

## Динамика толщины комплекса интима-медия и объема бляшки сонных артерий на фоне двухлетней терапии антагонистом ангиотензиновых рецепторов. Исследование MORE (Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation)\*

Штумпе К.О. и соавт.

### Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study\*

Kl. O. Stumpe<sup>1</sup>, E. Agabiti-Rosei<sup>2</sup>, T. Zielinski<sup>3</sup>, D. Schremmer<sup>4</sup>, J. Scholze<sup>5</sup>, P. Laeis<sup>6</sup>, P. Schwandt<sup>7</sup>, M. Ludwig<sup>8</sup>; on behalf of the MORE Study investigators

<sup>1</sup>University of Bonn, Centre of Preventive Medicine, Bonn, Germany, <sup>2</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy, <sup>3</sup>Klinika Niewydolnosci Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Warszawa, Poland, <sup>4</sup>GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH, Munich, Germany, <sup>5</sup>Medizinische Poliklinik, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Germany, <sup>6</sup>Daiichi Sankyo Europe GmbH, Munich, Germany, <sup>7</sup>Institute for Atherosclerosis Prevention, Munich, Germany, <sup>8</sup>University of Bonn, Benediktus Krankenhaus, Tutzing, Germany

**Цель.** Двойное слепое, клиническое исследование MORE было выполнено у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском с артериальной гипертензией (АГ), утолщением стенки и атеросклеротическими бляшками (АБ) сонных артерий (СА). С помощью неинвазивного двух- и трехмерного (2D, 3D) ультразвукового исследования (УЗИ) сравнивались эффекты двухлетней терапии олмесартаном медоксомилом и ателололом на толщину комплекса интима-медия (ТКИМ) и объем АБ общих СА (ОСА).

**Методы.** 165 пациентов с уровнем систолического и диастолического артериального давления (АД) 140-180/90-105 мм рт.ст. были рандомизированы в отношении приема олмесартана (20-40 мг/сут.) либо ателолола (50-100 мг/сут.). УЗИ выполнялось исходно, а также на 28, 52 и 104 нед. Основным критерием эффективности терапии была динамика ( $\Delta$ ) показателя ТКИМ ОСА по сравнению с исходным уровнем, оцениваемая с помощью 2D УЗИ. Дополнительными конечными точками были динамика объема АБ ( $\Delta$ PV), оцениваемая с помощью 3D УЗИ, и изменение уровней АД.

**Результаты.** Олмесартан и ателолол сопоставимо снижали показатель ТКИМ. Средние значения  $\Delta$  ТКИМ составляли -0,090 мм (стандартная ошибка средней величины 0,015 мм) для олмесартана и -0,082 (0,014) мм для ателолола. Средние значения  $\Delta$ PV достигали -4,4 (2,3) мкл и 0,1 (1,5) мкл, соответственно, без достоверных различий между группами (гр.) терапии. В то же время, в подгруппе пациентов с исходными показателями PV не ниже медианных значений ( $\geq 33,7$  мкл) отмечались статистически достоверные различия  $\Delta$ PV ( $p=0,023$ ): этот показатель существенно снизился в гр. олмесартана (-11,5 (4,4) мкл), но не в гр. ателолола - 0,6 (2,5) мкл. Степень снижения АД у этих больных была сопоставимой.

**Заключение.** Снижение показателей ТКИМ ОСА и АД было сопоставимым на фоне терапии олмесартаном и ателололом. В то же время, уменьшение объема крупных АБ наблюдалось лишь в гр. олмесартана.

**Ключевые слова:** сонные артерии, атеросклероз, гипертензия, олмесартан, ателолол.

**Aim.** The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study was a double-blind trial in patients with hypertension at increased cardiovascular risk with carotid wall thickening and a defined atherosclerotic plaque that used non-invasive 2- and 3-dimensional (D) ultrasound (US), to compare the effects of a 2-year treatment based on either olmesartan medoxomil or atenolol on common carotid (CC) intima-media thickness (IMT) and plaque volume (PV).

**Methods.** A total of 165 patients (with systolic/diastolic blood pressure 140–180/90–105 mm Hg) were randomized to receive either olmesartan (20–40 mg/day) or atenolol (50–100 mg/day). US was performed at baseline and 28, 52 and 104 weeks. The primary efficacy outcome was the change from baseline ( $\Delta$ ) in CC-IMT assessed by 2D US. Secondary outcomes included  $\Delta$ PV assessed by 3D US and blood pressure (BP).

[\*Адаптированный перевод из журнала Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease 2007; 1; 97-106].

**Results.** Olmesartan and atenolol produced comparable significant reductions in CC-IMT; mean  $\Delta$ IMT (SEM) was  $-0,090$  ( $0,015$ ) mm for olmesartan and  $-0,082$  ( $0,014$ ) mm for atenolol. Mean  $\Delta$ PV was  $-4,4$  ( $2,3$ )  $\mu$ l and  $0,1$  ( $1,5$ )  $\mu$ l in the olmesartan and atenolol treated subjects, respectively, without significant between-treatment differences. In the subgroup of patients with baseline PV  $\geq$  median ( $33,7$   $\mu$ l), significant between-treatment differences existed in  $\Delta$ PV ( $p=0,023$ ), because PV regressed significantly with olmesartan ( $\Delta$ PV:  $-11,5$  ( $4,4$ )  $\mu$ l) but not with atenolol ( $\Delta$ PV:  $0,6$  ( $2,5$ )  $\mu$ l). In these patients BP reductions were comparable.

**Conclusion.** Carotid IMT and BP decreased similarly with olmesartan and atenolol, but only olmesartan reduced the volume of larger atherosclerotic plaques.

**Key words:** Carotid arteries, atherosclerosis, hypertension, olmesartan, atenolol.

Как было показано в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) оказывают антиатеросклеротическое действие независимо от их антигипертензивного эффекта [14,21,22]. Вплоть до настоящего времени, влияние БРА на состояние атеросклеротических бляшек (АБ) у человека остается недостаточно изученным. Ранее выполненные исследования, с помощью двухмерного (2D) ультразвука (УЗИ) оценивавшие толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий (СА), как маркера генерализованного атеросклероза [8], продемонстрировали сопоставимое [1,11] либо более выраженное [16] снижение ТКИМ при терапии БРА, по сравнению с приемом  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ). Роль атерогенных механизмов в патогенезе утолщения КИМ остается неясной, поскольку 2D УЗИ не позволяет по отдельности измерить толщину медиа и интимы [18] и, следовательно, не может дифференцировать утолщение медиа вследствие тензионного (гипертензивного) стресса от утолщения интимы, как раннего проявления атеросклероза [27]. Объем АБ (PV), измеренный с помощью 3D УЗИ [5], может являться более надежным показателем выраженности атеросклероза, чем ТКИМ [13]. Неинвазивная 3D УЗИ-визуализация СА все чаще рассматривается как точный и воспроизводимый метод измерения PV и оценки ответа последнего на терапию [6,10]. В исследовании MORE (Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation) было впервые использовано 2D и 3D УЗИ СА для сравнения эффекта двухлетней терапии БРА (олмесартан медоксомил) либо  $\beta$ -АБ (атенолол) на динамику ТКИМ. Кроме того, в этом исследовании был выполнен апостериорный анализ динамики объема АБ у пациентов с АГ.

## Методы

**Участники исследования.** Набор участников исследования осуществлялся в 31 клиническом центре Австрии, Германии, Италии, Польши и Чехии. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом каждого клинического центра, и у каждого из участников было получено письменное информированное согласие. Исследование, выполнявшееся в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и требованиями Международной Конференции по гармонизации руководств надлежащей клинической практики, было зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT00185185. Исследование было начато в ноябре 2001 г и завершено в феврале 2006 г.

В исследовании участвовали мужчины и женщины европеоидной расы, в возрасте 35-75 лет, с наличием следующих критериев включения: измеренные в положении сидя уровни систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) 140-180 и 90-105 мм рт.ст.,

соответственно; увеличение показателя ТКИМ общих СА (ОСА) до 0,8-1,6 мм; наличие не менее одной АБ в ОСА или луковице внутренней СА (ВСА) (объем АБ 4-500 мкл); наличие как минимум одного из факторов сердечно-сосудистого риска (ССР): курение, сахарный диабет (СД), дислипидемия (ДЛП) — холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛВП)  $<0,9$  ммоль/л, либо ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП)  $>2,6$  ммоль/л, либо триглицериды (ТГ)  $>1,7$  ммоль/л, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в анамнезе или сердечно-сосудистые осложнения.

Критерии исключения следующие: симптоматическая или злокачественная АГ, выраженное поражение клапанов сердца, мозговой инсульт (МИ), инфаркт миокарда (ИМ) в течение предшествующих 6 мес., атриовентрикулярная блокада (АВБ) 2-3 степеней (ст.), фибрилляция предсердий (ФП). Исключались пациенты, начавшие прием гиполипидемических средств и/или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) либо блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) в предшествующие началу исследования 6 мес., а также больные, получавшие гиполипидемические средства ранее, чем за 6 мес. до начала исследования, но с изменением дозы препарата в этот период. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами каждого из участвующих клинических центров. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

**Терапия олмесартаном и атенололом.** У пациентов, ранее получавших антигипертензивную терапию (АГТ), данные препараты отменялись на 2 нед. (период отмены). После двухнедельной начальной фазы, в течение которой все больные принимали плацебо, выполнялась рандомизация в отношении двойного слепого приема олмесартана (20 мг; Sankyo Co., Ltd., Токио, Япония) либо атенолола (50 мг; Merckle, Ульм, Германия). Если на фоне приема этих доз в течение 4 нед не достигался контроль АД (ДАД  $>90$  мм рт.ст. и/или САД  $>140$  мм рт.ст.), дозы титровались до 40 мг/сут. однократно для олмесартана и 100 мг/сут. однократно для атенолола. К лечению добавлялся гидрохлортиазид (Гхт) (Isis Pharma, Цвикау, Германия) в дозе 12,5 мг, с последующим титрованием до 25 мг/сут., если АД оставалось неконтролируемым через 4 и 8 нед., соответственно. Компьютерный лист рандомизации был создан централизованно (PRA International, Манхейм, Германия). В каждом из участвующих клинических центров все пациенты получали лишь один из двух вариантов терапии. Образцы обоих препаратов представлялись в виде идентичных, но отличимых по внешнему виду капсул. Таблетки Гхт назначались открыто. Препараты предоставлялись компанией Sankyo Pharma GmbH, Пфаффенхофен, Германия; сбор и обработка данных, а также контроль качества осуществлялся компанией PRG1 Ltd., Дармштадт, Германия.

**План обследования.** Во время скрининга у всех участников выполнялось физикальное обследование, УЗИ-оценка ТКИМ и PV, измерение АД и определение рутинных лабораторных параметров. После рандомизации пациенты посещали клинические центры 10 раз. УЗИ-оценка ТКИМ и PV осуществлялась во время скрининга, на 28, 52 и 108 нед.

Три измерения уровней САД и ДАД выполнялись на каждом визите, между 6 и 11 ч утра, через ~ 24 ч от последнего приема препарата. АД измерялось с помощью сфигмоманометра, в положении сидя. Для анализа использовалось среднее значение, рассчитанное на основании 3 измерений.

**Ультразвуковое исследование.** УЗИ ТКИМ и PV выполнялось сертифицированными специалистами (см. Приложение) в 14 УЗИ-центрах, с помощью системы высокого разрешения Voluson 530 D MT, 2D-/3D CFM Ultrasound System (Kretz-Technik AG, Ципф, Австрия), оборудованной датчиком (mechanical 10 MHz sector motor-driven probe), который обеспечивал осевое разрешение 0,1 мм. Степень выраженности возможного стеноза определялась с помощью интегрированной Допплер-системы (6,9 МГц). Все УЗИ-измерения выполнялись с помощью мануальной планиметрии. Полученные результаты записывались на видеопленку формата s-VHS и магнитооптические диски, которые затем отправлялись в Европейский Учебный Ультразвуковой Центр (European Ultrasound Teaching and Reading Centre; Фельдафинг, Германия). Слепая оценка результатов УЗИ и оценка качества выполнялись с помощью специальной 2D/3D системы анализа изображений (PPAS, Post Processing Image Analysis System), с возможностью повторного выполнения измерений на магнитооптических дисках.

**ТКИМ.** Процедура УЗИ и анализа изображений для оценки ТКИМ была описана ранее [11]. Показатель ТКИМ измерялся на дальней стенке ОСА, на участке длиной  $1 \pm 0,3$  см, расположенном проксимально по отношению к луковиче ВСА. На полученном с помощью 2D УЗИ продольном изображении выполнялись три одиночных измерения для стороны с большим значением ТКИМ (левая или правая ОСА). Среднее значение, рассчитанное на основании 3 измерений, использовалось для последующих расчетов и статистического анализа. Диаметр просвета сосуда (LD) ОСА измерялся в конце диастолы, на том же самом сегменте, который использовался для оценки ТКИМ. Метод PPAS применялся для локализации границ интимы и просвета сосуда на ближней и дальней стенках ОСА, с последующим расчетом величины LD. Область поперечного сечения КИМ (CSA-IMT) рассчитывалась по стандартной методике [7]. Если при скрининге величина ТКИМ на стороне с большим значением этого показателя была  $\geq 0,8$  мм и  $\leq 1,6$  мм, пациент мог быть включен в исследование (при условии соответствия остальным критериям включения).

**Объем АБ (PV).** При оценке PV с помощью 3D УЗИ измерялся объем одной АБ без учета акустической тени вследствие минерализации в ОСА или луковиче ВСА. При обнаружении более чем одной АБ, измерялась одна, наиболее крупная, с четкими проксимальными и дистальными границами; эта же АБ использовалась для всех последующих измерений. Для измерения PV выполнялось продольное сканирование ОСА и луковичи ВСА, с последующей оценкой PV, записью результатов на магнито-

оптические диски и отправкой в Ультразвуковой Учебный Центр. Изображения получались в 3 ортогональных плоскостях — продольной, поперечной и горизонтальной. Расчет PV выполнялся в поперечной плоскости, начиная от края АБ и продвигаясь вдоль продольной оси до противоположного края АБ. Поперечное сечение АБ определялось на основании 8-12 поперечных размеров, с использованием системы 3D CFM. Среднее значение, рассчитанное на основании 3 измерений объема каждой АБ, использовалось для последующего анализа. Методология измерения и валидации значений PV была описана ранее [9,10,12].

**Надежность измерений ТКИМ и PV.** Надежность измерений показателей, последовательно выполненных одним и тем же специалистом, либо разными специалистами (intra- and inter-reader variability), оценивалась с помощью одновременного слепого исследования контроля качества, по единой методике. Согласно протоколу, сканы 45 пациентов с одной АБ в ОСА либо луковиче ВСА записывались на магнитооптические диски и видеопленку, без одновременной записи данных, позволяющих идентифицировать больного (индивидуальный номер пациента, дата оценки ТКИМ и PV, гр. лечения), и отправлялись в Ультразвуковой Учебный Центр для контроля качества. Тремя специалистами Ультразвукового Учебного Центра дважды выполнялась независимая оценка результатов. Внутриклассовый коэффициент корреляции (intra-class correlation coefficient, ICC), вычисляемый с помощью ковариационного анализа (ANCOVA) [20], использовался для оценки надежности измерений [19]. Показатель ICC среди 3 специалистов (внешняя вариабельность) составлял 0,978 для ТКИМ и 0,964 для PV. Для внутренней вариабельности (измерения, последовательно выполненные одним и тем же специалистом), значения ТКИМ достигали 0,994, 0,979 и 0,981 для первого, второго и третьего специалиста, соответственно. Значения PV составляли 0,985, 0,967 и 0,969, соответственно.

**Конечные точки.** Основной конечной точкой исследования была динамика ТКИМ ОСА на стороне с большими значениями ТКИМ, при сравнении исходных уровней и показателей на 104 нед. Вторичным критерием эффективности была динамика ТКИМ на 28 и 52 нед. Дополнительными конечными точками были динамика PV, общего среднего значения ТКИМ (среднее из двух измерений ТКИМ для обеих СА) и уровней САД и ДАД, при сравнении показателей, полученных исходно и на 28, 52 и 104 нед.

**Статистический анализ.** Основным критерием эффективности терапии была динамика ТКИМ на стороне с большими значениями ТКИМ к 104 нед. Размер выборки рассчитывался с помощью двустороннего *t*-теста, для значений  $\alpha=0,05$ ,  $\beta=0,20$ , ожидаемого стандартного отклонения 0,1 мм [11] и минимального клинически значимого эффекта терапии  $\Delta=0,05$  мм. Рассчитанное число пациентов в каждой гр. лечения составляло 64. Поскольку ожидаемая доля больных без возможности оценки эффективности терапии составляла 25 %, было решено рандомизировать 170 больных. Первичный анализ эффективности данных выполнялся в гр. рандомизации. Отсутствующие данные (через 1 и 2 г терапии) заменялись значениями, полученными при предшествующем визите (метод last observation-carried-forward, LOCF). Статистическая оценка основной конечной точки включала ковариационный анализ (ANCOVA), с гр. терапии и центром, где выполня-

Таблица 1

## Исходные характеристики пациентов в гр. рандомизации

Признак	Атенолол (n=77)	Олмесартан (n=78)
Возраст, лет	62,1 (6,6)	62,3 (7,4)
Пол, % мужчин	72,7	50,0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,3 (2,9)	27,5 (3,7)
ОХС сыворотки, ммоль/л	5,45 (1,0)	5,35 (0,86)
ХС ЛВП сыворотки, ммоль/л	1,38 (0,30)	1,50 (0,35)
ХС ЛНП сыворотки, ммоль/л	3,20 (0,87)	3,22 (0,67)
ТГ сыворотки, ммоль/л	1,85 (1,11)	1,62 (0,77)
МК сыворотки, мкмоль/л	353 (81)	359 (74)
САД, мм рт.ст.	157,1 (7,6)	157,6 (7,7)
ДАД, мм рт.ст.	96,3 (3,7)	95,9 (3,9)
Продолжительность АГ, лет	9,4 (8,4)	8,1 (6,6)
ССЗ	13,7	9,0
в анамнезе, %		
Курение в настоящее время, %	37,7	30,8
СД 2 типа, %	3,8	3,8
Предшествующая АГТ, %	64,9	61,5
Гиполипидемическая терапия:		
Статины, %	29,9	29,5
Фибраты, %	6,5	6,4
ТКИМ, мм	0,968 (0,16)	0,984 (0,18)
LD, мм	7,27 (1,3)	7,38 (1,2)
CSA-ТКИМ, мм <sup>2</sup>	25,2 (6,9)	26,0 (6,4)
PV, мкл	50,5 (40,6)	49,7 (46,6)

Примечание: данные представлены в виде “средняя величина (стандартное отклонение)”. ИМТ — индекс массы тела.

лось УЗИ, как независимыми переменными и исходным значением ТКИМ как дополнительной переменной. Возможное взаимодействие между исходной величиной ТКИМ и эффектом терапии оценивалось с помощью включения этого взаимодействия в статистическую модель при дополнительном анализе. Количественные дополнительные конечные точки, такие как динамика PV ( $\Delta$  PV) и АД, анализировались с помощью тех же ковариационных моделей (ANCOVA), что и основная конечная точка. Статистическая значимость изменения критериев эффективности терапии внутри гр. лечения определялась с помощью t-теста для одной выборки. Дополнительно выполнялся апостериорный (post-hoc) анализ динамики ТКИМ и  $\Delta$  PV как дихотомических переменных (< или  $\geq$  медианных значений). При использовании медианы в качестве разделительного значения, число пациентов в соответствующих подгруппах было приблизительно одинаковым. Возможные ассоциации между изучаемыми параметрами оценивались с помощью коэффициента корреляции Браве-Пирсона.

## Результаты

### Участники исследования

Из 442 скринированных пациентов, 174 были включены в исследование (рисунок 1). До рандомизации 9 больных отказались от дальнейшего участия в исследовании; таким образом, в анализ безопасности терапии были включены данные 165 пациентов (84 из гр. олмесартана и 81 из гр. атенолола). 10 больных прекратили участие в исследовании после приема как минимум одной дозы изучаемых препаратов, без

возможности оценки эффективности терапии. Для анализа эффективности лечения в гр. рандомизации, таким образом, были использованы данные 155 пациентов (78 из гр. олмесартана и 77 из гр. атенолола). В гр. атенолола один пациент был исключен из анализа ТКИМ и PV вследствие технических проблем при выполнении УЗИ; таким образом, данные 76 больных из гр. атенолола вошли в анализ ТКИМ и PV. Обе гр. лечения были сопоставимы по своим исходным характеристикам (таблица 1), за исключением того, что в гр. атенолола было несколько больше мужчин, курильщиков и лиц с ССЗ в анамнезе. При поправке на эти факторы, результаты анализа конечных точек не менялись. Доля больных, получавших терапию постоянными дозами статинов до начала исследования и во время периода наблюдения, была одинаковой в обеих гр. лечения.

Доля участников, получавших монотерапию, незначительно различалась между двумя гр. Меньшие дозы препаратов принимали 33,8 % больных в гр. атенолола и 46,2 % пациентов в гр. олмесартана. По окончании исследования, доля участников, получавших большую дозу изучаемого препарата в сочетании с Гхт, была выше в гр. атенолола (39,0 %), чем в гр. олмесартана (30,8 %).

### Динамика артериального давления и лабораторных показателей

В обеих гр. терапии было отмечено существенное снижение уровней САД и ДАД на 104 нед.: -21,5/13,8 мм рт.ст. для атенолола и -24,6/15,2 мм рт.ст. для олмесартана. Ст. снижения АД была несколько более выраженной для олмесартана, чем для атенолола, однако эти различия не достига-

Динамика ( $\Delta$ ) показателей ТКИМ, PV, LD и CSA-ТКИМ СА по сравнению с исходными уровнями

	Атенолол (n=76)			Олмесартан (n=78)			Различия* (n=154)	
	Среднее значение	Стандартная ошибка	p	Среднее значение	Стандартная ошибка	p	95 % ДИ	p
$\Delta$ ТКИМ, мм								
28 нед.	-0,053	0,012	<0,0001	-0,057	0,012	<0,0001	-0,037; 0,033	0,9243
52 нед.	-0,070	0,016	<0,0001	-0,064	0,013	<0,0001	-0,032; 0,050	0,664
104 нед.	-0,082	0,014	<0,0001	-0,090	0,015	<0,0001	-0,045; 0,035	0,817
$\Delta$ PV, мкл								
28 нед.	-0,4	1,2	0,736	-3,4	1,9	0,081	-6,9;1,7	0,226
52 нед.	0,5	1,6	0,742	-3,8	2,2	0,091	-9,5;1,0	0,114
104 нед.	0,1	1,5	0,972	-4,4	2,3	0,059	-9,0;1,0	0,120
$\Delta$ LD, мм								
104 нед.	-0,22	0,14	0,126	-0,18	0,11	0,113	-0,25; 0,40	0,646
$\Delta$ CSA-ТКИМ, мм <sup>2</sup>								
104 нед.	-2,81	0,59	<0,0001	-3,18	0,63	<0,0001	-1,76; 1,42	0,832

Примечание: \* различия между терапией олмесартаном и атенололом. (ДИ) Доверительные интервалы и значения  $p$  для различий между гр. терапии рассчитаны с помощью вариационного анализа, с поправкой на исходные уровни и центр, в котором выполнялось УЗИ.

ли статистической значимости ( $p=0,075$  и  $0,120$  для САД и ДАД, соответственно). В обеих гр. снижение САД и ДАД регистрировалось на 28 и 52 нед. терапии (28 нед.: -20,6/13,3 мм рт.ст. для атенолола и -25,7/-14,3 мм рт.ст. для олмесартана; 52 нед.: -21,6/14,2 мм рт.ст. для атенолола и -25,6/-14,9 мм рт.ст. для олмесартана. Различия между гр. лечения на 28 и 52 нед. достигали статистической значимости для САД, но не ДАД ( $p=0,004$  и  $0,025$ , соответственно). В обеих гр. не было отмечено существенных изменений уровней общего ХС (ОХС), ХС ЛВП и ХС ЛНП, а также ТГ. Повышение уровня мочевой кислоты (МК) было несколько

более выраженным в гр. атенолола — 18 мкмоль/л ( $p=0,012$ ), чем в гр. олмесартана — 8,2 мкмоль/л ( $p=0,35$ ), однако эти различия не были статистически достоверными.

#### Динамика ТКИМ

Показатели ТКИМ ОСА на стороне с большим значением ТКИМ достоверно снижались к 104 нед., по сравнению с исходным уровнем, в обеих гр. терапии ( $p<0,0001$ ); различия между гр. атенолола и олмесартана не достигали статистической значимости (таблица 2). На 28 и 52 нед. снижение ТКИМ было статистически достоверным ( $p<0,0001$ ) в обеих гр. терапии. Уменьшение LD было



Рис. 1 Схема исследования, с указанием причин исключения участников

Таблица 3

Δ показателей ТКИМ и PV, по сравнению с исходными уровнями, в подгруппах пациентов† через 104 нед. наблюдения

	Атенолол (n=76)			Олмесартан (n=78)			Различия* (n=154)				
	n	Среднее значение	Стандартная ошибка	p	n	Среднее значение	Стандартная ошибка	p	n	95 % ДИ	p
ТКИМ исходно, мм											
< медианы	38	-0,055	0,016	0,001	35	-0,046	0,017	0,011	73	-0,045; 0,058	0,803
≥ медианы	38	-0,109	0,022	< 0,0001	43	-0,126	0,023	< 0,0001	81	-0,094; 0,035	0,368
PV исходно, мкл											
< медианы	35	-0,6	1,2	0,622	42	1,7	1,5	0,259	77	-0,3; 7,0	0,075
≥ медианы	41	0,6	2,5	0,817	36	-11,5	4,4	0,014	77	-21,1; -1,6	0,023

Примечание: † пациенты в гр. рандомизации, с исходными значениями ТКИМ и PV < и ≥ медианных; апостериорный (post-hoc) анализ. Различия между терапией олмесартаном и атенололом. Доверительные интервалы (ДИ) и значения p для различий между гр. терапии рассчитаны с помощью вариационного анализа, с поправкой на исходные уровни и центр, в котором выполнялось УЗИ.

недостаточно более выраженным у принимавших атенолол пациентов, по сравнению с получавшими олмесартан (таблица 2). Величина CSA-ТКИМ, рассчитываемая по значениям ТКИМ и LD, достоверно снижалась в обеих гр. ( $p < 0,0001$  для каждой из гр.). Динамика ТКИМ зависела от исходных значений этого показателя:  $r = -0,290$ ,  $p = 0,011$  для атенолола и  $r = -0,189$ ,  $p = 0,087$  для олмесартана. У лиц с исходными значениями ТКИМ не ниже медианных (0,93 мм), в обеих гр. лечения снижение ТКИМ было более выраженным, чем у лиц с исходными значениями ниже медианных. Общее снижение средней величины ТКИМ на 104 нед. было достоверным ( $p < 0,0001$ ) как в гр. атенолола ( $\Delta = -0,047 \pm 0,009$  мм), так и в гр. олмесартана ( $\Delta = -0,054 \pm 0,013$  мм). Эффект терапии проявлялся, начиная с 28 нед., при недостоверных различиях между гр. атенолола и олмесартана (таблица 3).

#### Δ PV

Близкое к достоверному снижение PV ( $p = 0,059$ ) отмечалось в гр. олмесартана, но не атенолола; различия между гр. терапии не были достоверными (таблица 2). В то же время, статистическое взаимодействие между исходными значениями PV и эффектом терапии было значимым ( $p < 0,001$ ). Δ PV, по сравнению с исходным уровнем, достоверно коррелировала с величиной этого показателя в начале исследования в гр. олмесартана ( $r = -0,593$ ,  $p < 0,0001$ ), но не в гр. атенолола ( $r = -0,127$ ,  $p = 0,274$ ; рисунок 2).

#### Апостериорный (post-hoc) анализ

Для дополнительного изучения корреляции между исходным объемом АБ и уменьшением PV на фоне терапии (рисунок 2), был выполнен апостериорный (post-hoc) анализ, который продемонстрировал, что в подгруппе больных с исходными значениями PV не ниже медианных (33,7 мкл) Δ PV достоверно ( $p = 0,023$ ) различалась в гр. лечения. На фоне приема олмесартана величина Δ PV достигала -11,5 мкл ( $p = 0,014$ ), в то время как при приеме атенолола этот показатель составлял +0,6 мкл (таблица 3). Достоверное снижение PV отмечалось уже на 28 нед. приема олмесартана и сохранялось в течение всего периода наблюдения; различия между гр. лечения достигали статистической значимости ( $p < 0,05$ ), начиная с 52 нед. (рисунок 3). Среди

больных с PV не ниже медианных значений ст. снижения САД и ДАД была сопоставимой в обеих гр. лечения на 28 нед. (-23,5/-13,2 мм рт.ст. для атенолола, -23,3/-13,7 мм рт.ст. для олмесартана), 52 нед. (-25,2/-15,2 и -24,0/-15,2 мм рт.ст., соответственно) и 104 нед. (-23,6/-14,0 и -22,9/-15,5 мм рт.ст., соответственно).

## Обсуждение

В двойном слепом исследовании MORE у пациентов с АГ и повышенным ССР оценивался эффект блокады ангиотензиновых рецепторов I типа при приеме олмесартана медоксомила, а также эффект блокады β-адренергических рецепторов при приеме атенолола на величину ТКИМ и показатели, отражающие атеросклеротическое поражение СА. Было показано, что прием как олмесартана, так и атенолола достоверно снижает величину ТКИМ СА, без существенного влияния на PV. В то же время, согласно результатам апостериорного анализа, терапия олмесартаном, но не атенололом, приводит к достоверному снижению PV у больных с исходными значениями объема АБ в СА не ниже медианной величины.

Достоверное снижение исходного показателя ТКИМ к 104 нед. терапии (основная конечная точка) отмечалось в обеих гр. лечения, без статистически значимых различий между гр. Также наблюдалось достоверное, сопоставимое

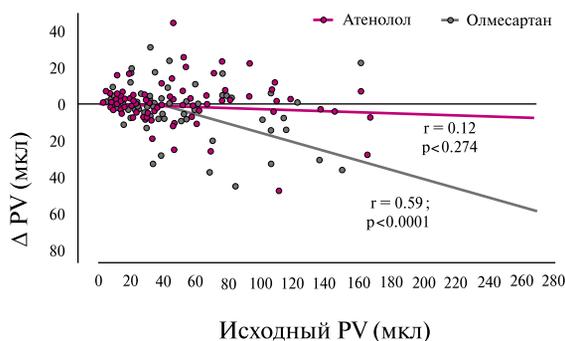
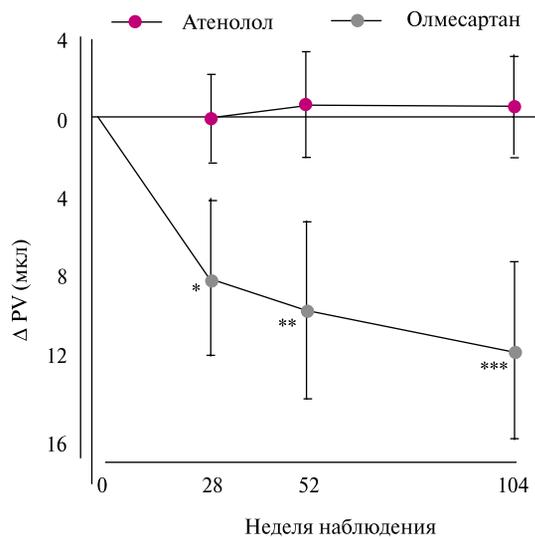


Рис. 2 Связь между исходным PV и Δ PV, по сравнению с исходным уровнем, в гр. олмесартана и атенолола.



Примечание: Стандартные ошибки средних значений представлены в виде горизонтальных линий. \* $p=0,044$  по сравнению с исходным уровнем;  $0,083$  по сравнению с атенололом; \*\* $p=0,036$  по сравнению с исходным уровнем;  $0,032$  по сравнению с атенололом; \*\*\* $p=0,014$  по сравнению с исходным уровнем;  $0,023$  по сравнению с атенололом.

Рис. 3 Средние изменения PV на 28, 52 и 104 нед. наблюдения у принимавших атенолол ( $n=41$ ) либо олмесартан ( $n=36$ ) пациентов с исходным PV не ниже медианного ( $33,7$  мкл).

Вимое в обеих гр. снижение показателя CSA-ТКИМ, отражающего массу сосудистой стенки. Изменения параметров ИМТ и CSA-ТКИМ ассоциировались с сопоставимым снижением уровней САД и ДАД в каждой из гр. терапии. Эти данные подтверждают ранее полученные доказательства связи снижения АД с уменьшением ТКИМ и массы крупных артерий [2,23]. Полученные данные также согласуются с результатами двух недавно завершённых исследований, показавших сопоставимое влияние блокады ангиотензиновых рецепторов лозартаном и кандесартаном и блокады  $\beta$ -адренорецепторов на ТКИМ у больных АГ [2,11]. В другом исследовании терапия лозартаном приводила к более выраженному снижению ТКИМ, чем прием атенолола [16]. В исследовании большее снижение ТКИМ отмечалось среди пациентов с большими исходными значениями этого параметра, в соответствии с результатами исследования VHAS (Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study), также продемонстрировавшего более выраженное уменьшение ТКИМ на фоне АГТ у больных с большей ТКИМ [26].

УЗИ СА не позволяет измерить толщину меди и интимы по отдельности и, следовательно, не способно дифференцировать ремоделирование меди, как результат адаптации к гипертензионному стрессу, от утолщения интимы, как раннего проявления атеросклероза [27]. В то же время, динамика ТКИМ в исследовании MORE, по всей видимости, отражает обратное развитие ремоделирования меди, а не регресс атеросклеротических изменений, поскольку величина ТКИМ измерялась в дистальном отделе ОСА, на участках, свободных от АБ, а также с учетом специфичности ремоделирования меди при АГ [4]. Таким образом, результаты позволяют предположить, что блокада ангиотензиновых и  $\beta$ -адренергических рецепторов может быть одинаково эффективной в отно-

шении обратного развития гипертрофии сосудистой стенки.

В исследовании MORE также изучалась  $\Delta$  PV на фоне терапии олмесартаном и атенололом. Измерение АБ с помощью 3D УЗИ позволяет непосредственно оценить распространенность локального атеросклероза. На сегодняшний день,  $\Delta$  PV считается наиболее надежным маркером, как прогрессирования, так и обратного развития атеросклероза [6,13]. Было отмечено небольшое, близкое к статистически значимому снижение средних значений PV в гр. олмесартана. Результаты апостериорного анализа продемонстрировали выраженную, статистически достоверную корреляцию между  $\Delta$  PV и исходными значениями PV в гр. олмесартана, а также более выраженное уменьшение PV на фоне приема олмесартана у больных с большей исходной величиной PV. В частности, среди пациентов с исходным PV больше медианного, наблюдалось достоверно более выраженное снижение PV в гр. олмесартана, по сравнению с гр. атенолола. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, вследствие относительно небольшого размера выборки и апостериорного характера анализа в подгруппах. С учетом данных ограничений, было показано существенное, статистически значимое снижение объема крупных АБ в гр. олмесартана, начиная с 28 нед. терапии. В гр. атенолола достоверной  $\Delta$  PV не наблюдалось.

С технической и методологической точки зрения, полученные результаты были достаточно надежными, поскольку во всех центрах показатели PV измерялись квалифицированными, сертифицированными специалистами с помощью идентичного 3D УЗИ-оборудования. Качество анализа данных обеспечивалось за счет записи результатов УЗИ на видеопленке и магнитооптических дисках в каждом центре и последующего стандартизованного анализа изображений в одной центральной УЗИ-лаборатории, с использованием специального программного обеспечения. Надежность измерений, выполняемых отдельными специалистами, а также одним и тем же специалистом в разное время, была высокой (см. раздел "Методы"), что позволяет считать использованную методику адекватной для оценки  $\Delta$  PV.

Результаты анализа  $\Delta$  PV в подгруппах пациентов с исходными значениями PV выше медианных заставляют задуматься о причинах более выраженного эффекта олмесартана на АБ большого объема. Одной из причин может быть ограниченная способность метода регистрировать динамику АБ малого объема. Ранее выполненный анализ влияния PV на вариабельность 3D УЗИ-измерений PV, выполненный одним и тем же специалистом, показал, что вариабельность увеличивается при меньшем и уменьшается при большем PV [6].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе влияния медикаментозной блокады ангиотензиновых рецепторов на  $\Delta$  PV, остаются неясными. Снижение АД может играть определенную роль в уменьшении PV. В исследовании среднее снижение САД на 28 и 52 нед. было достоверно более выраженным в гр. олмесартана, чем в гр. атенолола. В то же время, уменьшение PV на фоне приема олмесартана не объяснялось лишь снижением АД: в частности, в подгруппе больных со значениями PV выше медианных ст. снижения САД и ДАД в течение всего периода наблюдения была одинаковой для гр. олмесартана и атенолола. Определенную роль могут играть разли-

чия уровней центрального аортального давления [25]. Различия эффектов двух изучаемых препаратов на PV вряд ли объясняются различиями в сопутствующей терапии статинами, поскольку доля больных, получавших постоянные дозы статинов, была одинаковой в гр. ателолола и олмесартана. Обе гр. терапии также не отличались по сывороточным уровням ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП и ТГ, либо по динамике этих показателей. Таким образом, наиболее вероятна роль других механизмов. Экспериментальные данные свидетельствуют об участии активации ангиотензиновых рецепторов I типа в процессах развития и дальнейшего прогрессирования атеросклероза [15]. Исследования на лабораторных мышах с “выключением” (knockout) как ангиотензиновых рецепторов IA типа, так и рецепторов к АпоЕ показали, что “выключение” ангиотензиновых рецепторов I типа либо их блокада ирбесартаном приводит к выраженному подавлению прогрессирования атеросклероза аорты и дисфункции эндотелия [23]. Исследования у приматов подтвердили эти данные, а также продемонстрировали, что лозартан и олмесартан замедляют отложение липидов в аорте животных, получающих диету с высоким содержанием ХС [14,21]. Было показано, что олмесартан приводит к обратному развитию липидных отложений в аорте обезьян с гиперхолестеринемией, индуцированной диетой [22].

В настоящем исследовании ателолол, в отличие от олмесартана, не влиял на PV. Ателолол был выбран в качестве препарата сравнения, как один из наиболее широко применяемых  $\beta$ -АБ. Он также использовался в качестве препарата сравнения в ряде рандомизированных, клинических испытаний, изучающих влияние АГТ на ТКИМ [1,11,16,27].

В недавно выполненном мета-анализе была поставлена под сомнение антигипертензивная эффективность ателолола и его применение в качестве референсного препарата в исследованиях, изучающих клинические исходы при АГ [3]. Ателолол является высоко гидрофильным веществом, плохо проникающим в липидосодержащие ткани [3,17], в отличие от высоко липофильного олмесартана. Известно, что антиатеросклеротические свойства более выражены у липофильных лекарственных средств. Эти принципиальные отличия фармакологических характеристик ателолола и олмесартана также могли объяснять их различное влияние на снижение PV. По этическим соображениям дизайн настоящего исследования не предполагал наличие гр. плацебо-контроля.

Следует отметить, что исследование имело пилотный характер в отношении изучения  $\Delta$  PV и не обладало достаточной статистической мощностью для оценки этой дополнительной конечной точки. Апостериорный анализ в подгруппах, сформированных на основании исходной величины PV, не был запланирован до начала исследования. Для уточнения роли блокады ангиотензиновых рецепторов в обратном развитии атеросклероза необходимо проведение дополнительных, более крупных исследований с участием пациентов с АБ большого объема.

Таким образом, исследование MORE продемонстрировало сопоставимое снижение ТКИМ на фоне приема олмесартана и ателолола у пациентов с АГ и атеросклеротическим поражением СА. Уменьшение объема крупных АБ было более выраженным у больных, принимающих олмесартан, несмотря на одинаковое снижение уровней АД в обеих гр. терапии. Это свидетельствует о том, что антиатеросклеротическое действие олмесартана не зависит от его антигипертензивного эффекта.

## Приложение

Руководящий комитет:

Klaus O. Stumpe, MD; Enrico Agabiti-Rosei, MD; Dieter Schremmer, PhD; Tomasz Zielinski, MD; Jürgen Scholze, MD; Peter Schwandt, MD; Malte Ludwig, MD

Выполнявшие УЗИ специалисты:

**Австрия:** R. Mathies, Фельдкирх. **Германия:** U. Jürger, Эссен; I. Stumpe, Бонн; E. Fritschka, Бад Брюкенау; U. Daberkow, Берлин. **Италия:** M.L. Muiesan, Брешия; S. Viola, Брешия; C. Monteduro, Брешия. **Польша:** D. Czarnicka, Краков; W. Wojciechowska, Краков; M. Kazmierski, Катовице; D. Rynkun, Варшава; T. Zielinski, Варшава; M. Piero, Вроцлав; A. Swynar, Вроцлав; S. Powierza, Вроцлав; H. Grzelak-Szafranska, Вроцлав; E. Staniszewska-Marszalak, Вроцлав. **Чехия:** K. Gorican, T. Veiser, A. Linhart, L. Golan, M. Poulová, M. Cholt, Прага.

Европейский Ультразвуковой Учебный Центр (European Ultrasound Teaching and Reading Centre, EUTARC), Фельдафинг, Германия:

Специалисты, выполнявшие анализ УЗИ-данных:

A. von Petzinger-Kruthoff, M. von Buquoy, M. Lennarz, M. Ludwig

Статистик:

Uwe Naag, Шрисхайм, Германия

## Благодарность

Авторы выражают благодарность всем специалистам, выполнявшим исследование MORE, за их отличную работу.

## Литература

1. Ariff B, et al. Candesartan- and atenolol-based treatments induce different patterns of carotid artery and left ventricular remodelling in hypertension. *Stroke* 2006; 37: 2381-4.
2. Boutouyrie P, et al. Local pulse pressure, and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101: 2601-6.
3. Carlberg B, et al. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-9.
4. Chobanian AV. 1989 Corcoran lecture: Adaptive and maladaptive response of the arterial wall to hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 666-74.
5. Fenster A, et al. Three-dimensional ultrasound imaging. *Phys Med Biol* 2001; 46: 67-99.
6. Landry A, et al. Measurement of carotid plaque volume by 3-dimensional ultrasound. *Stroke* 2004; 35: 864-9.
7. Linhart A, et al. Carotid artery and left ventricular structural relationship in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1996; 15: 127: 103-12.
8. Lorenz MW, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. *Circulation* 2007; 115: 459-67.
9. Ludwig M. 3D-Sonographie. *Klinische Angiologie* 1997; 137-75.
10. Ludwig M, et al. Limitations of 2-dimensional (D)-ultrasound imaging for the quantitative assessment of common carotid artery atherosclerosis: superiority of high-resolution 3-D-ultrasonography. *J Hypertens* 1998; 16(suppl 12): S104.
11. Ludwig M, et al. Comparison of the effects of losartan and atenolol on common carotid artery intima-media thickness in patients with hypertension: results of a 2-year, double-blind, randomized, controlled study. *Clin Ther* 2002; 24: 1175-93.
12. Ludwig M, et al. Reproducibility of 3D-ultrasound assessment of carotid plaque in patients with cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2007; 8(suppl 1): S134.
13. Mintz GS, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS): a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *JACC* 2001; 37: 1478-92.
14. Miyazaki M, Takai S. Anti-atherosclerotic efficacy of olmesartan. *J Hum Hypertens* 2002; 16(suppl 2): S7-12.
15. Nickenig G, Harrison DG. The AT (1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105: 393-6.
16. Olsen MH, et al. Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension. A LIFE substudy. *Blood Press* 2005; 14: 177-83.
17. Parker GW, et al. Central beta-adrenergic mechanism may modulate ischaemic ventricular fibrillation in pigs. *Circ Res* 1990; 66: 259-70.
18. Persson J, et al. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 261-4.
19. Shoukri MM. Reliability for continuous scale measurements. In Shoukri, M.M. Measures of interobserver agreement. Chapman & Hall/CRC: Boca Raton 2004.
20. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin* 1979; 86: 420-8.
21. StrawnWB, et al. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000; 101: 1586-93.
22. Takai S, 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: 1879-86.
23. Wang JG, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37(7): 1933-40.
24. Wassmann S, et al. Inhibition of diet-induced atherosclerosis and endothelial dysfunction in apolipoprotein E/angiotensin II type 1A receptor double-knockout mice. *Circulation* 2004; 110: 3062-7.
25. Williams B, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113(9): 1213-25.
26. Zanchetti A, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667-76.
27. Zanchetti A, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-7.

Поступила 29/10-2010