

ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЛОКАДЫ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II В ОТНОШЕНИИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ РЕЗИСТИВНЫХ СОСУДОВ ПРИ ПРИЕМЕ ОЛМЕСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА

Ronald D. Smith¹, Hiroshi Yokoyama¹, David B. Averill¹, Lori Cooke¹, K. Bridget Brosnihan¹, Ernesto L. Schiffrin², Carlos M. Ferrario¹

¹ Hypertension and Vascular Disease Center, Wake Forest University School of Medicine, Winston Salem, North Carolina, USA; ² Department of Medicine, Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, Lady Davis Institute for Medical Research, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Резюме

Исследование VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study) является рандомизированным клиническим испытанием в параллельных группах, сравнивающим влияние подавления ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при терапии антагонистом ангиотензиновых рецепторов олмесартаном медоксомилом и подавления симпатической активации при лечении бета-адреноблокатором атенололом на ремоделирование подкожных резистивных сосудов малого калибра. Ремоделирование мелких резистивных сосудов может быть наиболее ранним патологическим изменением при артериальной гипертензии, предшествующим развитию клинических проявлений последней.

Методы: В данной статье приводится описание исходных характеристик участников исследования VIOS — 100 пациентов с артериальной гипертензией 1 ст. Целевым уровнем артериального давления (АД), на фоне продолжающейся в течение одного года терапии, являются значения ниже 140/90 мм рт. ст., в соответствии с критериями JNC-7. Ремоделирование резистивных сосудов оценивается с помощью биопсии глутеальной жировой ткани у пациентов с гипертензией и здоровых добровольцев с нормальным АД. Также будет изучена информативность неинвазивных гемодинамических параметров, состояния сосудов сетчатки и ряда биологических маркеров для прогноза и мониторинга морфологических и физиологических изменений сосудов на фоне обоих вариантов 12-месячной терапии.

Результаты: Основной конечной точкой исследования является выраженность сосудистого ремоделирования, по данным чрескожной глутеальной биопсии подкожных резистивных сосудов, у пациентов из обеих групп терапии, в сравнении со здоровыми добровольцами. В данной статье представлены дизайн исследования и основные исходные характеристики участников — пациентов с неосложненной эссенциальной гипертензией.

Заключение: Подавление РАС за счет блокады рецепторов к ангиотензину II 1 типа (АТ₁) может способствовать обратному развитию ремоделирования не только миокарда и почечных клубочков, но и резистивных сосудов малого калибра, тем самым обеспечивая более надежную защиту органов-мишеней.

Основной целью лечения артериальной гипертензии является замедление прогрессирования поражения органов-мишеней, за счет эффективного контроля уровня артериального давления. Вплоть до настоящего времени, основное внимание уделялось предотвращению или обратному развитию выраженной стадии поражения органов-мишеней, характеризующейся такими осложнениями как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, почечная и сердечная недостаточность. Тем не менее, все шире признается необходимость раннего терапевтического вмешательства, на стадиях, предшествующих клиническим проявлениям поражения органов-мишеней. Одним из наиболее ранних морфологических изменений при артериальной гипертензии является ремоделирование резистивных сосудов малого калибра [1]. Обратное развитие ремоделирования артериол на фоне антигипертензивной терапии было продемонстрировано в экспериментальных исследованиях на животных и в ряде пилотных клинических испытаний [2-5]. Следующим этапом в изучении данной проблемы является сравнение

влияния контроля АД на сосудистое ремоделирование при приеме антигипертензивных препаратов различных классов, а также при терапии различными дозами антигипертензивных лекарственных средств. Использование неинвазивных маркеров для выявления пациентов из групп риска может способствовать более ранней диагностике сосудистых изменений, а также своевременному началу терапии, замедляющей прогрессирование ремоделирования резистивных сосудов малого калибра.

В данном исследовании изучаются неинвазивные гемодинамические параметры и ряд известных маркеров риска (уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), гомоцистеина и фибриногена, микроальбуминурия) у пациентов с гипертензией и сосудистым ремоделированием. Влияние антигипертензивной терапии на морфологию сосудистой стенки изучается непосредственно, при миографическом исследовании подкожных глутеальных биоптатов [4, 6-9]. Изменения диаметра сосудов сетчатки будут изучены с помощью ретинофотографии, как альтернативного неинвазивного

Таблица 1
Исходные характеристики пациентов с артериальной гипертензией 1 ст. (n=100)

Признак	Значение
Пол	
мужчины (%)	61
женщины (%)	39
Возраст (лет)	53±8 ^a
Этническая принадлежность	
лица европеидной расы (%)	78
афро-американцы (%)	19
американские индейцы (%)	3
Длительность гипертензии (лет)	9,8±8,8 ^a
САД (мм рт. ст.)	147±11 ^a
ДАД (мм рт. ст.)	93±7 ^a
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	75±9 ^a
ИМТ (кг/м ²)	29±4 ^a
Рост (дюймы) [см]	68±4 ^a [173±10]
Вес (фунты) [кг]	190±34 ^a [86,2±15,4]
Сахарный диабет в семейном анамнезе (%)	52
Патология почек в семейном анамнезе (%)	16
Ранее назначенная антигипертензивная терапия	
диуретики (%)	33
ингибиторы АПФ (%)	28
антагонисты кальция (%)	17
бета-адреноблокаторы (%)	9
Комбинированная антигипертензивная терапия	
2 препарата (%)	30
3 препарата (%)	10
4 препарата (%)	3
Ежедневный прием аспирина (%)	27
Прием статинов (%)	13

Примечание: ^a значения представлены в виде “средняя величина ± стандартное отклонение”.

метода оценки влияния антигипертензивной терапии на состояние резистивных сосудов.

Методы

В соответствии с критериями Седьмого доклада Объединенного Национального Комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC-7) [10], в исследование включались пациенты с артериальной гипертензией 1 ст., в возрасте от 30 до 70 лет. Скрининг был выполнен более чем у 500 больных. Критериями исключения были следующие признаки: измеренное в положении сидя диастолическое АД (ДАД) <90 мм рт. ст. либо >109 мм рт. ст.; систолическое АД (САД) <140 либо >179 мм рт. ст.; симптоматическая артериальная гипертензия; сахарный диабет; инфаркт миокарда,

транзиторная ишемическая атака или мозговой инсульт в предшествующие 3 месяца; застойная сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка <50% либо иная выраженная сердечно-сосудистая патология; аутоиммунные заболевания в фазе обострения; индекс массы тела (ИМТ) ≥35 кг/м²; онкологические заболевания; азотемия (креатинин сыворотки >3,0 мг/дл); калий сыворотки <3,3 мЭкв/л; выраженные гематологические либо гепатологические лабораторные нарушения; злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами; гиперчувствительность к любому из изучаемых препаратов. Оценка исходных клинических и лабораторных параметров, наряду с выполнением глутеальной биопсии, также выполнялась у здоровых добровольцев с нормальным уровнем АД. Протокол исследования был одобрен Этическим Комитетом Школы Медицины Университета Wake Forest; у всех участников было получено письменное информированное согласие.

После скрининга и получения информированного согласия, выполнялось физикальное и лабораторное обследование, с подробным сбором анамнеза и забором образцов крови. Прекращался прием ранее назначенных антигипертензивных лекарственных средств. После 4 недель периода отмыкания, выполнялась рандомизация в отношении приема изучаемых препаратов. Из 500 скринированных пациентов, 150 были включены в исследование после получения информированного согласия, и 100 больных были рандомизированы в группы атенолола и олмесартана.

Подкожная глутеальная биопсия, ретинофотография, оценка неинвазивных гемодинамических параметров и маркеров сосудистого ремоделирования выполнялись исходно, за 1 неделю до начала лекарственной терапии. Дизайн исследования представлен на рис. 1. Начальная доза атенолола составляет 50 мг/сут, с последующим титрованием дозы до 100 мг/сут через 2 недели. Начальная доза олмесартана медоксомила составляет 20 мг/сут, с последующим титрованием до 40 мг/сут. При уровне АД ≥140/90 мм рт. ст., к лечению добавляется гидрохлортиазид (12,5 мг/сут). Другие препараты, дополнительно назначаемые для контроля АД, включают амлодипин (5-10 мг/сут), гидрохлортиазид (25 мг/сут) и гидралазин (50-100 мг два раза в сутки). При недостижении целевых уровней АД на фоне приема высоких доз изучаемых препаратов и дополнительной терапии, пациенты исключаются из исследования. Контроль АД выполняется еженедельно. После 12-ой недели, визиты в клинику будут выполняться каждые 4 недели, и после 6 месяцев — каждые 6 недель (в течение последних 6 месяцев исследования).

Состояние сосудов оценивалось с помощью изучения артериол (диаметр 150-350 мкм) в подкожных глутеальных биоптатах. Глутеальная биопсия была выполнена у первых 55 пациентов, согласившихся

на проведение этой процедуры. Биопсия выполнялась дважды — через 4 недели от начала периода отмывания и по окончании исследования. После изоляции резистивных артерий малого калибра и установки канюль в каждом конце артериолярного сегмента, выполнялась его перфузия физиологическим раствором с 70% N₂, 25% O₂ и 5% CO₂, при температуре 37°C и давлении 60 мм рт. ст. Внешний диаметр (external diameter, ED) и диаметр просвета сосуда (lumen diameter, LD) измерялись с помощью миографа и программного обеспечения SoftedgeTM. Толщина сосудистой стенки (wall width, WW) рассчитывалась как (ED-LD)/2, отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда (W/L) — как [(WW/LD) x 100 (%)], и площадь поперечного сечения меди (media cross-sectional area, MCSA) — как ($\pi/4 \times (ED^2 - LD^2)$) [11].

Гемодинамические параметры

Неинвазивная оценка гемодинамических параметров и функционального состояния сосудов выполняется до начала антигипертензивной терапии, а также трижды после начала приема антигипертензивных препаратов.

Сердечный выброс и сосудистое сопротивление

Импедансная кардиография выполняется в положении пациента лежа, после 5 минут отдыха, с помощью прибора ICG Monitor (Cardio Dynamics, San Diego, CA, США). После оцифровки изменений электрического импеданса, вычисляются значения сердечного выброса, общего сосудистого сопротивления и объема торакальной жидкости. Нормализованные значения сердечного выброса и общего сосудистого сопротивления определяются с учетом площади поверхности тела каждого пациента. Объем торакальной жидкости рассчитывается как величина, обратная исходному импедансу грудной клетки; изменения этого параметра прямо пропорциональны изменениям общего (внутри- и внесосудистого) объема жидкости. Воспроизводимость показателей, получаемых с помощью прибора BioZ[®] ICG у амбулаторных больных со стабильным клиническим течением, была показана ранее [12-14]. Их надежность была подтверждена при сравнении с результатами инвазивных методов у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Сердечный выброс дополнительно измерялся с помощью системы HDI/Pulse WaveTM CR-2000 (Hypertension Diagnostics Inc., Egan, MN, США). Помимо определения ударного объема и сердечного выброса, анализ диастолического компонента пульсовой волны на лучевой артерии позволяет количественно оценить эластичность крупных и мелких артерий [15-16].

Таблица 2

Исходные уровни ряда лабораторных показателей у пациентов с гипертензией 1 ст. (n=100); значения представлены в виде “средняя величина ± стандартное отклонение”

Признак	Значение
Сывороточные уровни:	
креатинин (мкмоль/л) [мг/дл]	79,2±17,6 [0,90±0,20]
калий (ммоль/л) [мЭкв/дл]	4,30±0,40 [4,30±0,40]
глюкоза (ммоль/л) [мг/дл]	5,41±0,49 [97,3±8,8]
общий холестерин (ммоль/л) [мг/дл]	5,46±0,95 [213±37]
холестерин ЛПНП (ммоль/л) [мг/дл]	3,36±0,78 [131±31]
холестерин ЛПВП (ммоль/л) [мг/дл]	1,27±0,41 [49,5±15,9]
триглицериды (ммоль/л) [мг/дл]	5,46±0,95 [166±92]
липопротеин (а) (мкмоль/л) [мг/дл]	1,29±1,37 [36,2±38,4]
холестерин ЛПОНП (мг/дл)	30,7±13,8
альдостерон (нмоль/л) [нг/дл]	0,31±0,16 [11,3±5,6]
гомоцистеин (мкмоль/л) [мг/л]	9,40±2,50 [1,27±0,34]
вч-СРБ (мг/дл)	0,30±0,34
ФНО-альфа (пг/мл)	25,3±14,5
ТФР-бета (нг/мл)	17,1±6,0
ICAM (нг/мл)	203±71
VCAM (нг/мл)	566±194
Плазменные уровни:	
ангиотензин II (пмоль/л) [пг/мл]	40,5±15,8 [42,3±16,5]
ангиотензин ₍₁₋₇₎ (пмоль/л) [пг/мл]	10,1±16,2 [13,1±21,0]
фибриноген (мкмоль/л) [мг/дл]	9,26±2,09 [315±71]
P-селектин (нг/мл)	100±29
PAI-1 (нг/мл)	56±42
Альбумин мочи (мг/г креатинина)	14±23

Примечание: вч-СРБ — высокочувствительный СРБ; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; ФНО-альфа — фактор некроза опухолей альфа; ФНО-бета — трансформирующий фактор роста бета; ICAM, intercellular adhesion molecule — молекулы межклеточной адгезии; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1 — ингибитор активатора плазминогена-1; VCAM, vascular cell adhesion molecule — сосудистые молекулы клеточной адгезии.

Функциональное состояние сосудов

Функциональное состояние сосудов оценивается с помощью трех методов. Система анализа пульсовой волны SphygmoCor[®] PX (AtCor Medical, West Ryde, Sydney, Австралия) позволяет оценить форму волны давления в восходящем отделе аорты и показатели центральной аортальной гемодинамики. С помощью специального датчика давления регистрируется форма волны давления для луче-

Таблица 3

Ряд неинвазивных гемодинамических параметров у пациентов с гипертензией (n=100); значения представлены в виде “средняя величина ± стандартное отклонение”

Признак	Значение
Центральное аортальное систолическое давление (мм рт. ст.)	131±16
Ударный объем (мл/мин)	87,2±20,3
Сердечный выброс (л/мин)	5,70±1,23
Периферическое сосудистое сопротивление (дин/сек/см-5)	1642±411
Плечелодыжечная скорость пульсовой волны (мм/с)	1659±245
Индекс аугментации (%)	30,9±10,7
Эластичность артерий крупного калибра (мл/мм рт. ст. x 10)	12,8±5,0
Эластичность артерий мелкого калибра (мл/мм рт. ст. x 100)	4,7±3,3

Таблица 4

Морфологические характеристики резистивных артерий, по данным подкожной глутеальной биопсии, у здоровых добровольцев с нормальным артериальным давлением (n=11) и у пациентов с гипертензией 1 ст. (n=55); значения представлены в виде “средняя величина ± стандартное отклонение” для демографических параметров и в виде “средняя величина ± стандартная ошибка среднего” для показателей состояния сосудов.

Признак	Здоровые добровольцы	Пациенты с гипертензией
Возраст (лет)	33±3	55±7a
Пол (М/Ж)	4/7	61/39
АД (мм рт. ст.)	111±9/71±8	148±10/92±7a
Индекс массы тела (кг/м ²)	24,3±2,6	29±3a
Наружный диаметр (мкм)	290±61	324±97
Диаметр просвета сосуда (мкм)	238±50	251±83
Толщина сосудистой стенки (мкм)	26,1±6,8	36,8±10,1a
Отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда (%)	11,0±2,0	15,4±3,9a
Площадь поперечного сечения меди (мкм ²)	22 493±10 361	35 182±20 012a

Примечание: ^a – $p < 0,05$ для сравнения со здоровыми добровольцами.

вой артерии, с последующим расчетом индекса аугментации [17, 18]. Растяжимость плечевой артерии оценивается методом воздушной плетизмографии, с помощью системы VascuMAP® (Carolina Medical, Inc., King, NC, США). Пневматическая манжетка и датчик давления используются для регистрации формы волны АД и объема замещения, с последующим расчетом сосудистой растяжимости.

Реактивность плечевой артерии (РПА) определяется с помощью оценки поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД). Ультразвуковое исследование плечевой артерии в В-режиме высокого разрешения выполняется с помощью датчика 10-13 МГц и системы Biosound Esaote (модель AU5, Biosound Esaote Inc., Indianapolis, IN, США). Сканы плечевой артерии, полученные исходно и через 4 минуты после окклюзии, записываются на видеокассете в режиме высокого разрешения. Измерения диастолического диаметра артерий выполняются с использованием 40 цифровых изображений [19].

Скорость артериальной пульсовой волны

Одновременное двустороннее измерение скорости артериальной пульсовой волны (СПВ) выполняется с помощью системы Colin® 2000 (Colin Corporation, San Antonio, TX, США). С помощью многоканальных датчиков давления, записываются показатели СПВ для участков “сонные артерии – сердце”, “плечевые артерии – сердце”, “сердце – бедренные артерии”, “бедренные артерии – лодыжка”, “плечевые артерии – лодыжка”, при одновременной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ). Лодыжечноплечевой индекс рассчитывается как отношение САД на задней большеберцовой артерии к САД на плечевой артерии [20].

Ретинофотография

Ангиография с флюоресцеином и фотография сосудов сетчатки будет выполнена в подгруппе участников исследования, на базе отделения офтальмофотографии Wake Forest Eye Center. Цветные изображения глазного дна, полученные с помощью ЭКГ-синхронизированной цифровой камеры Цейс, отражают состояние сосудов сетчатки в конце диастолы. Ангиография с флюоресцеином выполняется при длине волны возбуждения 480 нм и использованием фильтра для выделения длины волны внутрисосудистого флюоресцеина (550 нм). Будут анализироваться цветные и ангиографические изображения, полученные исходно и через 1 год антигипертензивной терапии, для оценки изменения диаметра сосудов на 75-100 мкм [21, 22].

Лабораторные показатели

Помимо оценки гематологических и метаболических параметров, определялись показатели липидного обмена, ЭКГ, анализа мочи, а также отношение натрия и креатинина мочи. Измерялись уровни гомоцистеина сыворотки, фибриногена плазмы и выраженность микроальбуминурии. Кроме того, определялись плазменные уровни ангиотензина II, ангиотензина ⁽¹⁻⁷⁾, Р-селектина и ингибитора активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor, PAI) 1; сывороточные уровни альдостерона, вч-СРБ, сосудистых молекул клеточной адгезии (vascular cell adhesion

molecule, VCAM), молекул межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule, ICAM), фактора некроза опухолей (ФНО) альфа, трансформирующего фактора роста (ТФР) бета-1, лептина и инсулина; а также тромбосана B_2 мочи. Уровни вч-СРБ определяются с помощью иммуноферментного анализа (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA; ALPCO, Windham, NH, США) [23]. Уровни Р-селектина, VCAM и ICAM определяются с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) (R&D Systems, Minneapolis, MN, США), согласно инструкциям компании-производителя. Уровни ангиотензиновых пептидов измеряются с помощью радиоиммунного анализа, по описанной ранее методике [24, 25]. Тест-системы для радиоиммунного анализа используются для определения сывороточных уровней альдостерона, инсулина (Diagnostic Products, Los Angeles, CA, США) и лептина (Linco Research, St. Charles, MI, США).

Конечные точки

Основной конечной точкой в данном исследовании является сравнение эффектов олмесартана медоксомила и атенолола на морфологию резистивных сосудов малого калибра. Эффекты антигипертензивных препаратов оцениваются по относительной (%) динамике отношения W/L. С учетом числа рандомизированных пациентов, у которых была выполнена биопсия ($n=55$), статистической мощности 90% и значении α для двустороннего t -теста 0,05, имеется возможность выявить изменения отношения W/L $>1,3\%$, при сравнении исходных и последующих значений, а также при сравнении между группами терапии. Для обеих групп будет проведена сравнительная оценка эффекта терапии на компоненты РАС, липидный профиль, маркеры воспаления, молекулы адгезии и такие известные маркеры риска, как гомоцистеин, фибриноген, вч-СРБ и микроальбуминурия. Будет проанализирована корреляция между морфологией артериол подкожных глутеальных биоптатов и демографическими характеристиками, динамикой состояния сосудов сетчатки, неинвазивными гемодинамическими параметрами и рядом биологических маркеров. Будут определены параметры, наиболее точно отражающие ремоделирование резистивных сосудов и его динамику на фоне антигипертензивной терапии. Данные представлены в виде “средняя величина $\pm$ стандартное отклонение”, если не указано иное.

Результаты

Данные исходного обследования

В исследование VIOS включались пациенты, проживающие в округе Piedmont, Северная Каролина, США. Из 500 скринированных больных, 350 не соответствовали критериям включения, вследствие нали-

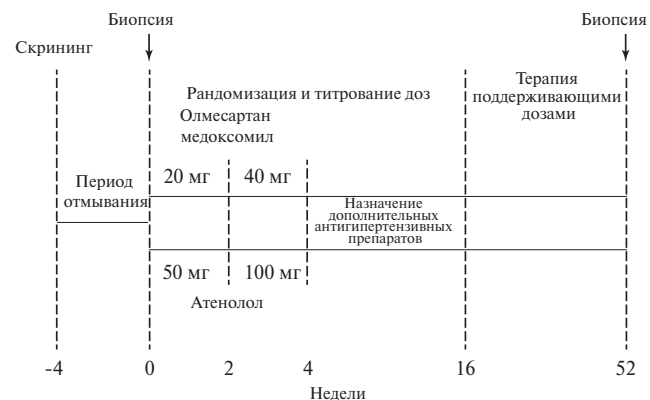


Рис. 1. Дизайн исследования. В качестве дополнительных антигипертензивных препаратов назначались гидрохлортиазид, амлодипин и гидралазин.

чия сопутствующих заболеваний (например, сахарного диабета или коронарной болезни сердца), высоких цифр АД либо избыточной массы тела и ожирения ($ИМТ \geq 35$). Остальные 150 больных соответствовали критериям включения и дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. В целом, 100 пациентов были включены в 52-недельное исследование, с предварительным периодом отмывания в течение 4 недель. Исходные характеристики участников представлены в табл. 1.

По данным диетологического анамнеза, 66% больных потребляли менее 200 мЭкв натрия в сутки. В то же время, по данным анализа отношения натрия и креатинина мочи, у 92% пациентов суточное потребление натрия не превышало 220 мЭкв. В семейном анамнезе (заболевания у сестер, братьев, родителей, бабушек и дедушек) у 88% больных выявлялась артериальная гипертензия, у 29% – сердечно-сосудистые заболевания, у 52% – сахарный диабет и у 16% – патология почек. До начала исследования, 75% пациентов получали как минимум один ранее назначенный антигипертензивный препарат (табл. 1): 33% принимали диуретики, 28% – ингибиторы АПФ, 17% – антагонисты кальция и 9% – бета-адреноблокаторы. Согласно протоколу исследования, никто из участников не получал ранее назначенные блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1 типа (БРА). В предшествовавшие исследованию 3 месяца, 43% больных получали комбинированную терапию: 30% принимали два препарата, 10% – три препарата, и 3% – 4 препарата. Гиполипидемическую терапию ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины) получали лишь 13% больных.

По данным физического обследования, средний рост участников составлял 173 ± 10 см, средний вес – 86 ± 15 кг, и средний ИМТ – 29 ± 4 кг/м². По классификации Keith-Wagner, у 23% участников регистрировалась 0 стадия, у 58% – I стадия и у 19% – II стадия гипертонической ретинопатии. После 4 недель периода отмывания, среднее АД достигало $147 \pm 11/93 \pm 7$



Рис. 2. Сравнение отношения W/L (wall/lumen, толщина сосудистой стенки / диаметр просвета сосуда) у 11 здоровых добровольцев и 55 пациентов с гипертензией. Представлены индивидуальные значения для мужчин и женщин, а также средние величины ($\pm$ стандартные отклонения) для здоровых добровольцев и пациентов с гипертензией.

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми добровольцами.

мм рт. ст. В табл. 2 представлены исходные значения отдельных лабораторных показателей. Уровни восьми наиболее часто определяемых неинвазивных гемодинамических параметров представлены в табл. 3.

В табл. 4 приведены морфологические характеристики резистивных артериол, по данным исходной подкожной биопсии глутеальной области у 55 больных и 11 здоровых добровольцев. Здоровые лица из группы контроля не страдали сопутствующей патологией; их средний возраст составлял 33 ± 3 года, при среднем ИМТ 24 ± 3 кг/м² и среднем АД $111 \pm 9/71 \pm 8$ мм рт. ст. Показатели WW, W/L и MCSA для резистивных сосудов малого калибра у пациентов с гипертензией были достоверно выше ($p < 0,05$), чем у здоровых лиц из группы контроля (рис. 2). Отношение W/L у больных гипертензией варьировало от 8,9% до 26,4%, в то время как в группе контроля оно составляло от 7,4% до 13,6%. Оценка 5-летнего риска сердечно-сосудистой смерти выполнялась с помощью двух шкал – Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention (INDANA) [26] и Consortium for Southeastern Hypertension Council (COSEHC) [27]. Уровни риска для обеих шкал были относительно низкими как для мужчин (32 ± 7 и 33 ± 7 , соответственно), так и для женщин (24 ± 8 и 21 ± 7 , соответственно) (данные представлены в виде “среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего”; $p > 0,05$).

Обсуждение

Во множестве недавно выполненных и продолжающихся исследований оценивается влияние снижения АД на сердечно-сосудистые и почечные

конечные точки. В ряде этих исследований БРА сравнивались с препаратами других классов, обладающими сходным гипотензивным действием. Как правило, оценка эффективности терапии проводилась у лиц пожилого возраста, с длительным стажем гипертензии. В нашем исследовании изучается морфология резистивных сосудов и ряд других параметров на ранних этапах гипертензии, до развития поражения органов-мишеней. Большинство потенциальных участников нашего исследования расценивали состояние своего здоровья как “хорошее” и “очень хорошее”, несмотря на данные лабораторно-инструментального обследования.

Уровни поведенческих факторов риска среди наших пациентов с артериальной гипертензией были ниже, чем в общей популяции, однако не могли считаться идеальными. Курение в анамнезе отмечалось у 41% больных, причем у 16% пациентов индекс курения (число выкуриваемых за сутки сигарет $\times$ число лет курения) превышал 10. В настоящее время продолжали курить 4% больных. По данным диетологического анамнеза, потребление соли более 200 мЭкв/сут отмечалось у 44% участников исследования, однако по результатам анализа отношения натрия и креатинина мочи, этот показатель достигал лишь 8%. Шестьдесят восемь процентов больных сообщали о выполнении того или иного вида физических упражнений, тем не менее, качественная и количественная оценка физической активности представлялась затруднительной. Средний ИМТ 29 кг/м² среди участников исследования, из которого исключались лица с ИМТ > 34 кг/м², свидетельствовал об относительно высокой распространенности избыточной массы тела. У 90% пациентов ИМТ превышал 25 кг/м².

Как и ожидалось, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе была достаточно высокой. Несмотря на нормальные уровни основных биохимических показателей, у значительного числа пациентов отмечалась дислипидемия. У 59% больных регистрировалось повышение концентрации липидов, однако лишь 13% принимали статины. Среди лиц, получающих гиполипидемическую терапию, у 38% сохранялась гиперлипидемия. Повышение сывороточных концентраций гомоцистеина и вч-СРБ, плазменного уровня фибриногена и микроальбуминурия выявлялись у значительной части больных. Лишь у 6% участников уровни этих четырех факторов риска (гомоцистеин, вч-СРБ, фибриноген и микроальбуминурия) были в пределах нормы. Частота повышения уровней одного, двух, трех и всех четырех факторов риска достигала, соответственно, 48%, 34%, 11% и 1%. Как известно, микроальбуминурия является важным маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почек [28, 29].

У 8% наших пациентов экскреция альбумина с мочой превышала 40 мг/г креатинина. Изменения уровней ангиотензина и альдостерона отмечались достаточно редко: лишь у одного пациента концентрация альдостерона превышала норму ($39,8 \text{ нг/дл}$), и у остальных 7 больных уровни альдостерона были выше 20 нг/дл . Частота повышения уровней маркеров воспаления была относительно высокой. Так, у 66% пациентов уровни ФНО-альфа превышали верхнюю границу нормы ($15,3 \text{ пг/мл}$). Средний уровень ФНО-альфа составлял $25,3 \pm 14,5 \text{ пг/мл}$. Средние концентрации молекул адгезии ICAM и VCAM были в пределах ранее описанной нормы ($115\text{--}306 \text{ нг/мл}$ и $395\text{--}714 \text{ нг/мл}$, соответственно). Уровень 5-летнего риска сердечно-сосудистой смерти был низким как для шкалы INDANA, так и для шкалы COSEHC. В частности, относительный риск сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 5 лет по шкале INDANA составлял $1,06\%$ для мужчин и $0,47\%$ для женщин.

Уровни таких неинвазивных гемодинамических параметров, как сердечный выброс и ударный объем, были в пределах нормы. Как и ожидалось, рассчитанные уровни периферического сопротивления были повышенными у пациентов с гипертензией. Значения СПВ, индекса аугментации и эластичности артерий крупного и малого калибра зависели от возраста больных [30]. Возраст наших пациентов варьировал от 32 до 67 лет, при средних значениях 53 ± 8 лет. Девять больных были в возрасте 32–49 лет, 23 — в возрасте 40–49 лет, 43 — в возрасте 50–59 лет и 25 — в возрасте 60–67 лет. Согласно ранее полученным данным, средние значения плечелодыжечной СПВ у лиц в возрасте около 55 лет составляют 1350 мм/с [30]. Среди наших пациентов этот показатель достигал 1659 мм/с . Нормальные значения эластичности сосудов крупного и малого калибра, как было показано ранее, составляют >166 и $>860 \text{ мл/мм рт. ст.}$, соответственно [31]. У наших больных средние значения этих показателей достигали, соответственно, 128 и $465 \text{ мл/мм рт. ст.}$, что свидетельствовало о снижении сосудистой податливости.

Литература

1. Schiffrin EL. Reactivity of small blood vessels in hypertension: relation with structural changes. State of the art lecture. Hypertension Feb; 19 (2 Suppl.): 11 1-9, 1992.
2. Li JS, Sharifi AM, Schiffrin EL. Effect of AT1 angiotensin-receptor blockade on structure and function of small arteries in SHR. J. Cardiovasc Pharmacol Jul; 30 (1): 75-83, 1997.
3. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, et al. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. Circulation Apr 11; 101 (14): 1653-9, 2000.
4. Sharifi AM, Li JS, Endemann D, et al. Effects of enalapril and amlodipine on small-artery structure and composition, and on endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. J. Hypertens Apr; 16 (4): 457-66, 1998.
5. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries with previously untreated essential hypertension. Hypertension Apr; 25 (4 Pt 1): 474-81, 1995.
6. Intengan HD, Deng LY, Li JS, et al. Mechanics and composition of human subcutaneous resistance arteries in essential hypertension. Hypertension Jan; 33 (1 Pt 2): 569-74, 1999.
7. Izzard AS, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, et al. Small artery structure and hypertension, adaptive changes and target organ damage. J. Hypertens Feb; 23 (2): 247-50, 2005.
8. Park JB, Charhonneau F, Schiffrin EL. Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. J. Hypertens Mar; 19 (3): 415-20, 2001.
9. 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 noninsulin-dependent diabetes mellitus. Hypertension Apr; 45 (4): 659-65, 2005.

Ремоделирование резистивных сосудов малого калибра является одним из основных признаков раннего сосудистого поражения при артериальной гипертензии [1]. У подавляющего большинства наших пациентов, которым была выполнена биопсия, имелись морфологические признаки ремоделирования сосудов малого калибра. Средние значения отношения W/L у 11 здоровых добровольцев с нормальным уровнем АД составляли $11,0 \pm 2,0\%$ (от $7,5\%$ до $13,1\%$). У пациентов с гипертензией отмечалось повышение этого параметра на 40% — до среднего уровня $15,4 \pm 3,9\%$. Отношение W/L у больных с гипертензией варьировало от $8,9\%$ до $26,4\%$; при этом лишь у 5 пациентов оно не превышало средний уровень для группы контроля. Таким образом, оценка выраженности сосудистого ремоделирования с помощью глутеальной биопсии может рассматриваться в качестве перспективного метода определения тяжести сосудистого поражения на ранних стадиях артериальной гипертензии [1, 7].

Заключение

Исследование VIOS предоставляет важную информацию о морфологии резистивных сосудов малого калибра, состоянии сосудов сетчатки, неинвазивных гемодинамических параметрах и биологических маркерах риска у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией 1 ст. Для большинства этих показателей исходные уровни превышали норму. В ходе исследования VIOS может быть установлено, оказывает ли класс антигипертензивного препарата существенное влияние на степень обратного развития сосудистого ремоделирования, и является ли это влияние независимым от гипотензивного эффекта изучаемых лекарственных средств. Подавление РАС за счет блокады AT_1 рецепторов может способствовать обратному развитию ремоделирования не только миокарда и почечных клубочков, но и резистивных сосудов малого калибра, независимо от их локализации. Это, в свою очередь, может обеспечивать более надежную защиту органов-мишеней.

10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42 (6): 1206-52, 2003.
11. Yoltoyama H, Averill DB, Brosnihan KB, et al. Role of blood pressure reduction in prevention of cardiac and vascular hypertrophy. *Am J Hypertens* Jul; 18 (7): 922-9, 2005.
12. Drazner MH, Thompson B, Rosenberg PB, et al. Comparison of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* Apr 15; 89 (8): 993-5, 2002.
13. Marik PE, Pendelton JE, Smith R. A comparison of hemodynamic parameters derived from transthoracic electrical bioimpedance with those parameters obtained by thermodilution and ventricular angiography. *Crit Care Med* Sep; 25 (9): 1545-50, 1997.
14. Ventura HO, Taler S.J, Strobeck JE. Hypertension as a hemodynamic disease the role of impedance cardiography in diagnostic, prognostic and therapeutic decision making. *Am J Hypertens* Feb; 18 (2 Pt 2): 26S-43S, 2005.
15. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* Sep; 26 (3) 503-8, 1995.
16. Zimlichman R, Shargorodsky M, Boaz M, et al. Determination of arterial compliance using blood pressure waveform analysis with the CR-2000 system: reliability, and establishment of normal values for healthy European population. The seven European sites study (SESS). *Am J Hypertens* Jan; 18 (1): 65-71, 2005.
17. O'Rourke MF, Pauca AL. Augmentation of the aortic and central arterial pressure waveform. *Blood Press Monit* Aug; 9 (4): 179-85, 2004.
18. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* Dec; 16 (12 Pt 2): 2079-84, 1998.
19. Bond S, Riley WA, Barnes RW, et al. Validation studies of a noninvasive real time B-scan imaging system. In: Budinger TF, Berson AS, Ringquist I, et al., editors. *Noninvasive techniques for assessment of atherosclerosis in peripheral, carotid, and coronary arteries*. New York: Raven: 107-203, 1982.
20. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* May; 25 (3): 359-64, 2002.
21. Brinchmann-Hansen O, Sandvik L. The width of the light reflex on retinal arteries and veins. *Acta Ophthalmol (Copenh)* Aug; 64 (4): 433-8, 1986.
22. Dahlöf R, Stenkula S, Hansson L. Hypertensive retinal vascular changes: relationship to left ventricular hypertrophy and arteriolar changes before and after treatment. *Blood Press* May; 1 (1): 35-44, 1992.
23. Herrington DM, Brosnihan KB, Pussier BE, et al. Differential effects of E and droloxifene on C-reactive protein and other markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* Sep; 86 (9): 4216-22, 2001.
24. Nakamoto H, Ferrario CM, Fuller SB, et al. Angiotensin-(1-7) and nitric oxide interaction in renovascular hypertension. *Hypertension* Apr; 25 (4 Pt 2): 796-802, 1995.
25. Senanayake PD, Moriguchi A, Kumagai H, et al. Increased expression of angiotensin peptides in the brain of transgenic hypertensive rats. *Peptides* 15 (5): 919-26, 1994.
26. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomized controlled trials. *BMJ* Jul 14; 323 (7304): 75-81, 2001.
27. Houston MC, Basile J, Bestermann WH, et al. Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in the southeastern United States. *Am J Med Sci* Jun; 329 (6): 276-91, 2005.
28. Bianchi S, Bigazzi R, Amoroso A, et al. Silent ischemia is more prevalent among hypertensive patients with microalbuminuria and salt sensitivity. *J. Hum Hypertens* Jan; 17 (1): 13-20, 2003.
29. Tomura S, Kawada K, Saito K, et al. Prevalence of microalbuminuria and relationship to the risk of cardiovascular disease in the Japanese population. *Am J Nephrol* 19 (1): 13-20, 1999.
30. Tomiyama H, Yanrasliina A, Arai T, et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement: a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* Feb; 166 (2): 303-9, 2003.
31. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, et al. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension* Jun; 33 (6): 1392-8, 1999.

Abstract

The VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study) study is a randomized, parallel study to determine the relative effects of suppressing the renin-angiotensin system (RAS) with the angiotensin receptor antagonist olmesartan medoxomil versus suppressing sympathetic drive with the beta-adrenoceptor antagonist atenolol on remodeling of the subcutaneous small resistance vessel. Remodeling of small resistance vessels may be the earliest pathologic finding associated with hypertension. It may predate the onset of clinically apparent hypertension.

Methods: In this study, 100 patients with stage I hypertension are characterized at baseline before being treated for 1 year to obtain a goal BP of less than 140/90 mm Hg, as defined by Joint National Committee (JNC)-7. Resistance vessel remodeling is determined using the gluteal fat biopsy technique in the hypertensive patients and a group of normotensive healthy volunteers. Additionally, efforts will be made to define whether noninvasive hemodynamic parameters, retinal vessel measurement changes, or biologic markers may predict and track the underlying vascular morphologic and physiologic changes induced by either regimen during the 12-month treatment period.

Results: The primary endpoint will be the degree of vascular remodeling as obtained from percutaneous biopsy of gluteal subcutaneous resistance vessels in each of two treatment arms compared with the healthy volunteers. The design of the study and the pertinent baseline characteristics of these patients with uncomplicated essential hypertension are presented.

Conclusion: The suppression of the RAS by the blockade of angiotensin II type 1 (AT (1)) receptors may demonstrate remodeling effects on the ubiquitous small resistance vessels similar to that seen in the myocardium and renal glomeruli, thus affording more complete end-organ protection.

Поступила 09/09 – 2010