



Бабаева Н.З., Гаджиев А.Б. ✉

Научно-исследовательский институт кардиологии имени академика Д. Абдуллаева,
Баку, Азербайджан

Изменения структурно-функционального состояния общих сонных артерий и вазомоторной функции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией в процессе антигипертензивной терапии различными препаратами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бабаева Н.З. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы; Гаджиев А.Б. – редактирование.

Этическое заявление: все пациенты были проинформированы о проведении исследования и подтвердили в письменной форме свое согласие на участие, как это рекомендовано Хельсинкской декларацией, и их участие было одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии (протокол № 23/18).

Подана: 26.02.2024

Принята: 09.04.2024

Контакты: azad.gadzhiev.1956@mail.ru

Резюме

Цель. Сравнительная оценка влияния различных режимов антигипертензивной терапии (азилсартан, лозартан и азилсартан+амлодипин) на структурно-функциональное состояние сердца, крупных артерий и эндотелиальную вазомоторную функцию.

Материалы и методы. Было обследовано 93 пациента с АГ 1–3-й степени (65 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 27 до 80 лет (средний возраст $55,0 \pm 1,2$ года). Антигипертензивная терапия проводилась в 3 режимах, при выборе которых учитывались степень и длительность АГ: 31 пациент (1-й режим) получал монотерапию азилсартана медоксомилом в суточной дозе 40 и 80 мг, 27 пациентов (2-й режим) – комбинацию азилсартана медоксомила (40–80 мг в сутки) с амлодипином (5 мг в сутки), наконец, 35 пациентов (3-й режим) – терапию лозартаном в суточной дозе 50 мг. Пациенты принимали указанные препараты в течение года, при этом находились под наблюдением, заключающимся в постоянном проведении мониторинга АД в домашних и амбулаторных условиях. Исходно и через 12 месяцев антигипертензивной терапии проводились повторные исследования: эхокардиографическое исследование сердца, ультразвуковое дуплексное сканирование общих сонных артерий с обеих сторон (определялись интерадвентициальный диаметр, толщина комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротических бляшек и обызвествления в стенках артерий), проба реактивной гиперемии на правой плечевой артерии, отражающая наличие вазомоторной дисфункции эндотелия и ее степень с регистрацией 3 вариантов сосудистого ответа на компрессию/декомпрессию пневматической манжетой: прирост диаметра плечевой артерии – положительная реакция (нормальная эндотелиальная функция); незначительное снижение или отсутствие изменений диаметра от исходного – отрицательная реакция (эн-

дотелиальная дисфункция легкой степени); значительное снижение от исходных значений диаметра плечевой артерии – парадоксальная реакция (эндотелиальная дисфункция тяжелой степени). Полученные данные обрабатывали с помощью программ Statistica 12.6 (StatSoft, USA). Обнаруженные различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Определено достижение целевого уровня АД в большинстве случаев при каждом из 3 вариантов гипотензивной терапии со сравнительно большей частотой при комбинированной терапии азилсартаном и амлодипином. На фоне антигипертензивной терапии в 3 различных режимах отмечалось значительное повышение средних значений ФВ, причем наблюдаемые различия для всех 3 групп пациентов были статистически достоверными ($p < 0,05$). Отмечалась тенденция к снижению средних значений ТМЖП и ТЗС ЛЖ после лечения во всех 3 группах, но различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). Помимо вышеописанных изменений после терапии отмечено снижение частоты выявления диффузного гипокинеза стенок ЛЖ. По результатам ультразвукового доплеровского исследования сонных артерий за год получения различных вариантов антигипертензивной терапии существенной динамики не отмечалось. Выявленная тенденция к повышению значений интерадвентициального диаметра обеих сонных артерий на фоне лечения свидетельствует о незначительном вазодилатирующем эффекте при всех вариантах терапии.

Заключение. Проведенное исследование показало положительное влияние гипотензивной терапии на структурно-функциональное состояние сердца и общих сонных артерий, а также сосудодвигательную активность эндотелия, заключающуюся в положительной динамике некоторых исходно нарушенных показателей.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, целевой уровень артериального давления, сартаны, амлодипин, сердечно-сосудистое ремоделирование, толщина комплекса интима-медиа, проба реактивной гиперемии, вазомоторная дисфункция эндотелия

Nigar Z. Babayeva, Azad B. Hajiyeв ✉

Scientific Research Institute of Cardiology named after Academician D. Abdullayev, Baku,
Azerbaijan

Changes in Structural and Functional State of Common Carotid Arteries and Vasomotor Function of Endothelium in Patients with Arterial Hypertension in the Process of Antihypertensive Therapy with Different Drugs

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Nigar Z. Babayeva – conception and design of the study, literature review; Azad B. Hajiyeв – editing.

Ethical statement: all patients were informed about the study and confirmed in writing their consent to participate, as recommended by the Declaration of Helsinki and their participation was approved by the ethical committee of the Research Institute of Cardiology (protocol no. 23/18).

Submitted: 26.02.2024

Accepted: 09.04.2024

Contacts: azad.gadzhiev.1956@mail.ru

Abstract

Purpose. Comparative evaluation of the effect of different regimens of antihypertensive therapy (azilsartan, losartan and azilsartan+amlodipine) on the structural and functional state of the heart, large arteries and endothelial vasomotor function.

Materials and methods. We examined 93 patients with AH 1–3 degree (65 men and 28 women) aged from 27 to 80 years (mean age 55.0 ± 1.2 years). Antihypertensive therapy was performed in three regimens, the choice of which took into account the degree and duration of AH: 31 patients (1st regimen) received azilsartan medoxomil monotherapy in daily doses of 40 and 80 mg, 27 patients (2nd regimen) – combination of azilsartan medoxomil (40–80 mg per day) with amlodipine (5 mg per day), and finally 35 patients (3rd regimen) – losartan therapy in daily dose of 50 mg. Patients took these drugs for a year and were under observation consisting of continuous BP monitoring at home and in outpatient clinics. Initially and after 12 months of antihypertensive therapy were repeated: echocardiographic cardiac examination, ultrasound duplex scanning of common carotid arteries on both sides (interadventitial diameter, intima-media complex thickness, presence of atherosclerotic plaques and calcification in the arterial walls were determined), reactive hyperemia test on the right brachial artery reflecting the presence of endothelial vasomotor dysfunction and its degree with registration of 3 variants of vascular response to compression/decompression by pneumatic cuff: increase in brachial artery diameter – positive response (normal endothelial function); slight decrease or no change in diameter from baseline – negative response (mild endothelial dysfunction); significant decrease from baseline values of brachial artery diameter – paradoxical response (severe endothelial dysfunction). The obtained data were processed using Statistica 12.6 (StatSoft, USA). The detected differences were considered reliable at the significance level of $p < 0.05$.

Results. Achievement of target blood pressure level was determined in the majority of cases in each of three variants of hypotensive therapy with comparatively higher



frequency in combination therapy with azilsartan and amlodipine. On the background of antihypertensive therapy in 3 different regimens there was a significant increase in mean values of the left ventricular ejection fraction, and the observed differences for all three groups of patients were statistically significant ($p < 0.05$). There was a tendency to decrease the mean values of interventricular septum and left ventricular posterior wall thickness after treatment in all three groups, but the differences did not reach statistical significance ($p > 0.05$). In addition to the described changes after therapy, a decrease in the frequency of diffuse hypokinesia of the left ventricular walls was observed. According to the results of ultrasound doppler study of carotid arteries during the year of receiving different variants of antihypertensive therapy no significant dynamics was observed. The revealed tendency to increase the values of the interadventitial diameter of both carotid arteries against the background of treatment indicates an insignificant vasodilating effect with all variants of therapy.

Conclusion. Obtained data has shown the positive influence of hypotensive therapy on the structural-functional state of the heart and common carotid arteries, as well as on the vasomotor activity of the endothelium, consisting in the positive dynamics of some initially disturbed parameters.

Keywords: arterial hypertension, target blood pressure level, sartans, amlodipine, cardiovascular remodelling, intima-media complex thickness, reactive hyperemia test, endothelial vasomotor dysfunction

■ ВВЕДЕНИЕ

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) встречается примерно у каждого 3-го взрослого жителя старше 40 лет и является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Каждый год АГ является причиной одной из каждых 7 смертей в США и почти половины всех смертей, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инсульт [1]. В литературе имелись указания на то, что, если бы все пациенты с гипертензией получали эффективное лечение для достижения целевого уровня артериального давления (АД), конкретно определенного в современных обновляемых клинических рекомендациях, можно было бы предотвратить примерно 46 000 смертей в год [2].

Среди большого арсенала различных антигипертензивных препаратов особо выделяется группа блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), или сартанов. Четыре препарата из данной группы были одобрены для применения по другим показаниям, кроме лечения АГ. Так, кандесартан и валсартан могут использоваться при терапии сердечной недостаточности [3, 4], а ирбесартан и лозартан показаны для лечения нефропатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД-2) и АГ [5, 6].

Азилсартана медоксомил (генерик Эдарби производства Takeda, Япония) (АЗС-М) является относительно недавним дополнением к антигипертензивным препаратам класса БРА. Он был одобрен FDA (Food and Drug Administration) в феврале 2011 г. [7].

АЗС-М показан для лечения АГ у взрослых начиная с возраста 18 лет и старше. Одобрен для применения в виде монотерапии либо в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

Недавние исследования показали, что азилсартана медоксомил эффективнее, чем другие БРА, например олмесартан и валсартан, а также ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) рамиприл, в снижении уровня систолического АД [8–11]. Также было показано, что комбинация АЗС-М и блокатора кальциевых каналов амлодипина с еще большей эффективностью снижает уровень систолического АД, кроме того, при этой комбинации становится возможным снижение применяемых доз, за счет чего уменьшается частота развития периферических отеков, наблюдаемых при монотерапии амлодипином [12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить влияние БРА нового поколения – АЗС-М – на структурно-функциональное состояние сердца и крупных сосудов (артерий) в сравнении с эффектами аналогичной направленности другого БРА старого поколения – лозартана и комбинированного применения АЗС-М с амлодипином.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа является клиническим проспективным исследованием, в котором участвовало 93 пациента с АГ 1–3-й степени. Степень АГ устанавливалась в соответствии с рекомендациями [13].

При поступлении пациентов в стационар после первичного отбора проводились различные методы клинико-инструментального и лабораторного исследования, включавшие выяснение жалоб, осмотр, электрокардиографическое (ЭКГ) и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследования в покое, ультразвуковое исследование сонных артерий, определение липидного профиля плазмы крови. После обследования в исходном состоянии пациентам назначалась антигипертензивная терапия различными препаратами, включая БРА – азилсартана медоксомил или лозартан в суточных дозах, определяемых существующим уровнем систолического и диастолического АД и длительностью АГ. Пациенты принимали указанные препараты в течение года, при этом находились под наблюдением, заключающимся в постоянном проведении мониторинга АД в домашних и амбулаторных условиях, регистрации уровней систолического, диастолического АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС). Через год проведения антигипертензивной терапии выполнялись повторные исследования в полном объеме, описанном выше. Ультразвуковое исследование сердца проводилось для сравнительной оценки динамики параметров структурно-функционального состояния сердца. Исследовались толщина задней стенки (ТЗС) левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу, величина фракции выброса (ФВ) ЛЖ, отражающая сократительную способность миокарда и насосную функцию сердца. При ультразвуковом дуплексном сканировании общих сонных артерий (ОСА) с обеих сторон определялись интерадвентициальный диаметр ОСА, толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), наличие атеросклеротических бляшек и обызвествления в стенках артерий.

Антигипертензивная терапия проводилась в 3 режимах, при выборе которых учитывались степень и длительность АГ. Так, 31 пациент (1-й режим) получал монотерапию азилсартана медоксомилом (АЗС-М) в суточных дозах 40 и 80 мг, 27 пациентов (2-й режим) – комбинацию АЗС-М+амлодипин (40–80 мг+5 мг), наконец, 35 пациентов (3-й режим) – терапию лозартаном в суточной дозе 50 мг. Исходные данные



касательно уровня систолического и диастолического АД, частоты пульса, степени и давности АГ соотносились в 3 группах пациентов, находившихся на различных режимах антигипертензивной терапии. В конце периода получения терапии повторно оценивались структурно-функциональные показатели сердца и магистральных артерий, проводилась сравнительная оценка влияния различных вариантов лечения на уровень АД и лабораторные показатели.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Из включенных в исследование 93 пациентов с АГ 1–3-й степени у 16 ($17,2 \pm 3,9\%$) отмечалась АГ 1-й степени, у 50 ($53,8 \pm 5,2\%$) – АГ 2-й степени и у 19 ($20,4 \pm 4,2\%$) – АГ 3-й степени. Также была выделена особая группа с изолированной АГ, в которую вошли 8 пациентов ($8,6 \pm 2,9\%$). Средний возраст пациентов составил $55,0 \pm 1,2$ (27–80) (σ – 11,6; 95% ДИ 52,6–57,4). 65 (69,9%) пациентов были мужчинами и 28 (30,1%) – женщинами.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов отмечались: ИБС – у 34 пациентов ($36,6 \pm 5,0\%$), стабильная стенокардия 1-го функционального класса (ФК) – у 7 пациентов ($7,5 \pm 2,7\%$), стабильная стенокардия 2-го ФК – у 4 пациентов ($4,3 \pm 2,1\%$), стабильная стенокардия 3-го ФК – у 7 пациентов. У 9 пациентов ($9,7 \pm 3,1\%$) был диагностирован постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), у 27 (27,5%) – сахарный диабет типа 2 (СД-2).

Основной целью антигипертензивной терапии было достижение целевого уровня систолического и диастолического АД. У большинства пациентов с АГ отмечалось снижение обоих показателей АД, причем различия между первичными, месячными и годовыми показателями были значимыми ($p < 0,0001$). Данные, полученные при проведении сравнительной оценки эффективности 3 режимов антигипертензивной терапии в достижении целевого уровня АД в соответствии с клиническими рекомендациями, представлены в табл. 1 (исходные значения, значения через 1 и 12 месяцев получения терапии).

Соответственно, наблюдалось динамическое изменение показателя среднего давления ($АД_{ср}$). Исходно самое высокое значение $АД_{ср}$ было зафиксировано в 3-й группе ($129,8 \pm 2,4$) пациентов, получавших терапию АЗС-М+амлодипин. Сравнительно более низким оно было в группе пациентов, получавших монотерапию лозартаном ($123,0 \pm 1,1$), и еще ниже в группе пациентов, получавших терапию АЗС-М ($121,5 \pm 2,1$). Различия между группами по данному показателю достигали статистической значимости ($p = 0,007$). При наблюдении через 1 месяц значение $АД_{ср}$ было выше в группах, получавших терапию АЗС-М+амлодипин и монотерапию лозартаном ($106,6 \pm 1,4$ и $106,9 \pm 0,7$), а в группе, получавшей монотерапию АЗС-М, оно было самым низким ($103,0 \pm 0,7$). Разница между группами была статистически значимой ($p = 0,037$). Через 1 год наблюдения показатель $АД_{ср}$ оставался практически на том же уровне в группах АЗС-М+амлодипин и лозартан ($93,6 \pm 1,2$ и $93,2 \pm 0,8$), но сравнительно ниже был в группе, получавшей монотерапию АЗС-М ($91,1 \pm 1,3$), хотя различия между группами не достигали статистической значимости ($p = 0,253$). Во всех 3 сравниваемых группах пациентов динамика изменения показателей $АД_{ср}$ за период наблюдения (с учетом различий между предыдущим и последующим показателями через 1, 2, 3, 6 и 12 месяцев получения терапии) достигала статистически значимого уровня ($p < 0,0001$).

Определенные различия между 3 сравниваемыми группами пациентов наблюдались в показателях частоты пульса, определенных при первичном обследовании

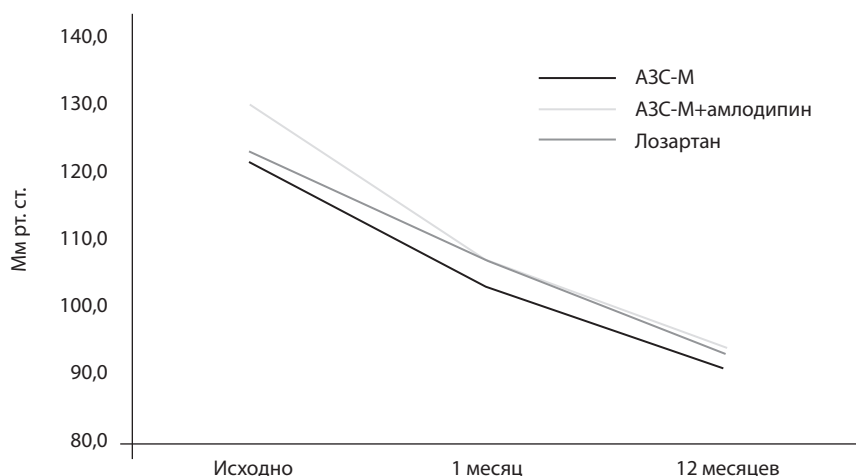


Рис. 1. Динамическое изменение среднего артериального давления в группах пациентов, получавших различные режимы антигипертензивной терапии
Fig. 1. Dynamic change in mean arterial pressure in groups of patients receiving different regimens of antihypertensive therapy

и через 1 месяц получения терапии. При первичном обследовании частота пульса была наиболее высокой в группе, получавшей монотерапию лозартаном ($87,7 \pm 1,9$), сравнительно ниже в группе, получавшей терапию АЗС-М+амлодипин ($83,8 \pm 1,9$), и самой низкой в группе, получавшей монотерапию АЗС-М ($81,5 \pm 1,5$), при этом различия между группами находились на статистически значимом уровне ($p=0,045$). Через 1 месяц после лечения частота пульса снизилась во всех 3 группах. В группе, получавшей АЗС-М+амлодипин, частота пульса была выше, чем в других 2 группах ($74,2 \pm 1,1$), в группах, получавших монотерапию АЗС-М или лозартаном, – практически на одинаковом уровне ($72,8 \pm 1,1$ и $72,9 \pm 0,9$). При этом статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=0,574$). Во всех 3 группах данный показатель снизился после лечения ($p<0,0001$).

На основании полученных результатов можно утверждать, что антигипертензивная эффективность всех 3 режимов лечения была высокой, поскольку как уровень АД, так и частота сердечных сокращений (ЧСС) достигали целевых с течением времени. Следует также отметить, что в зависимости от различий, наблюдаемых в исследуемых показателях при первичном обследовании, монотерапия АЗС-М и лозартаном применялась главным образом у пациентов с легкой и умеренной АГ (1–2-я степень), тогда как комбинация АЗС-М+амлодипин – у пациентов с тяжелой АГ (3-я степень), плохо отвечающей на терапию. Тем не менее, согласно полученным нами данным, каждый из описанных режимов терапии проявил свою эффективность и безопасность.

Через 12 месяцев проведения терапии наблюдались существенные изменения по ряду параметров эхокардиографического исследования сердца.

Так, фракция выброса (ФВ) ЛЖ через 12 месяцев лечения в целом по всей группе пациентов достоверно возросла (исходно – $56,0 \pm 0,8\%$; через 1 год терапии –

62,4±0,6%) (F=41,516; p<0,0001). Показатели ТМЖП после терапии достоверно снизились (исходно – 11,9±0,2 мм, после лечения – 11,4±0,1 мм) (F=5,770; p=0,017). Несколько снизились также и показатели ТЗС ЛЖ после терапии (исходно – 11,1±0,1 мм, через 12 месяцев терапии – 10,8±0,1 мм), хотя различия не достигали статистической значимости (F=2,941; p=0,088).

Помимо вышеописанных изменений отмечено снижение частоты выявления другого эхокардиографического признака – диффузного гипокинеза стенок ЛЖ. Так, гипокинез наблюдался у 9 пациентов (9,7%) до начала лечения, а после проведения терапии – только у 3 пациентов (3,2%) ($\chi^2=3,207$; p=0,073). При распределении по значениям ФВ количество пациентов с нормальной ФВ (выше 55%) через 12 месяцев терапии увеличилось с 62 (66,7%) до 82 (88,2%). Число пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ (45–55%) снизилось с 22 (23,7%) до 11 пациентов (11,8%), тогда как из 9 пациентов с сниженной ФВ (35–45%) через 1 год терапии не обнаружилось ни одного, что свидетельствовало о достоверном снижении их числа ($\chi^2=15,444$; p<0,0001).

Полученные результаты показывают, что на фоне проведения регулярной гипотензивной терапии наряду со снижением уровня АД наблюдалось значительное улучшение структурно-функционального состояния сердца, снижение признаков гипертрофии и улучшение питания миокарда (снижение числа пациентов с гипокинезом стенок ЛЖ).

На фоне антигипертензивной терапии в 3 различных режимах отмечалось значительное повышение средних значений ФВ, причем наблюдаемые различия для всех 3 групп пациентов были статистически достоверными (p<0,05). Отмечалась тенденция к снижению средних значений ТМЖП и ТЗС ЛЖ после лечения во всех 3 группах, но различия не достигали статистической значимости (p>0,05).

В группе пациентов, принимавших монотерапию АЗС-М, до лечения у 22 человек отмечались нормальные значения ФВ, после лечения их число возросло до 26. Число пациентов с промежуточной ФВ составило 6 человек до лечения (19,4%) и 5 человек после лечения (16,1%). Хотя количество пациентов со сниженной ФВ до лечения составляло 3 человека (9,7%), в этой группе пациентов не наблюдалось динамики после лечения ($\chi^2=3,424$; p=0,180).

Таблица 1
Динамика некоторых эхокардиографических показателей после различных вариантов гипотензивной терапии
Table 1
Dynamics of some echocardiographic parameters after different variants of hypotensive therapy

Эхокардиографические показатели	АЗС-М		АЗС-М+амлодипин		Лозартан	
	До (M±m)	После (M±m)	До (M±m)	После (M±m)	До (M±m)	После (M±m)
ФВ (%)	56,2±1,5	60,9±1,1	57,4±1,4	63,0±1,1	54,7±1,2	63,2±1,0
Достоверность	F=6,488; p=0,013		F=10,597; p=0,002		F=29,185; p<0,0001	
ТМЖП (мм)	11,8±0,3	11,4±0,3	11,6±0,2	11,0±0,2	12,3±0,2	11,8±0,2
Достоверность	F=1,002; p=0,321		F=3,307; p=0,075		F=2,615; p=0,111	
ТЗС ЛЖ (мм)	11,0±0,3	10,7±0,3	11,3±0,3	10,8±0,2	11,1±0,2	10,8±0,2
Достоверность	F=0,660; p=0,420		F=1,799; p=0,186		F=0,729; p=0,396	

Примечание: до – до терапии; после – после терапии.

В группе пациентов, принимавших АЗС-М+амлодипин, нормальные значения ФВ были зарегистрированы у 19 человек (70,4%) до лечения, а после лечения это число возросло до 25 (92,6%). Число пациентов с промежуточной ФВ до лечения составляло 6 человек (22,2%), а после лечения снизилось до 2 (7,4%). Сниженная ФВ была диагностирована у 2 пациентов (7,4%) до лечения и ни у одного пациента – после лечения. Все описанные различия в частоте выявляемости различных типов пациентов в зависимости от величины ФВ до и после лечения в этой группе не были статистически достоверными ($\chi^2=4,818$; $p=0,090$).

В группе пациентов, получавших терапию лозартаном, нормальная ФВ наблюдалась у 21 человека до лечения (60,0%) и у 31 после лечения. Промежуточная ФВ до лечения была отмечена у 10 пациентов (28,6%), а после лечения – у 4 (11,4%). Хотя сниженная ФВ наблюдалась у 4 пациентов (11,4%) до лечения, ни один пациент со сниженной ФВ не был обнаружен в этой группе после лечения. В этой группе пациентов различия в частоте выявляемости пациентов с различными уровнями ФВ, наблюдаемыми до и после лечения, достигали уровня статистической значимости ($\chi^2=8,495$; $p=0,014$).

В группе пациентов, получавших монотерапию АЗС-М, диффузный гипокинез в исходном состоянии обнаруживался у 3 человек (9,7%) из 31, но не был выявлен ни у одного пациента после лечения, хотя указанные различия и не были статистически значимыми ($\chi^2=3,153$; $p=0,076$).

В группе пациентов, получавших комбинированную терапию АЗС-М+амлодипин, гипокинез отмечался также у 3 человек (11,1%) из 27 до лечения и у 1 человека (3,7%) после лечения. Различия не были статистически достоверными ($\chi^2=1,080$; $p=0,299$).

В группе пациентов, получавших терапию лозартаном, гипокинез выявлялся у 3 (8,6%) из 35 человек до начала терапии и у 2 человек (5,7%) после терапии, при этом различия не были статистически значимыми ($\chi^2=0,215$; $p=0,643$).

В исходном состоянии и по окончании годового курса гипотензивной терапии, осуществляемой в 3 различных режимах, проводилось ультразвуковое исследование сосудов шеи (общих сонных артерий) со сравнением полученных результатов при первичной и конечной точках обследования. В 3 группах пациентов, получавших различные режимы лечения, были получены различные результаты.

В ходе обследования всех пациентов с АГ проводилось измерение интерадвентициального диаметра (ИАД) и толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) в правой и левой ОСА. У некоторых пациентов выявлялись атеросклеротические бляшки (АСБ) во внутреннем просвете артерии, повышение эхогенности АСБ с неровными эхоконтурами поверхности бляшки или визуализация АСБ в более компактной форме – с ровной, четко очерченной плотной поверхностью.

Несмотря на определенную динамику показателей в исходном состоянии и через 1 год получения терапии, различия между показателями не были статистически значимыми ($p>0,05$). В целом в группе лечения ИАД правой ОСА при исходном обследовании составил $7,71\pm 0,11$ мм, при повторном – $7,76\pm 0,10$ мм, отражая незначительное, статистически незначимое увеличение ($p=0,727$). Исходные и повторные значения ТКИМ в правой ОСА между собой практически не различались, что может свидетельствовать об отсутствии прогресса патологических изменений стенок ОСА при проведении терапии в течение года. ИАД левой ОСА исходно составлял $7,59\pm 0,11$ мм, а при повторном обследовании – $7,66\pm 0,11$ мм. Как и в правой ОСА, не



отмечалось исходного увеличения диаметра сосуда, а разница между 2 показателями была статистически незначимой ($p=0,665$). Величина ТКИМ левой ОСА составила $1,13\pm 0,02$ мм в исходном состоянии и $1,14\pm 0,02$ мм при повторном обследовании. Хотя за 12 месяцев данный показатель увеличился на 0,01 мм, разница была также статистически незначимой ($p=0,601$).

В группе пациентов, получавших монотерапию АЗС-М, исходное среднее значение ИАД в правой ОСА составило $7,63\pm 0,21$ мм, а при повторном обследовании через 1 год получения терапии – $7,65\pm 0,18$ мм. Несмотря на небольшое увеличение данного показателя обнаруженные различия не были достоверными ($p=0,938$). Следует отметить, что снижение ТКИМ, как и диаметра АСБ, считается признаком обратного развития атеросклеротического процесса. Исходное среднее значение ТКИМ в правой ОСА составило $1,16\pm 0,04$ мм, при повторном осмотре – $1,14\pm 0,04$ мм, что выявило тенденцию к некоторому снижению показателя (на 0,02 мм), хотя различия между показателями также не были статистически достоверными ($p=0,771$). ИАД в левой ОСА исходно составил $7,59\pm 0,11$ мм, при повторном обследовании – $7,66\pm 0,11$ мм. Хотя и наблюдалось незначительное увеличение данного показателя, статистически значимой разницы не выявлялось ($p=0,833$). Величина ТКИМ в левой ОСА составила $1,08\pm 0,04$ мм в исходном состоянии и $1,09\pm 0,04$ мм при повторном обследовании через 1 год. Хотя показатель увеличился на 0,01 мм, разница также не была статистически значимой ($p=0,775$).

В группе пациентов, получавших терапию АЗС-М+амлодипин, ИАД в правой ОСА исходно составлял $8,12\pm 0,22$ мм; при повторном обследовании – $8,10\pm 0,20$ мм; различия не были статистически значимыми ($p=0,966$), хотя и отмечалась тенденция к увеличению показателя. Исходный показатель ТКИМ в правой ОСА составил $1,14\pm 0,04$ мм, при повторном обследовании – $1,15\pm 0,04$ мм. Отмечалась тенденция к увеличению показателя (на 0,01 мм), но различия также не были достоверными ($p=0,928$). Значения ИАД в левой ОСА исходно составляли $7,85\pm 0,26$ мм, при повторном обследовании – $7,90\pm 0,26$ мм; различия не были достоверными ($p=0,879$). Исходный показатель ТКИМ в левой ОСА составил $1,17\pm 0,04$ мм, при повторном обследовании – $1,19\pm 0,04$ мм. Несмотря на тенденцию к увеличению показателя (на 0,02 мм), различия не были достоверными ($p=0,773$).

В группе пациентов, получавших монотерапию лозартаном, величина ИАД правой ОСА при исходном обследовании составила $7,47\pm 0,16$ мм, при повторном – $7,60\pm 0,15$ мм; различия были незначимыми ($p=0,548$). Исходный показатель ТКИМ для правой ОСА составил $1,04\pm 0,04$ мм, при повторном обследовании – $1,06\pm 0,04$ мм, отмечалась тенденция к увеличению показателя (на 0,02 мм), но различия не были статистически достоверными ($p=0,756$). Исходное значение ИАД левой ОСА составило $7,39\pm 0,17$ мм, при повторном обследовании – $7,49\pm 0,17$ мм. Как и для правой ОСА, не отмечалось значимых различий между 2 показателями ($p=0,684$). ТКИМ в левой ОСА исходно составляла $1,13\pm 0,04$ мм; при повторном обследовании – $1,15\pm 0,04$ мм. Хотя за 1 год этот показатель увеличился на 0,02 мм, различие не было достоверным ($p=0,737$).

Таким образом, по результатам ультразвукового доплеровского исследования ОСА за 1 год получения различных вариантов антигипертензивной терапии существенных изменений структурного состояния не отмечалось. Выявленная тенденция к повышению значений ИАД обеих ОСА у пациентов с АГ на фоне лечения свидетель-

ствуется о незначительном вазодилатирующем эффекте при всех вариантах терапии. Известно, что ТКИМ является одним из ранних показателей развития атеросклеротического процесса. Очевидно, что по прошествии определенного промежутка времени у пациентов с АГ и особенно у пациентов с СД-2 или при нередком сочетании обоих заболеваний прогрессивно развивается атеросклеротический процесс, одним из ранних признаков которого является увеличение ТКИМ. Имеются предположения о том, что адекватная гипотензивная терапия способна предотвратить подобные тенденции. Результаты нашего исследования подтверждают, что за 12 месяцев гипотензивной терапии существенного прироста значений ТКИМ не отмечалось, а в некоторых случаях данный показатель оставался неизменным. Только в группе, получавшей монотерапию АЗС-М, наблюдалось снижение средней величины ТКИМ в правой ОСА, хотя оно и не достигло статистически значимой степени. Тем не менее данный факт может свидетельствовать о возможной пользе указанного препарата в профилактике прогрессирования атеросклероза.

ПРГ, отражающая наличие вазомоторной дисфункции эндотелия и ее степень, проводилась при первичном обследовании и через 1 год получения гипотензивной терапии. При проведении ПРГ возможны 3 варианта сосудистого ответа на компрессию/декомпрессию пневматической манжетой: прирост диаметра плечевой артерии – положительная реакция (нормальная эндотелиальная функция); незначительное снижение или отсутствие изменений диаметра от исходного – отрицательная реакция (эндотелиальная дисфункция легкой степени); значительное снижение от исходных значений диаметра плечевой артерии – парадоксальная реакция (эндотелиальная дисфункция тяжелой степени). Результаты конечной точки сравнивались с исходными данными. В нижеследующей таблице представлены результаты, полученные при проведении ПРГ в 3 группах, получавших различные режимы терапии (табл. 2).

Таблица 2
Динамика вариантов сосудистого ответа (типа реакции) при проведении пробы реактивной гиперемии в группах пациентов, получавших различные варианты терапии, до и после лечения
Table 2
Dynamics of vascular response variants (type of reaction) during the reactive hyperemia test in groups of patients, receiving different variants of therapy, before and after treatment

Группы	Положительная реакция		Отрицательная реакция		Парадоксальная реакция	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
Всего (n=93)	39 (41,9%)	63 (67,7%)	21 (22,6%)	23 (24,7%)	33 (35,5%)	7 (7,5%)
АЗС-М (n=31)*	10 (32,3%)	21 (67,7%)	9 (29,0%)	10 (32,3%)	12 (38,7%)	0
АЗС-М+амлодипин (n=27)**	12 (44,4%)	23 (85,2%)	8 (29,6%)	4 (14,8%)	7 (25,9%)	0
Лозартан (n=35)***	17 (48,6%)	19 (54,3%)	4 (11,4%)	9 (25,7%)	14 (40,0%)	7 (20,0%)

Примечание: * p<0,0001; ** p<0,01; *** p>0,05.



Как видно из табл. 2, во всех группах пациентов положительная сосудистая реакция отмечалась у 39 пациентов (41,9%) при первичном обследовании до лечения и у 63 пациентов (67,7%) при повторном обследовании через 1 год получения терапии. Отрицательная сосудистая реакция наблюдалась у 21 пациента (22,6%) при первичном обследовании (до лечения) и у 23 пациентов (24,7%) при повторном обследовании через 1 год получения терапии. Парадоксальная сосудистая реакция отмечалась у 33 пациентов (22,6%) при исходном обследовании и у 7 пациентов (7,5%) при повторном обследовании через 12 месяцев. В данном случае различия были статистически значимыми ($\chi^2=22,638$; $p<0,0001$).

В группе пациентов, получавших монотерапию АЗС-М, положительный сосудистый ответ отмечался у 10 пациентов (32,3%) при первичном обследовании и у 21 пациента (67,7%) при обследовании через 1 год терапии. Полученные различия были статистически значимыми ($\chi^2=15,956$; $p<0,0001$), т. е. на фоне терапии произошло устранение эндотелиальной дисфункции у 11 пациентов, как видно, за счет изменения парадоксального сосудистого ответа в положительный. Отрицательная сосудистая реакция наблюдалась у 9 пациентов (29,0%) при исходном обследовании до лечения и у 10 пациентов (32,3%) при контрольном обследовании через 1 год. Парадоксальная сосудистая реакция наблюдалась у 12 пациентов (38,7%) при исходном обследовании до лечения, однако повторного обследования через 1 год получения терапии не проводилось.

В группе лечения АЗС-М+амлодипин положительная сосудистая реакция отмечалась у 12 пациентов (44,4%) при первичном обследовании (до лечения) и у 23 пациентов (85,2%) при контрольном обследовании через 1 год. Отрицательная сосудистая реакция наблюдалась у 8 пациентов (29,6%) при первичном осмотре до лечения и у 4 пациентов (14,8%) при контрольном осмотре через 1 год. Парадоксальная сосудистая реакция наблюдалась у 7 пациентов (25,9%) при первичном обследовании до лечения, но ни у одного пациента не выявлялась при повторном обследовании через 1 год на фоне лечения. Различия были статистически значимыми ($\chi^2=11,790$; $p=0,003$).

В группе лечения лозартаном положительная сосудистая реакция была зарегистрирована у 17 пациентов (48,6%) при первичном обследовании до начала лечения и у 19 пациентов (54,3%) при повторном обследовании через 1 год. Отрицательный сосудистый ответ наблюдался у 4 пациентов (11,4%) при первичном обследовании и у 9 пациентов (25,7%) при повторном обследовании через 1 год. Парадоксальный вазомоторный ответ наблюдался у 14 пациентов (40,0%) при исходном обследовании до лечения и у 7 пациентов (20,0%) при повторном обследовании через 1 год. Различия были статистически значимы ($\chi^2=4,368$; $p=0,113$) (рис. 2).

В целом результаты повторных обследований в конце 1 года свидетельствуют об улучшении функционального состояния эндотелия. Проявлением этого является отсутствие в группе лечения количества пациентов с парадоксальной реакцией на статистически значимом уровне и, напротив, увеличение пациентов с отрицательной и положительной сосудистой реакцией.

При проведении сравнительной оценки терапии 3 гипотензивными средствами были выявлены определенные различия. Улучшение функции эндотелия было обнаружено во всех 3 группах. Однако статистически значимая разница наблюдалась в группах, получавших терапию АЗС-М и АЗС-М+амлодипин. У большого числа

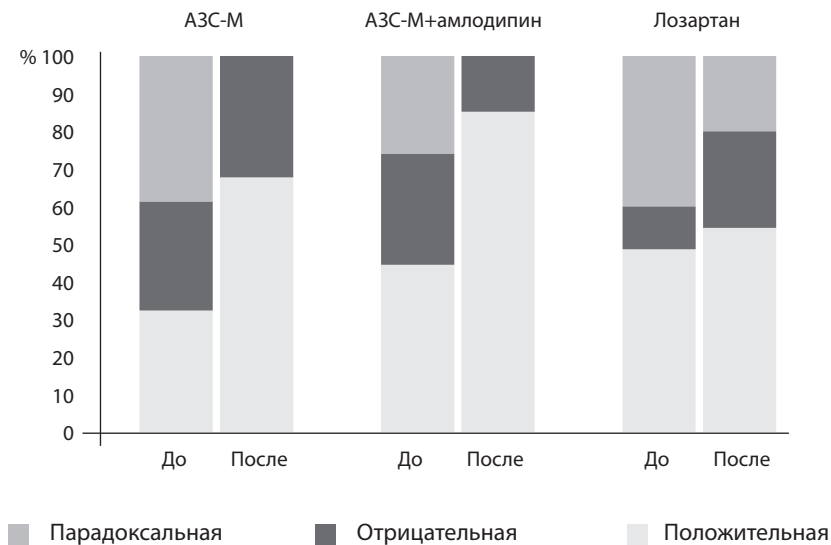


Рис. 2. Динамика вариантов сосудистого ответа (реакций) при проведении пробы реактивной гиперемии в группах пациентов, получавших различные варианты антигипертензивной терапии
Fig. 2. Dynamics of vascular response variants (reactions) during the reactive hyperemia test in groups of patients receiving different variants of antihypertensive therapy

пациентов, у которых исходно (до терапии) наблюдался парадоксальный сосудистый ответ при проведении ПРГ, после монотерапии АЗС-М эндотелиальный вазомоторный ответ изменялся на положительный. Хотя часть пациентов, получавших терапию лозартаном, улучшила эндотелиальный ответ при ПРГ, различия не достигали статистической значимости.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало положительное влияние гипотензивной терапии на структурно-функциональное состояние сердца, общих сонных артерий и сосудодвигательную активность эндотелия, заключающееся в положительной динамике некоторых исходно нарушенных показателей, отражающих вышеуказанные характеристики. Определены значимость и преимущества каждого из 3 гипотензивных препаратов, в том числе комбинированной терапии, в достижении как целевого уровня АД, так и сопряженного улучшения состояния сердечно-сосудистой системы в целом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560–2572.
2. Farley TA, Dalal MA, Mostashari F, Frieden TR. Deaths preventable in the U.S. by improvements in use of clinical preventive services. *Am J Prev Med*. 2010;38:600–609.



3. Atacand (candesartan cilexetil), prescribing information. Wilmington, Del.: AstraZeneca; Apr, 2011.
4. Diovan (valsartan), prescribing information. East Hanover N.J.: Novartis; Apr, 2011.
5. Avapro (irbesartan), prescribing information. New York: Bristol-Myers Squibb Sanofi-Synthelabo Partnership; Apr, 2011.
6. Cozaar (losartan potassium), prescribing information). Whitehouse Station, N.J.: Merck&Co., Inc.; Jul, 2011.
7. FDA approves Edarbi to treat hypertension. Feb 25, 2011. Available at: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm244722.htm (accessed May 4, 2011).
8. White W.B., Weber M.A., Sica D., et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension*. 2011;57(3):413–420.
9. Bönner G., Bakris G.L., Sica D., et al. Comparison of antihypertensive efficacy of the new angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil with ramipril (Abstract). *J Hypertens*. 2010;28(e-Suppl A):e283.
10. Sica D., White W.B., Weber M.A., et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs. valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:467–472.
11. Bakris G.L., Sica D., Weber M., et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:81–88.
12. Weber M.A., White W.B., Sica D., et al. Antihypertensive efficacy of the novel angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil in combination with amlodipine (Abstract). *J Hypertens*. 2010;28(e-Suppl A):e279–e280.
13. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
14. WMA. Declaration of Helsinki Ethical Principles for medical research involving human subjects. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.