

Влияние ольмесартана на локальную и региональную ригидность артерий у больных ишемической болезнью сердца

Матросова И. Б., Мельникова Е. А., Олейников В. Э.

Медицинский институт ФГБОУ ВПО Пензенский государственный университет. Пенза, Россия

Цель. Оценить влияние 24-недельной терапии ольмесартаном на жесткость артерий в различных сосудистых бассейнах у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертонией (АГ) 1–2 степени.

Материал и методы. В открытое, нерандомизированное исследование включены 25 больных ИБС в сочетании с АГ 1–2 степеней. Пациенты на протяжении 24 нед. получали ольмесартана медоксомил в дозе 20–40 мг/сут. Исходно и через 6 мес. оценивали жесткость сонных артерий ультразвуковым методом с применением технологии echotracking, определяли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ). Для изучения региональной жесткости сосудов использовали метод объемной сфигмографии.

Результаты. Согласно данным объемной сфигмографии, терапия ольмесартаном сопровождалась достоверным снижением PWV_{ao} на 19,4%, R-PWV и L-PWV — на 11,9% и 11,6% ($p < 0,05$). CAVI1 уменьшился на 9,3%, L-CAVI1 — на 13,7%, CAVI2 — на 14,9% ($p < 0,05$). B-PWV достоверно не менялась. На фоне 24-недельной фармакотерапии отмечен регресс каротидного атеросклероза: снижение

ТКИМ с $773,6 \pm 155,7$ мкм до $736,3 \pm 124,1$ мкм ($p < 0,05$). Наблюдали достоверное уменьшение loc P sys и loc P dia на 13,5% и 11% ($p < 0,05$); снижение индекса жесткости β на 19,1% ($p < 0,05$). Отмечено увеличение коэффициента поперечной податливости на 3,3% ($p < 0,05$) и снижение loc PWV на 17% ($p < 0,05$). Коэффициент поперечной растяжимости, locAix и ДОСА достоверно не менялись.

Заключение. Добавление ольмесартана к стандартной терапии ИБС и АГ сопровождалось достоверным улучшением характеристик локальной и региональной жесткости.

Ключевые слова: артериальная ригидность, ольмесартана медоксомил, echotracking, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (3): 41–46

Поступила 14/03–2014

Принята к публикации 08/04–2014

Effects of olmesartan on local and regional rigidity of arteries in ischemic heart disease

Matrosova I. B., Melnikova E. A., Oleynikov V. E.

Medical Institution FSBEI HPE Penza State University, Penza, Russia

Aim. To evaluate 24-week treatment by olmesartan on rigidity of arteries in different vessel areas in patients with coronary heart disease (CHD) with 1–2 grade arterial hypertension (AH).

Material and methods. Into open-label, non-randomized trial 25 patients with CHD and 1–2 grade AH were included. During 24-week treatment period patients received olmesartan medoxomil 20–40 mg daily. Baseline and final parameters of arterial wall stiffness were measured using ultrasound method with echotracking. The thickness of intima-media (TIMC) was defined. To evaluate regional vessel stiffness the volume sphygmography method was used.

Results. According to the data of volume sphygmography therapy by olmesartan significantly decrease PWV_{ao} by 19,4%, R-PWV b L-PWV — by 11,9% and 11,6% ($p < 0,05$). CAVI1 decreased by 9,3%; L-CAVI1 — by 13,7%, CAVI2 — на 14,9% ($p < 0,05$). B-PWV did not change

significantly. During 24-week medication treatment the regress of carotid atherosclerosis was marked: decrease of TIMC from $773,6 \pm 155,7$ μm to $736,3 \pm 124,1$ μm ($p < 0,05$). The values loc P sys and loc P dia significantly decreased by 13,5% and 11% ($p < 0,05$); rigidity index β by 19,1% ($p < 0,05$). Also we marked the increase of transverse pliability by 3,3% ($p < 0,05$) and decrease of loc PWV by 17% ($p < 0,05$). The coefficient of transverse pliability, locAix and DOCA did not show significant changes.

Conclusion. Addition of olmesartan to the standard treatment of CHD and AH showed significant improvement of local and regional stiffness.

Key words: arterial rigidity, olmesartan medoxomil, echotracking, arterial hypertension, coronary heart disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (3): 41–46

B-PWV — скорость распространения пульсовой волны по артериям преимущественно мышечного типа, CAVI1 (L-CAVI1) — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа (слева), CAVI2 — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс оценки истинной жесткости аорты, CC (ComplianceCoefficient) — коэффициент поперечной податливости, DC — (DistensibilityCoefficient) — коэффициент поперечной растяжимости, loc P dia — локальное диастолическое давление, loc P sys — локальное систолическое давление, loc PWV — скорость пульсовой волны в СА, locAix — локальный индекс аугментации, PWV_{ao} — скорость распространения пульсовой волны в аорте, R/PWV (L/PWV) — скорость распространения пульсовой волны по артериям преимущественно эластического типа справа (слева), АБ — атеросклеротическая бляшка, АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АТ II — ангиотензин II, БАРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДОСА — диаметр общей СА, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ПЯ — побочное явление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СА — сонная артерия, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СРПВл — плече-лодыжечная СРПВ, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — факторы риска.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (912) 395–50–40

e-mail: oleynikoff@sura.ru

[Матросова И. Б. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", Мельникова Е. А. — ассистент кафедры "Терапия", Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия"].

Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лидирует в структуре общей смертности во всем мире, и составляет 57% в России. Основная причина — атеросклероз как системный прогрессирующий процесс, в который вовлечены артерии различных бассейнов: коронарные (КА), сонные (СА), нижних конечностей. Поражение коронарных артерий манифестирует ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. инфарктом миокарда (ИМ) — крайне неблагоприятным вариантом течения данного заболевания. В развитие ИБС вносят вклад несколько факторов риска (ФР), из которых АД — один из наиболее важных, причем взаимосвязь ИБС с уровнем систолического АД (САД) отчетливо возрастает при увеличении до ≥ 140 мм рт.ст. Исследование влияния потенциально модифицируемых ФР ИМ в 52 странах INTERHEART показало, что в общей популяции ~25% риска обусловлено артериальной гипертензией (АГ) [1].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в патогенезе АГ за счет поражения органов-мишеней, в т.ч. сосудистой стенки. Негативные эффекты ангиотензина II (АТ II) проявляются в инициации процессов воспаления и окислительного стресса в артериях, что впоследствии вызывает нарушения функции эндотелия, и является пусковым механизмом формирования атеросклеротической бляшки (АБ). Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) — препараты, оказывающие влияние на РААС как посредством блокады связывания АТ₁-рецепторов с АТ II, так и подавлением продукции АТ II. Данные свойства сартанов имеют несомненное значение для эффективного лечения пациентов с атеросклерозом, который часто сопутствует АГ.

Цель настоящего исследования состояла в оценке влияния 24-недельной терапии олмесартаном на жесткость артерий в различных сосудистых бассейнах у больных ИБС в сочетании с АГ 1–2 степеней.

Материал и методы

В открытое, проспективное исследование были включены 25 больных ИБС в сочетании с АГ 1–2 степеней (13 мужчин и 12 женщин) в возрасте 40–70 лет (средний возраст — $59,3 \pm 7,5$ лет). Лечение закончили 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин). Диагноз ИБС верифицировали коронароангиографией — выявлением стеноза одной или более КА $\geq 50\%$ у 55% больных. У остальных пациентов критериями наличия ИБС являлись: предшествующий ИМ с изменениями на ЭКГ и/или динамикой кардиоспецифических ферментов; перенесенные реваскуляризационные вмешательства на ≥ 2 крупных КА; документированная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии; положительные результаты нагрузочных проб. Наличие и степень АГ подтверждали анамнестическими данными, а также трехкратным измерением

офисного АД в соответствии с рекомендациями ВНОК. В исследование не включали пациентов с симптоматической АГ; перенесенным в течение 3 мес. инсультом или ИМ; хронической сердечной недостаточности III–IV функциональных классов; а также лиц, ранее получавших терапию БРА или ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты подписывали информированное согласие.

Показатели офисных значений САД и диастолического АД (ДАД) до начала лечения составили $149,3 \pm 12,1$ мм рт.ст. и $90 (82,5; 90)$ мм рт.ст.; частота сердечных сокращений — $75,9 \pm 8,7$ уд/мин; масса тела (МТ) — $82,6 \pm 17,4$ кг; индекс МТ — $29,9 \pm 5,1$ кг/м². Длительность течения ИБС в исследуемой группе составила $6,1 \pm 3,2$ лет; у 10 (50%) человек в анамнезе ИМ; у 3 (15%) пациентов диагностирована АГ 1 степени, у 17 (85%) обследуемых — АГ 2 степени; 1 (5%) пациент перенес транзиторную ишемическую атаку.

Дважды, до начала лечения и по его окончании, включенным в исследование лицам проводили клинико-инструментальное и лабораторное обследования. Эффективность терапии оценивали по результатам офисного измерения АД ежемесячно на каждом визите. Лечение в рамках исследования осуществляли без отмывочного периода, с сохранением полного объема ранее назначенной по поводу ИБС и АГ терапии: дезагреганты получали все пациенты, β -адреноблокаторы — 65%, статины — 70%, пролонгированные нитраты — 30%, мочегонные — 20% и антагонисты кальция — 30%. Необходимо отметить, что дозировки препаратов сопутствующей терапии оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения.

Поскольку у всех, включенных в обследование лиц, проводимая ранее антигипертензивная терапия не позволяла достичь целевых значений АД, пациентам был назначен олмесартан медоксомил в начальной дозе 20 мг/сут. Через 4 нед., при недостаточной эффективности терапии, дозу увеличивали до максимальной — 40 мг/сут. Продолжительность лечения составила 24 нед.

Исследование биохимических параметров осуществляли с помощью прибора OLYMPUS AU400 (OLYMPUS CORPORATION, Япония). Изучали уровни общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛНП), липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов. Также определяли показатели печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспарагинаминотрансферазы (АСТ) и креатининфосфокиназы, креатинина и С-реактивного белка (СРБ).

Региональную жесткость артерий исследовали методом объемной сфигмографии с помощью прибора VaSera-1000 (“FukudaDenshi”, Япония). Определяли следующие характеристики: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте (PWV_{ao}); СРПВ по артериям преимущественно эластического типа (R/PWV, L/PWV); СРПВ по артериям преимущественно мышечного типа (B-PWV); сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — CAVI1 /L–CAVI1, по которому оценивают независимую от уровня АД жесткость сосудов на участке от сердца до артерий голени; индекс CAVI2, характеризующий истинную жесткость аорты.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) СА выполняли прибором MyLab 90 (“Esaote”, Италия). Толщину ком-

Таблица 1

Динамика показателей жесткости артерий по данным объемной сфигмографии на фоне 24-недельного лечения олмесартаном (n=20)

| Показатель | 0 нед. | 24 нед. | p |
|---------------------|-----------------|----------------|--------|
| PWV в аорте, м/с | 9,3±2,5 | 7,5±2,6 | < 0,05 |
| R-PWV, м/с | 15,8±2,7 | 14,0±2,6 | <0,01 |
| L-PWV, м/с | 15,5±2,6 | 13,7±2,3 | <0,01 |
| B-PWV, м/с | 7,4±1,8 | 7,0±1,7 | нд |
| CAVI ₁ | 9,6±2,5 | 8,7±1,9 | <0,01 |
| L-CAVI ₁ | 8,6 (7,7; 10,6) | 8,2±2,5 | <0,01 |
| CAVI ₂ | 8,0 (6,0; 11,6) | 6,3 (5,5; 8,7) | <0,01 |

Примечание: результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) при нормальном распределении; медианы и интерквартильного интервала (Me (Q 25%, Q 75%)) — ассиметричном распределении.

плекса интима-медиа (ТКИМ) общей СА измеряли на уровне 1 см проксимальнее места бифуркации по задней по отношению к датчику стенке справа и слева. Для оценки локальной артериальной ригидности использовали УЗИ СА с применением технологии *echotracking*, которая предполагает отслеживание движение стенок магистральных артерий во время прохождения пульсовой волны радиочастотным методом. С помощью данной методики определяли диаметр общей сонной артерии (ДОСА); вычисляли локальный индекс аугментации (*locAix*), а также показатели, необходимые для вычисления данного параметра, — локальное САД и ДАД (*loc P sys* и *loc P dia*). Определяли индекс жесткости β , скорость пульсовой волны в СА (*locPWV*), коэффициент поперечной податливости — *ComplianceCoefficient* (CC), коэффициент поперечной растяжимости — *DistensibilityCoefficient* (DC).

Статистическую обработку данных проводили, используя пакет прикладных компьютерных программ Statistica 6 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении для анализа применяли параметрический критерий *t* Стьюдента. Результаты представлены в виде M±SD. Если распределение носило ассиметричный характер, то значения представлены медианой (Me) с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й перцентилей, а для проверки нулевой гипотезы применяли непараметрические критерии (Вилкоксона и Манна-Уитни). В качестве порогового уровня статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

На фоне 24-недельной терапии олмесартаном целевое АД достигнуто у 18 (90%) человек. Из включенных в обследование 25 человек 4 выбыли в связи с низким комплайнсом, 1 — из-за неэффективности терапии. По окончании исследования олмесартан в дозе 40 мг/сут. получали 17 пациентов, 20 мг/сут. — 3 человека. Достоверную положительную динамику офисного САД наблюдали к 4 нед., ДАД — к 8 нед. терапии. В последующем антигипертензивный эффект сохранялся на протяжении всего периода лечения. В результате 6 мес. терапии отмечено снижение офисного САД до 125 (120;132,5) мм рт.ст., ДАД — до 80±5,1 мм рт.ст., на 15% и 11%, соответственно ($p < 0,05$). Частота сердечных сокращений

достоверно не менялась. Необходимо отметить хорошую переносимость олмесартана — побочных явлений за весь период лечения выявлено не было.

Согласно данным объемной сфигмографии, терапия олмесартаном сопровождалась достоверным снижением жесткости артерий эластического и преимущественно эластического типа: PWV_{ao} уменьшилась на 19,4%, R-PWV и L-PWV — на 11,9% и 11,6%, соответственно ($p < 0,05$). Об улучшении структурных свойств сосудистой стенки свидетельствует достоверная динамика CAVI: CAVI₁ снизился на 9,3%, L-CAVI₁ — на 13,7% и CAVI₂ — на 14,9% ($p < 0,05$). Жесткость артерий преимущественно мышечного типа достоверно не менялась (таблица 1).

ТКИМ СА, измеренная ультразвуковым методом, может быть проанализирована с помощью таблиц, сформированных в ходе Мангеймского соглашения (Mannheim Carotid IMT Consensus 2004–2006) [2]. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению атеросклероза пороговые величины ТКИМ СА определяются возрастом и полом, но критическим считается значение $> 0,9$ мм [3]. Однако технология *echotracking* имеет значительно большую разрешающую способность (до 1 μ m), чем другие ультразвуковые методы оценки каротидного атеросклероза, поэтому для нее предложены другие нормативы. Пороговые значения ТКИМ для данной методики также определяются полом и возрастом, но критической считается толщина $> 0,5$ мм (500 μ m) [4].

Измерение ТКИМ и характеристик локальной ригидности проводили на правой и левой СА. Поскольку достоверных различий между значениями справа и слева выявлено не было, представлены результаты измерений на левой СА (таблица 2). УЗИ продемонстрировало исходное увеличение ТКИМ у больных ИБС в сочетании с АГ — 773,6±155,7 μ m. На фоне 24-недельной фармакотерапии отмечен регресс каротидного атеросклероза: снижение ТКИМ до 736,3±124,1 μ m ($p < 0,05$). В ходе лечения наблюдали улучшение большинства характеристик

Таблица 2

Показатели ТКИМ и локальной ригидности по данным УЗИ СА (n=20)

| Показатель | 0 нед. | 24 нед. | p |
|------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| ТКИМ, $\mu\text{м}$ | 773,6 \pm 155,7 | 736,3 \pm 124,1 | <0,05 |
| ДОСА, мм | 8,5 \pm 1,0 | 8,2 \pm 0,9 | нд |
| loc P sys, мм рт.ст. | 133,9 (126,1; 144,0) | 115,8 (111,3; 123,4) | <0,01 |
| loc P dia, мм рт.ст. | 90 (90; 100) | 80 (70; 80) | <0,01 |
| loc Aix, % | 9,8 (0,35; 14,0) | 9,9 (1,0; 12,0) | нд |
| loc PWV, м/с | 9,9 (9,1; 11,5) | 8,3 (6,6; 8,6) | <0,01 |
| индекс β | 13,6 (11,0; 18,5) | 10,9 (7,3; 11,7) | <0,01 |
| СС, mm^2/kPa | 0,6 (0,5; 0,7) | 0,7 (0,6; 0,9) | <0,01 |
| DC, 1/kPa | 0,01 (0,01; 0,01) | 0,01 (0,01; 0,02) | нд |

Примечание: результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M\pm SD$) при нормальном распределении; медианы и интерквартильного интервала (Me (Q 25%, Q 75%)) — асимметричном распределении.

локальной ригидности: достоверное снижение loc P sys и loc P dia на 13,5% и 11% ($p < 0,05$), соответственно; уменьшение индекса жесткости β на 19,1% ($p < 0,05$). Увеличение СС на 3,3% ($p < 0,05$) свидетельствует о повышении эластичности стенки СА. Терапия олмесартаном сопровождалась достоверным снижением loc PWV СА, которая уменьшилась на 17% ($p < 0,05$). DC, loc Aix и ДОСА достоверно не менялись.

Несмотря на то, что часть пациентов, до и после включения в исследование, принимала статины, показатели липидного профиля до начала лечения в среднем были повышены: ОХС — $5,6\pm 1,3$ ммоль/л, ХС ЛНП — $3,4\pm 1,2$ ммоль/л, триглицериды — $2,0\pm 0,8$ ммоль/л. Уровень ХС ЛВП составил $1,2\pm 0,2$ ммоль/л, глюкозы — $6,2\pm 0,2$ ммоль/л, СРБ — $2,94\pm 1,8$ мг/л, АЛТ — $30,9\pm 10,2$ ЕД и АСТ — $28,9\pm 8,6$ ЕД, креатинина — $95,0\pm 14,7$ ммоль/л. В ходе исследования достоверные изменения биохимических параметров отсутствовали.

Обсуждение

Сочетание АГ и атеросклероза довольно часто встречается в популяции: нарушения липидного состава крови обнаруживают у половины больных АГ [5]. У лиц, страдающих АГ, выявляется дислипидемия, проявляющаяся увеличением количества ХС ЛНП и снижением уровня ХС ЛВП. Если дислипидемию дополняет такой ФР, как АГ, смертность от ССЗ увеличивается в 3 раза [5].

Повышение активности РААС вносит вклад как в формирование АГ, так и в развитие атеросклероза. АТ II — основной элемент РААС, негативное действие которого реализуется в основном через стимуляцию АТ I-рецепторов. Эндотелиальная дисфункция является следствием этих эффектов. Эндотелий регулирует выработку вазоактивных веществ, в частности оксида азота. Последний, в свою очередь, вызывает релаксацию и вазодилатацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, препятствует адгезии и миграции лейкоцитов, а также

ингибирует агрегацию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток артерий [6].

Для блокады гиперактивности РААС у больных АГ в сочетании с ИБС чаще всего используют ИАПФ и БРА. Однако длительное применение ИАПФ сопряжено с развитием феномена “ускользания” эффекта и связано с воздействием АТ II на АТ I-рецепторы не только через АПФ, но и через химазный путь. Данный феномен сопровождается снижением клинической эффективности АПФ — отсутствием контроля АД и потерей органопротекции для органов-мишеней. В связи с этим, выбор БРА для коррекции АД у больных ИБС представляется достаточно оправданным.

Один из представителей данного класса — олмесартан медоксомил вызывает особый интерес, поскольку имеет наиболее высокий коэффициент связывания с АТ I-рецепторами, и, следовательно, выраженный и стойкий антигипертензивный эффект, доказанный многочисленными, рандомизированными, клиническими исследованиями. Согласно результатам рандомизированных исследований олмесартан обладает дополнительными противовоспалительными и вазопротективными свойствами.

В настоящее время очевидно, что воспаление — один из главных факторов атерогенеза и патогенеза сосудистых осложнений атеросклероза, а маркеры воспаления вызывают дестабилизацию АБ. Доказательства наличия у олмесартана противовоспалительных эффектов, не связанных непосредственно с антигипертензивным действием, получены в исследовании EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis). В настоящем исследовании отмечена лишь тенденция к снижению СРБ. Отсутствие достоверных изменений может быть связано с тем, что 70% больных до начала лечения и на протяжении всего периода наблюдения получали статины в стабильной дозе. Соответственно, исходный уровень СРБ в среднем по группе был невысокий.

В экспериментальных моделях на животных олмесартан продемонстрировал позитивное влияние на окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию; уменьшение объема АБ и регресс патологического сосудистого ремоделирования [7]. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с АГ 12-недельная терапия олмесартаном достоверно повышала содержание циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников [8]. Результаты исследования VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan Medoxomil Study) подтверждают ангиопротекторные свойства олмесартана. Регресс коронарного атеросклероза на фоне 14 мес. лечения олмесартаном показан в проспективном, рандомизированном исследовании OLIVUS (Impact of OLmesarten on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by IntraVascular UltraSound) [9].

УЗИ СА с определением ТКИМ и оценкой наличия АБ позволяет прогнозировать инсульт и ИМ независимо от традиционных сердечно-сосудистых ФР. В исследовании MORE (The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation study) только олмесартан вызывал достоверное уменьшение объема крупных АБ по результатам двух- и трехмерного УЗИ.

Согласно результатам настоящего исследования, 24-недельная фармакотерапия олмесартаном приводила не только к достоверному снижению локального давления в СА и уменьшению ТКИМ, но и улучшала ее эластические свойства, что проявлялось увеличением СС и снижением индекса жесткости β .

Показатель СРПВ входит в официальный перечень рекомендуемых обследований больного АГ. Установлено, что повышение жесткости ассоциировано с развитием атеросклероза и служит дополнительным неблагоприятным ФР развития осложнений у больных ИБС и АГ [10]. В настоящей работе для оценки региональной жесткости использовали “плече-лодыжечный” способ определения СРПВ (СРПВпл) объемной сфигмографией, как наиболее простой в применении и воспроизводимый метод. Согласно литературным источникам, представленным японскими авторами, СРПВпл является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом [11]. Показано, что СРПВпл у мужчин с ИБС является независимым маркером стенозирующего поражения КА [12]. Результаты проведенного настоящего исследования подтверждают эти данные: у всех пациентов с ИБС значения СРПВпл превышали 12,4 м/с, а средние значения по группе для R-PWV и L-PWV составили $15,4 \pm 3,2$ м/с и $15,3 \pm 2,3$ м/с, соответственно. Помимо этого, есть сведения, что жесткость магистральных артерий,

оцененная с помощью СРПВпл, зарекомендовала себя как независимый предиктор прогноза у мужчин с ИБС: СРПВпл $\geq 14,0$ м/с ассоциировалась с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений в 4,6 раза, тогда как уменьшение артериальной ригидности было связано с благоприятным прогнозом у пациентов с ИБС независимо от динамики других ФР [12]. Снижение жесткости артерий эластического типа в настоящем исследовании на фоне терапии олмесартаном имеет большее значение, т.к. свидетельствует о возможности снижения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц, страдающих ИБС в сочетании с АГ.

В независимых исследованиях японских и российских ученых установлена предиктивная роль САVI в развитии ССЗ [13]. Выявлена корреляция данного индекса с тяжестью поражения КА и систолической функцией при ИБС. Есть также сведения, что САVI является лучшим индикатором атеросклероза, чем СРПВпл [14]. Все антигипертензивные препараты имеют свойство уменьшать жесткость артерий, поскольку нормализация АД снижает нагрузку на жесткие компоненты артериальной стенки, что сопровождается пассивным снижением СРПВ. В недавно опубликованных мета-анализах было подтверждено, что БРА снижают СРПВ, и это их свойство не зависит от влияния на уровень АД [15, 16]. Достоверная динамика индекса САVI в настоящем исследовании подтверждает не связанную с антигипертензивным эффектом способность олмесартана вызывать регресс патологического ремоделирования артерий эластического типа.

Заключение

Результаты многоцентровых исследований и настоящей работы подтверждают, что олмесартан оказывает не только выраженное антигипертензивное действие, но и вазопротективные эффекты. Защита органов-мишеней, в частности сосудистой стенки должна благотворно сказываться на прогнозе. В исследовании OLIVUS-Ex (Extension trial) замедление прогрессирования коронарного атеросклероза у больных ИБС сопровождалось повышением выживаемости у лиц, получавших олмесартан, в отличие от группы плацебо. Однако данные ряда мета-анализов, в т.ч. недавно опубликованного, не продемонстрировали влияния БРА на общую смертность, риск развития ИМ и сердечную недостаточность [17]. По этой причине БРА все чаще представляются как вариант терапии, который допустимо использовать при непереносимости ИАПФ. Тем не менее, мета-анализы имеют ограничения. Их выводы, возможно без достаточных оснований, распространяются на всю группу БРА, которые при общем механизме действия весьма неоднородны. БРА остается востребованной группой

препаратов из-за низкой частоты побочных явлений и отсутствия “ускользания” эффекта при адекватном снижении АД. Олмесартан представляется одним из наиболее интересных БРА для контроля АД и ангиопротекции, что позволяет рекомендовать его к применению у пациентов высокого риска с коронарным атеросклерозом в сочетании с АГ.

Дополнительное назначение олмесартана на протяжении 24 нед эффективно нормализует АД

и вызывает регресс ТКИМ у больных ИБС в сочетании с АГ.

Лечение олмесартаном сопровождается снижением ригидности аорты, артерий преимущественно эластического типа и САVI.

По данным *echotracking* на фоне фармакотерапии олмесартаном отмечается вазопротекторный эффект, о чем свидетельствует улучшение показателей локальной ригидности.

Литература

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
2. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75–80.
3. Atherosclerosis and dislipidemiya. The magazine of national society on atherosclerosis studying 2011; 4: 5–7. Russian (Атеросклероз и дислипидемии. Журнал национального общества по изучению атеросклероза 2011; 4: 5–7).
4. Masson I, Boutouyrie P, Laurent S, et al. Characterization of arterial wall mechanical behavior and stresses from human. *J Biomech* 2008; 28: 2618–27.
5. Kukharchuk VV. Arterial hypertension, violations of a lipidic exchange and atherosclerosis in Chazov E.I, Chazova I.E. Guide to an arterial hypertension Moscow: Media Medica 2005; 289–99. Russian (Кухарчук В.В. Артериальная гипертония, нарушения липидного обмена и атеросклероз. В кн.: Чазов Е.И, Чазова И.Е. Руководство по артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика 2005; 289–99).
6. Brunner H, Cockcroft JD, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23 (2): 233–46.
7. 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.
8. Ferrario C. Effect of angiotensin receptor blockade on endothelial function: focus on olmesartan medoxomil. *Health Risk Manag* 2009; 5: 301–14.
9. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *JACC* 2010; 55 (10): 976–982.
10. Van Popele NM, Grabbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study. *Stroke* 2001; 32: 454–60.
11. Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2005; 69: 815–22.
12. Orlova YaA, Kuzmina AE, Masenko VP. Influence of rigidity of arteries on development of cardiovascular complications at coronary heart disease. *Cardiology* 2009; 12: 11–7. Russian (Орлова Я.А., Кузьмина А.Е., Масенко В.П. и др. Влияние жесткости артерий на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2009; 12: 11–7).
13. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Cardio-ankle vascular index could reflect plaque burden in the coronary artery. *Angiology* 2011; 62 (5): 401–8.
14. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Comparison of atherosclerotic indicators between cardio ankle vascular index and brachial ankle pulse wave velocity. *Angiology* 2009; 60 (4): 468–76.
15. Ong KT, Delorme S, Pannier B, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011; 29: 1034–42.
16. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221: 18–33.
17. Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *JACC* 2013; 61 (2): 131–42.