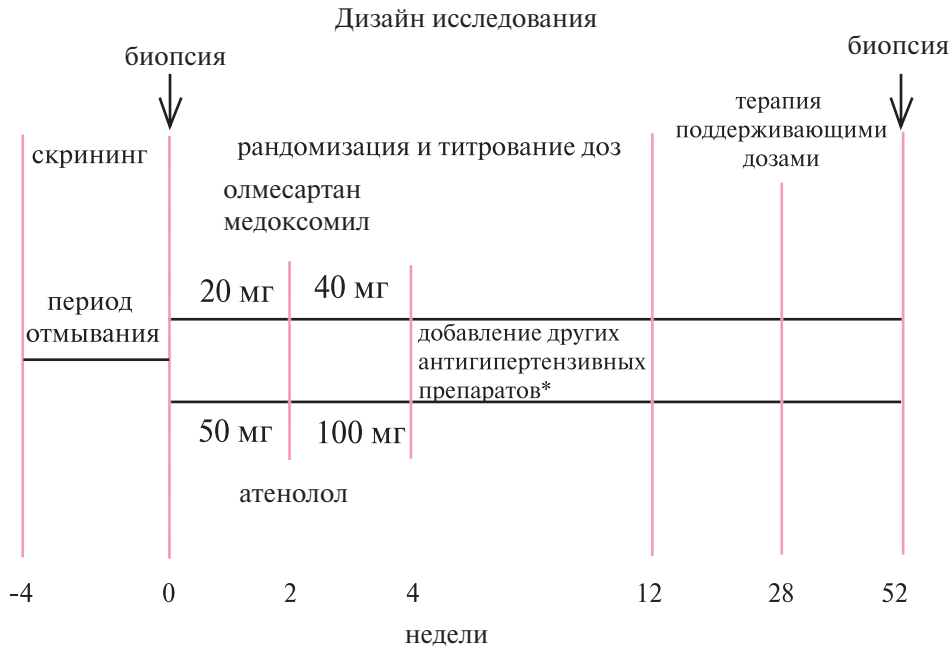
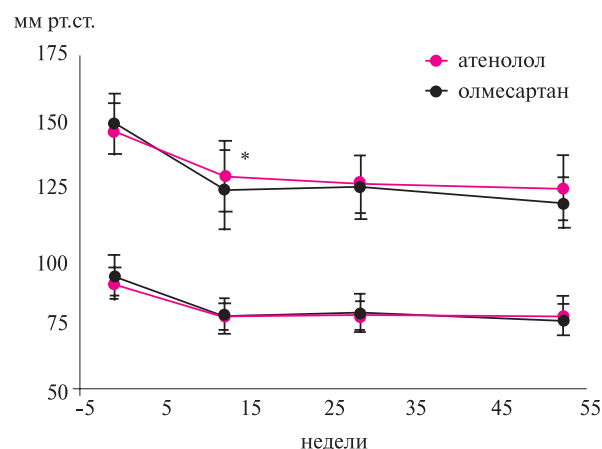


Рис. 1 Дизайн исследования.

*гидрохлортиазид, амлодипин, гидралазин



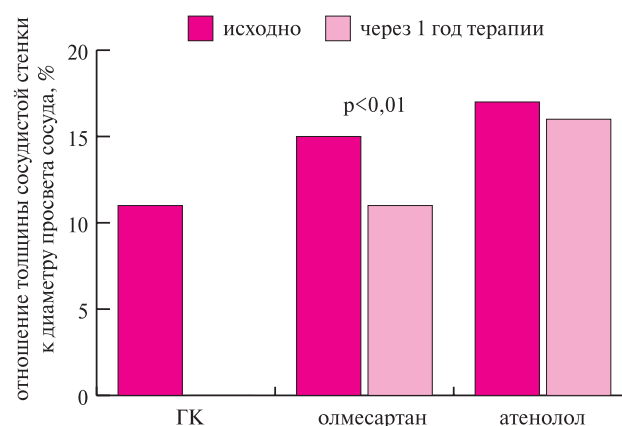
Примечание: * $p < 0,05$ для сравнения уровней САД в гр. оломесартана и ателолола на 12 нед. терапии.

Рис. 2 Уровни САД и ДАД (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение) на фоне 52 нед. терапии оломесартаном и ателололом.

со $149 \pm 11/93 \pm 7$ до $125 \pm 15/78 \pm 5$ мм рт.ст. у больных, принимавших оломесартан, и со $147 \pm 10/90 \pm 6$ до $130 \pm 13/78 \pm 6$ мм рт.ст. в гр. принимавших ателолол (для обеих гр. $p < 0,05$). Среднее снижение САД на 12, 28 и 52 нед. было сопоставимым для обеих гр., как и средний уровень САД во время 40 нед. терапии поддерживающими дозами — 124 ± 3 мм рт.ст. для оломесартана и 127 ± 2 мм рт.ст. для ателолола ($p = 0,08$). Средние уровни ДАД у принимавших оломесартан и ателолол пациентов также были сходными: 78 ± 1 и 78 ± 1 мм рт.ст., соответственно ($p = 0,35$). Ателолол достоверно снижал ЧСС по сравнению с исходным уровнем с 76 ± 9 до 59 ± 9 уд/мин по окончании исследования, а также по сравнению с оломесартаном (в гр. оломесартана ЧСС исходно и по окончании исследования составляла 73 ± 8 и 77 ± 9 уд/мин, соответственно) (для обоих сравнений величина $p < 0,05$).

Для достижения целевого уровня АД большинству пациентов потребовалось назначение дополнительных АГП. В гр. оломесартана гидрохлортиазид (12,5–25 мг/сут.) и амлодипин (5–10 мг/сут.) были назначены 59 % и 11 % больных, соответственно. В гр. ателолола эти препараты были назначены 73 % и 25 % пациентов, соответственно. Средние дозы гидрохлортиазида и амлодипина составляли 16,1 мг/сут. и 6,7 мг/сут. в гр. оломесартана и 16,1 мг/сут. и 7,5 мг/сут. в гр. ателолола. Среднее число дополнительно назначенных АГП достигало 1,7 и 2,0 в гр. оломесартана и ателолола, соответственно. Между гр. терапии отсутствовали достоверные различия в отношении приема дополнительных АГП.

Неинвазивная гемодинамическая оценка ИА, как суррогатного маркера растяжимости сосудов [22], выполнялась исходно и по окончании исследования. Исходные значения ИА составляли 32 ± 11



Примечание: $p < 0,01$ — $p < 0,01$.

Рис. 3 Динамика отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение) у здоровых лиц из ГК и пациентов с АГ I ст., исходно и через 1 год терапии оломесартаном либо ателололом.

в гр. оломесартана и 31 ± 10 в гр. ателолола. По окончании исследования показатели ИА снизились до 24 ± 12 в гр. оломесартана ($p < 0,05$) и не изменились в гр. ателолола (32 ± 11). Уровень центрального аортального давления достоверно снизился ($p < 0,01$) как в гр. оломесартана со 131 ± 5 до 111 ± 12 мм рт.ст., так и в гр. ателолола со 133 ± 14 до 116 ± 14 мм рт.ст., без достоверных различий между гр. ($p > 0,05$).

У здоровых лиц из ГК резистивные артерии имели достоверно меньшие значения WW, MCSA и отношения W/L, по сравнению с сосудами больных АГ до начала терапии (таблица 2). В гр. оломесартана и ателолола показатели, отражающие структуру стенок артериол, были сходными до начала медикаментозного лечения. Через 1 год терапии оломесартаном медоксомилом величины ED, WW, W/L и MCSA достоверно снизились ($p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем. На фоне приема ателолола эти параметры существенно не изменились (таблица 2). Среднее значение отношения W/L в гр. оломесартана составляло 11,1 % через 1 год терапии, что не отличалось от соответствующего показателя у здоровых лиц из ГК (11,0 %) (рисунок 2).

Предшествующее назначение препаратов, подавляющих РАС, не влияло на динамику показателей сосудистого ремоделирования. В частности, у 10 больных из гр. оломесартана, ранее получавших ИАПФ или БРА, отношение W/L снизилось с $14,9 \pm 4,3$ % до $11,7 \pm 1,9$ % ($p < 0,02$). В гр. ателолола у 9 таких пациентов отношение W/L практически не изменилось — $16,4 \pm 3,3$ % и $16,2 \pm 2,5$ %. Сходная динамика отношения W/L наблюдалась у пациентов, ранее не принимавших ИАПФ или БРА: в гр. оломесартана ($n = 16$) этот показатель снизился с $15,2 \pm 3,7$ % до $10,9 \pm 2,9$ % ($p < 0,001$), а в гр. ателолола ($n = 13$) он не изменился — $15,7 \pm 4,2$ % и $15,0 \pm 3,0$ %.

Обсуждение

В этом исследовании была продемонстрирована нормализация структуры резистивных сосудов на фоне продолжавшейся 1 год терапии БРА у пациентов с АГ I ст. Можно предположить, что структурные и функциональные изменения резистивных сосудов являются следствием выраженного нарушения активности РАС уже на ранних стадиях АГ. В настоящем исследовании контроль АД, с достижением нормального уровня, был получен как в гр. БРА, так и в гр. β -АБ. Следовательно, уменьшение отношения W/L, наблюдаемое на фоне терапии олмесартаном, не зависело от степени снижения АД. Важность нормализации АД, с достижением уровней, близких к 120/80 мм рт.ст., была подчеркнута в недавно опубликованном редакторском обзоре [24], а также продемонстрирована в новом клиническом испытании [25]. Следует отметить, что снижение САД в обеих гр. исследования было более выраженным, чем в большинстве других клинических испытаний у пациентов с АГ [26].

Исходные средние и медианные значения САД, ДАД, ПАД и сРАД были сопоставимыми в гр. олмесартана медоксомила и ателолола. В обеих гр. терапии отмечалось сходное снижение уровней ДАД, а также общая нормализация давления, согласно критериям JNC-7. Несмотря на несколько более выраженное снижение САД к окончанию периода титрования дозы (12 нед.) в гр. олмесартана, через 40 нед. терапии поддерживающими дозами уровни САД были одинаковыми в обеих гр. Эти результаты согласуются с данными, полученными Mathiassen ON, et al. [27], продемонстрировавшими, что нормализация структуры резистивных артерий предплечья на фоне АГТ зависит, в первую очередь, от вазодилататорного, а не антигипертензивного эффекта лечения.

Полученные результаты также подтверждают гипотезу о том, что ранняя блокада РАС способна предотвратить морфологические и функциональные изменения резистивных сосудов. Была продемонстрирована регрессия гипертрофии сосудистой стенки, с достижением значений отношения W/L, характерных для здоровых нормотензивных лиц (рисунок 3). У принимавших олмесартан пациентов нормализация отношения W/L сопровождалась достоверным снижением показателя MCSA. Обратное развитие гипертрофического ремоделирования сосудов может способствовать более эффективной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [28]. Снижение ИА, наблюдавшееся лишь на фоне приема олмесартана, является косвенным доказательством улучшения структуры сосудов и их растяжимости. Отмеченное в исследовании снижение отношения W/L и ИА свидетельствует о выражен-

ной регрессии гипертрофии сосудистой стенки при терапии олмесартаном, но не ателололом. Эти данные согласуются с ранее продемонстрированным обратным развитием гипертрофии стенок сосудов на фоне приема ИАПФ либо БРА больными АГ [6,11,13,15,16,18,20], а также с сочетанием сосудистой патологии и СД [17].

В исследовании рассматривалась возможность влияния принимаемой ранее либо сопутствующей АГТ на ремоделирование сосудов. Как указано в разделе "Результаты", большинство пациентов имели длительный стаж АГ и ранее принимали, как минимум, один АГП. Тем не менее, контроля АД, как правило, не достигали, и принимаемые дозы препаратов были минимальными. В ходе настоящего исследования характер дополнительной АГТ (гидрохлортиазид и амлодипин) был сходным в обеих гр. лечения, при минимальной дозировке гидрохлортиазида и амлодипина. Согласно протоколу исследования, в течение 3 мес. до рандомизации не допускался прием БРА. Также была рассмотрена возможность влияния сопутствующей терапии амлодипином на сосудистое ремоделирование. В ранее выполненных исследованиях был продемонстрирован умеренный эффект на ремоделирование сосудов при приеме нифедипина пролонгированного действия, амлодипина и исландипина [18,29,36]. В исследовании число пациентов, которым для достижения целевого АД потребовался дополнительный прием амлодипина, было больше в гр. ателолола ($n=5$; 23 %), чем в гр. олмесартана ($n=3$; 11 %). Среди этих пациентов отмечалось незначительное увеличение отношения W/L на обеих руках: $0,7 \pm 1,6$ % у 5 больных из гр. ателолола и $1,4 \pm 0,8$ % у 3 больных из гр. олмесартана. Эти данные свидетельствуют о том, что сопутствующий прием амлодипина не влиял на снижение отношения W/L при терапии олмесартаном.

В исследовании отмечалось снижение показателей ED, по сравнению с исходным уровнем, у больных АГ, получавших олмесартан в течение 1 года. На фоне лечения ателололом наблюдался сходный, но не достигавший статистической значимости эффект. Аналогичные результаты были получены при терапии ИАПФ цилазаприлом у пациентов с мягкой эссенциальной АГ [16]. Поскольку для артериол отношение W/L не зависит от диаметра сосуда, этот показатель может рассматриваться в качестве надежного, воспроизводимого параметра для оценки динамики структуры сосудов человека [16,19,30]. Несмотря на то, что увеличение отношения W/L традиционно связывают с АГ, оно также может быть обусловлено пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов, эуτροφическим ремоделированием и изменением растяжимости артерий [31].

В работе не ставилась задача уточнить механизмы регрессии гипертрофированной сосудистой стенки. В то же время, одним из вероятных механизмов может быть влияние олесартана на эластичность сосудов, поскольку снижение ИА отмечалось лишь у больных, принимавших этот препарат.

За последние 20 лет была убедительно продемонстрирована способность ИАПФ и БРА ограничивать и/или приводить к обратному развитию структурные изменения со стороны почек и сердца. Это благоприятное действие, по всей видимости, связано с предотвращением многочисленных отрицательных эффектов АП II [7]. Появляются все новые доказательства того, что изменение структуры резистивных артерий малого калибра отражает изменения в коронарных артериях [37] и служит предиктором будущих сердечно-сосудистых событий (ССС) [38]. Все большее признание находит гипотеза о том, что изменения резистивных артерий являются самым ранним проявлением ПОМ, предшествуют развитию АГ и имеют важное прогностическое значение [31-33].

Положительное влияние блокады эффектов АП II на ремоделирование резистивных сосудов было показано у лабораторных животных [4,12,34], а также у человека в клинических исследованиях с относительно небольшим числом пациентов [6,12,17]. У больных АГ и сопутствующим СД либо без него терапия, подавляющая действие РАС, приводила к обратному развитию гипертрофии стенок резистивных сосудов [6,7,13,35]. Прием β -АБ атенолола не сопровождался аналогичным эффектом, несмотря на сходное антигипертензивное действие. Полученные данные не снижают важности контроля АД для обратного развития

гипертрофии сосудистой стенки. В то же время, анализ результатов крупных клинических испытаний продемонстрировал не зависящее от степени снижения АД уменьшение риска будущих ССС при терапии препаратами, которые подавляют активность РАС [39]. Выполненное исследование, характеризующееся относительно большим объемом выборки и прямым сравнением состояния сосудов у больных АГ и здоровых добровольцев, подтвердило, что ранняя блокада эффектов АП II предотвращает и/или приводит к обратному развитию гипертрофических изменений стенок резистивных прекапиллярных сосудов у человека.

Заключение

Терапия олесартаном медоксомилом приводила к регрессии гипертрофии резистивных артерий у больных эссенциальной АГ с достижением показателей, сходных с таковыми у здоровых, нормотензивных лиц. Достоверное улучшение параметра W/L отмечалось при приеме олесартана, но не атенолола, несмотря на сходную степень снижения АД. Полученные результаты свидетельствуют о том, что раннее подавление эффектов АП II на уровне АТ-рецепторов I типа способно приводить к обратному развитию гипертрофии стенок резистивных артерий малого калибра у пациентов с АГ.

Данное исследование было выполнено при поддержке компании Daiichi Sankyo, Inc., в виде неограниченного гранта и предоставления образцов препаратов. Авторы также выражают благодарность компаниям Unifi, Inc., Greensboro, NC, и Farley-Hudson Foundation, Jacksonville, NC, за дополнительную грантовую поддержку.

Конфликт интересов: отсутствует.

Литература

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
2. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. Physiol Rev 1982; 62: 347-504.
3. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, et al. Small artery structure in hypertension. Dual processes of remodeling and growth. Hypertension 1993; 21: 391-7.
4. 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.
5. Lewis EJ. The role of angiotensin II receptor blockers in preventing the progression of renal disease in patients with type 2 diabetes. Am J Hypertens 2002; 15: 123S-8.
6. 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.
7. Schiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. Am J Med 2002; 113: 409-18.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-9.
9. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 1992; 5: 95-110.
10. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
11. Mulvany MJ. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on vascular remodeling of resistance vessels in hypertensive patients. Metabolism 1998; 47(12 Suppl 1): S20-3.
12. Rizzoni D, Porteri E, Piccoli A, et al. Effects of losartan and enalapril on small artery structure in hypertensive rats. Hypertension 1998; 32: 305-10.
13. Schiffrin EL, Park JB, Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. J Hypertens 2002; 20: 71-8.

14. Skov K, Eiskjaer H, Hansen HE, et al. Treatment of young subjects at high familial risk of future hypertension with an angiotensinreceptor blocker. *Hypertension* 2007; 50: 89-95.
15. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474-81.
16. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. Effects of a beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23:83-91.
17. Savoia C, Touyz RM, Endemann DH, et al. Angiotensin receptor blocker added to previous antihypertensive agents on arteries of diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 2006; 48: 271-7.
18. Schiffrin EL, Deng LY. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a beta-blocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens* 1996; 14: 1247-55.
19. Schiffrin EL, Hayoz D. How to assess vascular remodeling in small and medium-sized muscular arteries in humans. *J Hypertens* 1997; 15: 571- 84.
20. Schiffrin EL. Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1192-200.
21. Melenovsky V, Borlaug BA, Fetcs B, et al. Estimation of central pressure augmentation using automated radial artery tonometry. *J Hypertens* 2007; 25: 1403-9.
22. O'Rourke MF, Adji A. An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 275- 81.
23. 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.
24. Giles TD. Blood pressure goals for hypertension guidelines: what is wrong with "optimal"? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 835-9.
25. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685-97.
26. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461-4.
27. Mathiassen 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. Heagerty AM. Predicting hypertension complications from small artery structure. *J Hypertens* 2007; 25: 939-40.
29. Schiffrin EL, Pu Q, Park JB. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 105-10.
30. Thybo NK, Korsgaard N, Eriksen S, et al. Dose-dependent effects of perindopril on blood pressure and small-artery structure. *Hypertension* 1994; 23: 659-66.
31. Izzard AS, Rizzoni D, Gabiti-Rosei E, Heagerty AM. Small artery structure and hypertension: adaptive changes and target organ damage. *J Hypertens* 2005; 23: 247-50.
32. Mathiassen ON, Buus NH, Sihm I, et al. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1021-6.
33. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, et al. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2230-5.
34. Yokoyama H, Averill DB, Brosnihan KB, et al. Role of blood pressure reduction in prevention of cardiac and vascular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2005; 18: 922-9.
35. Rizzoni D, Porteri E, De Ciuceis C, et al. Effect of treatment with candesartan or enalapril on subcutaneous small artery structure in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Hypertension* 2005; 45: 659-65.
36. Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, et al. Effect of antihypertensive treatment on cardiac and subcutaneous artery structure: a comparison between calcium channel blocker and thiazide-based regimens. *Am J Hypertens* 1998; 11: 263-71.
37. 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.
38. 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: 846-52.
39. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-8.

Поступила 02/08-2010