DOI: 10.18087/cardio.2019.11.n803

Кочетков А. И.[1], Остроумова О. Д.[1], Борисова Е. В.[2], Пиксина Г. Ф.[2]

[1] ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

[2] ГБУЗ «ГКБ им. Е. О. Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Механизмы формирования вариабельности артериального давления и возможности антигипертензивных препаратов в ее коррекции

Ключевые слова: вариабельность артериального давления, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, барорефлекс, жесткость артерий, старение, брадикинин, периндоприл, амлодипин.

Ссылка для цитирования: Кочетков А. И., Остроумова О. Д., Борисова Е. В., Пиксина Г. Ф. Механизмы формирования вариабельности артериального давления и возможности антигипертензивных препаратов в ее коррекции. Кардиология. 2019;59(11):56–65.

Резюме

Вариабельность артериального давления (ВАД) – это колебания артериального давления (АД) за определенный промежуток времени под воздействием различных факторов. Актуальность вопроса повышенной ВАД обусловлена предиктивной ценностью данного параметра как фактора риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений. Доказано, что в возникновении повышенной ВАД ведущую роль играют нарушения в функционировании барорефлекторного аппарата магистральных артерий, которые, в свою очередь, опосредованы повышением жесткости сосудистого русла, эффектами ангиотензина II и симпатической части вегетативной нервной системы, дисфункцией эндотелия, дефицитом оксида азота и процессами старения в том числе сосудистого. Преимущества в коррекции повышенной ВАД имеют антигипертензивные препараты, воздействующие на максимальное количество патофизиологических звеньев ее повышения. Такими препаратами являются периндоприл и амлодипин, которые способны влиять практически на весь спектр причин возникновения повышенной ВАД и оптимальным образом снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Kochetkov A. I.[1], Ostroumova O. D.[1], Borisova E. V.[2], Pixina G. F.[2]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Research Center, Moscow, Russia

[2] City Clinical Hospital named after E. O. Mukhin, Moscow, Russia

Mechanisms for the Development of Blood Pressure Variability and the Potential of Antihypertensive Drugs in Their Correction

For citation: Kochetkov A. I., Ostroumova O. D., Borisova E. V., Pixina G. F. Mechanisms for the Development of Blood Pressure Variability and the Potential of Antihypertensive Drugs in Their Correction. Kardiologiia. 2019;59(11):56–65.

Summary

Blood pressure variability (BPV) is the fluctuations of blood pressure over a certain period of time under the influence of various factors. The issue of increased BPV is of particular clinical importance due to high predictive value of this parameter as a risk factor for fatal and non-fatal cardiovascular, cerebrovascular and renal events. It is proved that in the BPV increasing, the key role is played by impairments in arterial baroreflexes, which, in turn, are mediated by increased vascular stiffness, impact of angiotensin II and the sympathetic nervous system, endothelial dysfunction, nitric oxide deficiency and aging, including the vascular aging. Antihypertensive drugs that targeting largest amount of pathophysiological mechanisms in BPV increasing have a most advantages in correcting excessive pressure fluctuations. In this regard such drugs are perindopril and amlodipine, which can eliminate almost the entire spectrum of increased BPV causes and, therefore, optimally reduce the cardiovascular risk.

Information about the corresponding author: Ostroumova Olga D. – MD, PhD, professor. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Артериальное давление (АД) представляет собой физиологический параметр, неотъемлемой чертой которого являются непрерывные колебания, возникающие в течение различных по длительности временных промежутков (их порядок варьирует от секунд до лет) [1]. Такие изменения АД представляют собой результат взаимодействия факторов окружающей среды (время года, высота над уровнем моря, воздействие стрессоров), физических факторов

(положение тела, объем циркулирующей крови), психоэмоциональных и поведенческих детерминант с сердечно-сосудистыми (в том числе нейрорефлекторными и гуморальными) механизмами, направленными на поддержание так называемого гомеостаза АД. Данные механизмы своей целью имеют обеспечение постоянной адекватной потребностям перфузии того или иного органа, что достигается прежде всего посредством изменения уровня системного АД (например, его увеличение при физической нагрузке и психоэмоциональном стрессе и снижение в период сна). Величина таких колебаний АД, их структура и общий профиль за определенный промежуток времени объединяются термином «вариабельность АД» (ВАД) [2, 3].

По нашему мнению, наиболее рациональной является следующая классификация ВАД [4]:

I. Ритмические колебания АД (beat-to-beat variability)
II. Краткосрочная ВАД
  А. ВАД в рамках одного визита к врачу
  Б. Суточная ВАД, определяемая методом суточного мониторирования АД (СМАД)
III. Среднесрочная ВАД, или ВАД в разные дни
IV. Долгосрочная ВАД
  А. ВАД «от визита к визиту», или межвизитная ВАД
  Б. Сезонная ВАД. Известно, что наименьшие значения АД определяются в летнее время, наибольшие – в зимнее [4, 5].

Одно из первых упоминаний практической важности флуктуаций АД датируется 1970 г. [6], когда J. Conway в передовой статье в журнале Circulation Research, посвященной гемодинамическим аспектам формирования неустойчивой артериальной гипертонии (АГ), указал, что трактовка понятия «артериальное давление» должно производиться с учетом эффектов его изначальной изменчивости. В 1980 г. вышла в свет публикация R. D. Watson и соавт. [7], в которой анализировались факторы, определяющие инвазивно измеренное внутрисосудистое АД и его вариабельность в течение суток у 26 пациентов с АГ. Было обнаружено, что ВАД в рамках исследования зависела от интенсивности физической активности больных, а также от уровня АД. Вариабельность систолического АД (САД) возрастала по мере усугубления нарушений в функционировании синоаортального барорефлекса, а вариабельность диастолического АД (ДАД) увеличивалась при интенсификации тонуса симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС).

Следующим этапом в изучении ВАД явился анализ ее роли в качестве фактора, влияющего на поражение органов-мишеней (ПОМ) и определяющего прогноз [8–10]. В конце 80-х годов прошлого века была доказана связь между ВАД в течение суток и ПОМ (применялся специальный комбинированный индекс, основанный на выраженности признаков гипертрофии левого желудочка, тяжести ретино- и нефропатии). В последние годы повышение интереса к клинической значимости ВАД обусловлено выходом в 2010 г. результатов исследования ASCOT-BPLA [11], в котором продемонстрирована предиктивная ценность различных вариантов этого параметра в отношении смертности и сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

В 2016 г. были опубликованы систематический обзор и мета-анализ S. Stevens и соавт. [12] о взаимосвязи ВАД с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) и смертностью. В него вошли 33 исследования, число участников варьировало от 457 до 122 636, а число пациенто-лет составляло от 2514 до 490 544. В результате было обнаружено, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования статистически значимо связана с повышенным риском смерти от всех причин (отношение рисков [ОР] 1,10 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 1,04 до 1,16), смерти от ССО (ОР 1,12 при 95% ДИ от 1,03 до 1,21) и инсульта (ОР 1,11 при 95% ДИ от 1,01 до 1,21). Повышенная вариабельность САД в период сна служила предиктором ССО (ОР 1,10 при 95% ДИ от 1,01 до 1,20), а повышенная вариабельность САД за сутки ассоциировалась с повышенным риском смерти от всех причин (ОР 1,10 при 95% ДИ от 1,01 до 1,20) и смерти от ССО (ОР 1,12 при 95% ДИ от 1,01 до 1,25) [12]. В 2017 г. опубликован систематический обзор и мета-анализ L. J. Mena и соавт. [13], объединивший 19 исследований (от 169 до 8938 пациентов). В нем изучалась предиктивная значимость различных индексов суточной ВАД. Авторами было выявлено, что средняя реальная вариабельность САД является независимым предиктором развития гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии и болезни мелких сосудов головного мозга, причем результаты оставались статистически значимыми и после поправки на уровень АД и сопутствующие факторы риска. E. Vidal-Petiot и соавт. [14] у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) анализировали риски, ассоциированные с повышением межвизитной ВАД. В данном исследовании принимали участие 15 828 больных. В ходе регрессионного анализа с использованием модели Кокса и поправок на среднее АД, применяемую терапию, исходное наличие поражения сосудов, функциональное состояние почек и сопутствующие факторы риска, наступление первичной конечной точки (время до внезапной сердечной смерти, развития инфаркта миокарда или инсульта) было ассоциировано с повышением межвизитной вариабельности как САД (на каждые 5 мм рт. ст. прироста вариабельности ОР 1,13 при 95% ДИ от 1,06 до 1,21; p<0,001), так и ДАД (ОР 1,28 при 95% ДИ от 1,15 до 1,41; p<0,001). Кроме того, опубликованы результаты исследования [15], в котором на основании сведений Американского регистра ветеранов войны изучалась связь межвизитной ВАД с ССО, смертностью от всех причин и риском развития терминальной стадии хронической болезни почек. В это исследование

были включены данные 2 865 157 человек, а период наблюдения составил около 9 лет. В итоге в числе прочих результатов было выявлено, что межвизитная вариабельность САД статистически значимо ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а при многофакторном анализе по мере перехода от 2-го к 4-му квартилю SD ее взаимосвязь с наличием ИБС, инсульта, хронической болезни почек и общей смертностью прогрессивно увеличивалась.

Высокая клиническая значимость ВАД обусловлена рядом причин. Во-первых, ВАД отражает реактивность физиологических сердечно-сосудистых регулирующих механизмов и служит в известной степени динамическим параметром их функционирования [2]. Во-вторых, ВАД представляет собой источник «шума» при измерении АД и тем самым затрудняет определение его истинной величины у конкретного пациента.

В-третьих, ВАД является предиктором риска развития ССО. Это связано в первую очередь с результатами упомянутого исследования ASCOT-BPLA [10, 11]. Именно в этой работе было впервые выявлено, что вариабельность САД между визитами представляет собой сильный прогностический фактор развития как инсульта, так и инфаркта миокарда, независимый от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), от возраста и пола пациентов. Долгосрочная вариабельность (вариабельность между визитами) ДАД также имела предиктивную ценность, хотя и меньшую, чем вариабельность САД. В исследовании ASCOT впервые было продемонстрировано, что вариабельность САД в рамках визита – достоверный фактор риска развития инсульта и инфаркта миокарда, хотя значение ВАД в рамках одного визита и уступало прогностической ценности ВАД между визитами (долгосрочной ВАД) [10]. В последующих работах была доказана ассоциация ВАД с поражением сердца, сосудов, головного мозга и почек при АГ [12, 16]. В ряде исследований и мета-анализов продемонстрировано, что повышенная ВАД в течение суток, а также в период бодрствования и сна связана с гипертрофией миокарда левого желудочка и его ремоделированием [17–21]. Есть сведения о корреляции ВАД с поражением артериального русла – толщиной интимы–медии, количеством атеросклеротических бляшек [17, 22], а также со скоростью распространения пульсовой волны [18, 21, 23–26]. Другим исключительно важным фактом служит взаимосвязь параметров ВАД с риском развития тяжелых и нередко фатальных ССО – инсультом, инфарктом миокарда, внезапной сердечной смертью, а также риском смерти от различных причин, включая ИБС, церебральные осложнения и ССО в целом [12, 27–29].

В-четвертых, в исследованиях последних лет было высказано предположение, что повышенная ВАД может являться важной мишенью антигипертензивной терапии (АГТ) [2–5, 16]. Имеется большой объем исследований, посвященных влиянию антигипертензивных препаратов (АГП) на различные параметры и типы ВАД. При этом актуальным становится вопрос выбора АГП, наиболее эффективно снижающих ВАД. Очевидно, что такими свойствами будут обладать препараты, которые способны воздействовать на патогенетические звенья в генезе повышенной ВАД и непосредственно подавлять их. Исходя из этого, мы представляем известные в настоящее время потенциальные механизмы формирования ВАД.

Потенциальные механизмы формирования ВАД

На возникновение колебаний АД влияют различные факторы. Один из них – психоэмоциональное состояние человека, действие которого на уровень АД наиболее отчетливо проявляется на фоне стресса и в таком феномене как «гипертония белого халата» [3]. В исследованиях G. Mancia и соавт. [30] с использованием прямой микронейрографии установлено, что повышение АД на фоне его измерения в условиях учреждения здравоохранения связано с патологической вазопрессорной реакцией, обусловленной повышенной активностью симпатических нервных окончаний, залегающих в кожных покровах, и снижением тонуса адренергических нервных проводников скелетной мускулатуры.

Вариации уровня АД (в первую очередь краткосрочная ВАД и ритмические колебания АД) также зависят от фаз дыхания и циклических изменений тонуса вегетативного отдела центральной нервной системы, в которых задействованы барорефлекторные механизмы [1, 3]. В ранних экспериментальных работах продемонстрирована важная роль афферентации от барорецепторов магистральных артерий как фактора, демпфирующего спонтанные колебания АД [3]. В частности, хирургическая инактивация рецепторов каротидного синуса и барорецепторов дуги аорты вела к существенному увеличению колебаний АД. Сходная ситуация имелась у пациентов, перенесших оперативные вмешательства в области шеи по поводу различных заболеваний [3]. В исследованиях с использованием СМАД [3, 31] обнаружена обратная взаимосвязь между среднесуточной ВАД и выраженностью барорефлекса, т. е. чем ниже чувствительность барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса, тем выше среднесуточная ВАД.

В развитии колебаний АД могут также играть роль непосредственно вязкость крови и гуморальные факторы (ангиотензин, эндотелин, оксид азота [NO], брадикинин, инсулин, глюко- и минералокортикоиды), однако эти положения требуют дальнейшего изучения [1, 3]. Обсуждая вопрос о долгосрочной ВАД, следует отметить важную роль приверженности пациента к АГТ, на фоне чего достигается стойкий контроль АД.

ВАД также напрямую коррелирует с показателями жесткости магистральных артерий, которые в свою оче-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(11).

редь служат сильными и независимыми предикторами риска развития ССО. В эпидемиологических исследованиях с участием пациентов с АГ обнаружена независимая связь между краткосрочной ВАД и жесткостью стенок аорты, причем она была сильнее, чем связь между аналогичными параметрами жесткости аорты и средним уровнем АД в течение суток (как в целом за 24 ч, так и отдельно за период сна и бодрствования). В последующем были выявлены аналогичные корреляции жесткости артерий со средне- и долгосрочной ВАД [1].

Как указано выше, артериальный барорефлекс играет ключевую роль в регуляции АД. Дуга данного рефлекса состоит из барорецепторов, залегающих в стенке дуги аорты и каротидном синусе в области устья внутренней сонной артерии и реагирующих на растяжение стенок этих сосудов [1]. Здесь барорецепторы могут воспринимать повышенное трансмуральное напряжение в стенке сосуда, возникающее при повышении системного АД, и в результате этого формировать поток афферентации в зону ствола головного мозга, блокируя здесь активность симпатических центров и стимулируя парасимпатические. В конечном счете возбуждение барорецепторов сонных артерий и дуги аорты ведет к подавлению эфферентных симпатических импульсов к сердечной мышце (снижается частота сердечных сокращений – ЧСС, уменьшаются работа миокарда и его потребность в кислороде), периферическому циркуляторному руслу (снижается тонус периферических артерий и как следствие уменьшается жесткость артерий, так как ее величину частично определяет динамический тонический компонент) и почкам (ингибируется активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС, увеличивается натрийурез и в целом диурез) [32]. Таким образом, в норме глобальным итогом стимуляции барорецепторов на уровне всего организма служит снижение АД и ЧСС, направленное на устранение первичного прессорного стимула на стенку сонных артерий и/или дуги аорты и тем обеспечивающее поддержание гомеостаза гидростатического давления крови.

Другим явлением, тесно связанным с увеличением жесткости артерий и как следствие с повышенной ВАД, служит оксидативный стресс. При данном состоянии наблюдается образование активных форм кислорода (АФК), ведущих к окислению ДНК, нарушению межклеточных сигнальных путей, индукции воспаления в сосудистой стенке, её фиброза и в конечном счете кальцификации. Важнейшую роль в продукции АТФ играет РААС. Ангиотензин II стимулирует экспрессию и активацию НАДФН-оксидазы в эндотелиальных, гладкомышечных и адвентициальных клетках. Кроме того, он индуцирует митохондриальную протеинкиназу С и АТФ-зависимые калиевые каналы в митохондриях, что потенцирует синтез АФК. В дополнение к этому активированная РААС вызывает подавление естественных антиоксидантных систем – супероксиддисмутазы и глутатиона, что еще больше усиливает процессы перекисного окисления, укоряет сосудистое старение и ведет к повышению жесткости артерий [33].

В исследованиях также изучались и другие дополнительные механизмы помимо жесткости артерий, участвующие в регуляции гемодинамики и потенциально способные вносить вклад в генез повышенной ВАД. К их числу, например, относится функционирование эндотелия, поскольку он принимает участие в модулировании тонуса гладких миоцитов сосудов. В ряде других исследований также выявлено, что жесткость сосудов зависит не только от статического тонуса гладкомышечных клеток, но и в неменьшей степени от пульсативного компонента механической нагрузки, свидетельствуя о роли прочих, пока не изученных факторов, в генезе жесткости артерий [1].

Помимо активных факторов, ассоциированных с функционированием барорефлекса и жесткостью артерий, на ВАД, как в течение суток, так на протяжении более длительных временны́х интервалов могут влиять параметры, напрямую ассоциированные с механическими свойствами стенок сосудов. В частности, физические («пассивные») свойства стенок артерий оказывают непосредственный модулирующий эффект на пульсативный компонент АД. В результате этого в системе жестких сосудов возникают более существенные, чем в системе эластичных сосудов, флуктуации АД. Кроме того, в модели жестких сосудов кинетическая энергия ударного объема не может быть должным образом амортизирована (трансформирована в потенциальную энергию восходящего отдела и дуги аорты, которая бы в диастолу поддерживала уровень ДАД), что сопровождается существенным повышением САД, падением ДАД и ростом пульсового АД. С учетом физиологических колебаний ударного объема в течение суток АД в условиях повышенной жесткости артериального русла может значительно амплифицироваться, тем самым обусловливая повышение ВАД [1].

Тем не менее установить относительный вклад повышенной жесткости артерий и изменения ударного объема в формирование ВАД *in vivo* крайне сложно ввиду того, что в организме активные и пассивные механизмы контроля АД тесно и неразделимо переплетены, и на них также влияют многообразные факторы – механические (например, дыхательные движения), нейрогуморальные, психологические и факторы окружающей среды. В связи с этим рядом исследователей были созданы искусственные модели системы кровообращения с дискретно регулируемыми физическими параметрами для того, чтобы объяснить значение механических свойств сосудистой стенки в генезе ВАД.

Так, A. P. Avolio и соавт. [34] разработали такую систему, в которой возможно было изменять свойства сосудистой стенки, периферическое сопротивление и сердечный выброс, и отсутствовали активные регулирующие

факторы (т. е. рефлекторный контроль). Исследователи показали, что ВАД зависит от податливости сосудистой стенки, которая в свою очередь зависит от уровня АД. При создании условий, в которых отсутствовала зависимость податливости от АД, авторы наблюдали значительно большую чувствительность ВАД к уровню периферического сопротивления, и гораздо меньшую взаимосвязь с ударным объемом и ЧСС. В условиях комплаенса сосудистой стенки, зависящего от уровня АД, отмечены прямо пропорциональный рост ВАД по мере увеличения ударного объема и ЧСС и нелинейная взаимосвязь с общим периферическим сопротивлением и средним АД.

Таким образом, исходя из представленных данных, можно сделать следующие выводы:

1. Очевидна важнейшая роль повышенной жесткости артериального русла и нарушений барорефлекторной ауторегуляции гемодинамики в формировании повышенной ВАД.
2. Повышенная ригидность магистральных артерий может быть триггером нарушения функционирования барорефлекса.
3. В генезе ВАД имеют большое значение тонус С-ВНС, провоспалительные изменения в сосудистой стенке и дисфункция эндотелия, а также эффекты ангиотензина II и собственно старение, сопровождающееся закономерным ростом жесткости артерий.
4. Необходимо особо подчеркнуть, что повышенная ВАД в настоящее время рассматривается как доказанный сильный и независимый предиктор ССО.

В связи с этим логичным и актуальным является вопрос оптимальных путей коррекции повышенной ВАД с учетом превалирующих патогенетических звеньев ее развития, т. е., в первую очередь, воздействия на упругоэластические свойства сосудов и непосредственно на уровень АД. В исследованиях и мета-анализах последних лет показано, что не все АГП одинаково эффективно снижают повышенную ВАД.

Так, в крупном мета-анализе A. Webb и соавт. [35] в числе прочего проводили сравнительный анализ эффектов АГП различных классов (антагонисты кальция, непетлевые диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА, β-адреноблокаторы) на межвизитную ВАД. При изучении влияния монотерапии АГП соответствующего класса по сравнению с плацебо на ВАД было обнаружено, что только дигидропиридиновые антагонисты кальция и диуретики статистически значимо снижали вариабельность САД между визитами. Аналогичные, хотя и менее выраженные, эффекты АГП различных классов были выявлены в отношении вариабельности ДАД.

Поскольку в настоящее время большинству пациентов с АГ на старте лечения показано назначение комбинированной АГТ, то представляет особый интерес влияние именно такого лечения на ВАД. Здесь следует привести результаты мета-анализа [36], в котором сравнивали эффекты различных схем комбинированной АГТ на межвизитную ВАД. В результате было выявлено, что только добавление антагонистов кальция к прочим АГП способствует значительному и статистически значимому снижению долгосрочной вариабельности САД. Добавление же АГП других классов (непетлевые диуретики, ингибиторы АПФ, БРА, β-адреноблокаторы) статистически значимого влияния на межвизитную вариабельность САД не оказывало. В этом же мета-анализе авторы показали, что добавление прочих классов АГП (БРА, ингибиторы АПФ, диуретики, β-адреноблокаторы) к антагонистам кальция не ведет к снижению вариабельности САД между визитами. Вместе с тем, рассматривая результаты данного мета-анализа, равно как и других работ, необходимо принимать во внимание, что эффекты различных представителей одного и того же класса АГП могут существенно отличаться друг от друга.

В связи с этим следует привести результаты упоминавшегося исследования ASCOT-BPLA, в которое вошли 19257 пациентов с АГ. Из них 9639 больных принимали амлодипин в комбинации с периндоприлом, а 9618 пациентов – β-адреноблокатор атенолол в сочетании с диуретиком бендрофлуметиазидом. На фоне АГТ в обеих группах выявлено статистически значимое снижение САД и ДАД. По результатам исследования разница в уровне САД/ДАД между группами составила, соответственно 2,7/1,9 мм рт. ст. в пользу группы больных, принимавших амлодипин + периндоприл. Важнейшим результатом исследования ASCOT стало то, что комбинация амлодипин + периндоприл способствует более выраженному снижению частоты возникновения фатальных и нефатальных инсультов, а также инфарктов миокарда и других ССО, и эти различия не могли быть обусловлены только различиями по силе антигипертензивного эффекта изучаемых комбинаций. Это продиктовало необходимость изучения дополнительных механизмов действия комбинации амлодипина с периндоприлом, при этом было обнаружено, что межвизитная вариабельность САД и ДАД статистически значимо ($p<0,0001$) в большей степени снизилась в группе амлодипин + периндоприл по сравнению с лечением атенололом в сочетании с тиазидным диуретиком [11]. В дополнение к этому в рамках исследования ASCOT обнаружено, что комбинация амлодипин + периндоприл в отличие от комбинации атенолол + бендрофлуметиазид статистически значимо снижает вариабельность САД внутри визита [11]. Наконец, в исследовании ASCOT оценивали влияние двух комбинаций на суточную ВАД [11], и сходным образом преимущества выявлены для комбинации амлодипин + периндоприл, статистически значимо более выраженно снижавшей вариабельность (параметры SD, CV) САД и ДАД в дневное

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(11).

время по сравнению с терапией атенололом с тиазидным диуретиком. Аналогичные тенденции выявлены и в отношении ВАД в ночное время.

Возможности периндоприла и амлодипина в снижении ВАД

Согласно обновленным Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [37], большинству пациентов в отсутствие особых клинических ситуаций показана двухкомпонентная комбинированная АГТ уже на старте лечения, причем в виде фиксированных комбинаций («стратегия одной таблетки»). Одной из стартовых схем первой линии является комбинация ингибитора АПФ и дигидропиридинового антагониста кальция. В связи с этим следует рассмотреть возможности одной из таких фиксированных комбинаций – сочетание периндоприла и амлодипина (препарат престанс, «Сервье», Франция) в коррекции повышенной ВАД.

Прежде всего необходимо указать, что периндоприл и амлодипин представляют собой АГП, имеющие длительный период клинического применения, в связи с чем их изучение во многих крупных исследованиях [10, 11, 38–45] доказало антигипертензивную эффективность и высокий уровень органопротективных влияний, и поэтому являются эталонными представителями в своих классах.

Говоря о влиянии периндоприла на жесткость артерий, необходимо указать, что данный препарат представляет собой ингибитор АПФ с рядом уникальных фармакологических свойств. Так, согласно результатам зарубежных и российских исследований, периндоприл способствует снижению выраженности неинфекционного воспаления в сосудистой стенке [46, 47].

В настоящее время доказана взаимосвязь АГ с воспалительными изменениями в сосудах [48]. Считается, что на фоне циклической деформации артерий при повышенном АД в эндотелиоцитах увеличивается экспрессия растворимых молекул межклеточной адгезии 1-го типа, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, которые инициируют здесь воспаление. В дополнение к этому повышенное АД способно потенцировать образование активных форм кислорода и являться триггером оксидативного стресса в васкулярном ложе [49]. Важную роль в провоспалительных изменениях в сосудах играют также негемодинамические механизмы, в первую очередь гормональные стимулы. Так, в экспериментальных работах продемонстрирована роль ангиотензина II и альдостерона как факторов, провоцирующих инфильтрацию сосудистой стенки моноцитами и макрофагами, а также способствующих повышенному образованию циклооксигеназы-2, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и остеопонтина [50, 51]. Кроме того, ангиотензин II вызывает в гладкомышечных клетках сосудов прямой воспалительный ответ, стимулируя образование интерлейкина-6 и активацию ядерного фактора κB. В свою очередь интерлейкин-6 является первичным триггером образования С-реактивного белка (СРБ) в печени, связан с уровнем АД [52].

Можно утверждать и об обратной взаимосвязи – СРБ играет роль в механизмах развития АГ, подавляет продукцию NO, способствует дисфункции эндотелия, нарушению вазомоторного тонуса и вазоконстрикции, в том числе через увеличение продукции эндотелина-1. Кроме того, в последних исследованиях показана достоверная взаимосвязь между концентрацией высокочувствительного СРБ и жесткостью артериального русла [53].

Представленный каскад провоспалительных патофизиологических процессов, запускаемых при АГ и повышенной ВАД как за счет гемодинамических факторов, так и вследствие активации РААС, играет важную роль в процессах повышения жесткости артериального русла. В частности, ангиотензин II активирует матриксные металлопротеиназы, которые, взаимодействуя с прекурсорами трансформирующего фактора роста β, переводят его в биологически активную форму, а она в свою очередь дает мощнейший профибротический эффект, и это находит свое отражение в росте ригидности стенок сосудов [54]. При аутопсийных гистологических исследованиях в тканях аорты людей пожилого возраста в сравнении с аналогичным материалом молодых лиц было обнаружено большее содержание АПФ, ангиотензина II, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, тканевых металлопротеиназ, ассоциированных с рецепторами ангиотензина II 1-го типа, что указывает на важное значение воспаления в повышении жесткости сосудистого русла [55]. Активация провоспалительного сигнального пути «моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1/С–С-рецепторы хемокина-2» представляет собой другой важный посредник в процессах ремоделирования сосудистой стенки и миграции в нее гладкомышечных клеток, а также в индукции тканевых металлопротеиназ, молекул адгезии и повышении активности прочих цитокинов. В конечном счете на фоне воспаления в сосудистой стенке прогрессивно увеличивается выраженность фиброза, нарушаются механизмы эндотелийзависимой вазодилатации, а также усиливается оксидативный стресс, который служит мощным стимулом пролиферации клеточных элементов. Все это еще больше нарушает эластические свойства магистральных артерий и ведет к повышению их жесткости.

Возвращаясь к механизмам снижения жесткости сосудов на фоне применения периндоприла, следует подчеркнуть, что, как показано в исследованиях, помимо класс-эффекта в виде снижения образования ангиотензина II, данный препарат также непосредственно подавляет экспрессию ряда провоспалительных цитокинов, таких

как интерлейкин-1β, интерлейкин-1α, фактор некроза опухоли-α, СРБ, а это с учетом описанной выше существенной роли воспаления в процессах фиброза сосудистого русла, вероятно, является дополнительным механизмом благоприятного влияния периндоприла на упругоэластические свойства артерий.

Другим уникальным свойством данного АГП, выгодно отличающим его от прочих представителей класса ингибиторов АПФ, служит его высокая липофильность. Это, с одной стороны, обеспечивает наиболее выраженную блокаду РААС и защиту от профиброгенных, провоспалительных и вазоконстрикторных эффектов ангиотензина II, поскольку АПФ в организме человека представлен не только плазменной фракцией, находящейся в крови, но и тканевой. Считается, что на долю плазменной фракции приходится лишь 10% всего объема РААС, в то время как тканевая фракция составляет 90% [56]. Кроме того, у тканевой и плазменной РААС различается характер распределения активности во времени: плазменная РААС быстро переходит в активное состояние, но ее эффекты кратковременны, а активность тканевой составляющей РААС нарастает постепенно, однако сохраняется длительно. Преимущественным образом именно тканевое звено РААС отвечает за развитие органных поражений, в том числе за повышение жесткости сосудов, их фиброз и гипертрофию гладкомышечных клеток в их стенках. Благодаря своей исключительно высокой липофильности, помимо плазменной фракции РААС, периндоприл способен блокировать и тканевой ее компонент, что служит еще одним механизмом, посредством которого данный препарат подавляет профибротические изменения в магистральных артериях, поддерживает должную растяжимость их стенок и обусловливает нормальное функционирование барорефлекса, который играет важнейшую роль в контроле ВАД. В то же время именно со способностью периндоприла проникать в ткани связывают его положительное влияние на адипокиновый профиль. При этом необходимо упомянуть о снижении концентрации в крови на фоне приема периндоприла проатерогенного адипокина лептина и увеличении содержании адипонектина – биологически активного вещества также из класса адипокинов, обладающего кардио- и вазопротективными свойствами [57], в числе которых эффекты, препятствующие повышению жесткости артерий.

Еще механизмом снижения жесткости артерий и, как следствие, контроля ВАД на фоне применения периндоприла служит его благоприятное влияние на содержание брадикинина во внутренней среде организма. Согласно данным C. Ceconi и соавт. [58], на фоне применения периндоприла по сравнению с прочими, изучавшимися в исследовании представителями класса ингибиторов АПФ, наблюдается наиболее выраженное повышение концентрации данного биологически активного пептида [59], что связано с очень высокой аффинностью периндоприла с сайтом связывания с брадикинином в пространственной конформации АПФ. Доказаны многочисленные положительные влияния брадикинина на структурно-функциональное состояние артерий, в их числе прямая вазодилатация, улучшение состояния эндотелия, увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, и как следствие, повышение биодоступности эндогенного NO, подавление ремоделирования сосудов, угнетение адгезии моноцитов к их стенкам, а также антиоксидантное действие.

Результаты экспериментальных работ [60, 61] указывают на участие брадикинина в поддержании нормальных упругоэластичных свойств артерий. В частности, на фоне медикаментозной блокады рецепторов брадикинина на модели грызунов отмечается изменение состава внеклеточного матрикса, увеличение толщины стенки и общей площади медии в поперечном сечении в сонных артериях. Предполагается, что положительные влияния брадикинина на жесткость артерий реализуются отчасти благодаря его взаимодействию с нервными волокнами, иннервирующими сосуды, а также посредством участия данного пептида в функционировании *vasa vasorum*. В ряде исследований показано стимулирующее влияние брадикинина на синтез NO и простагландина I2, которые вовлечены в процессы структурной организации стенок артерий.

С точки зрения положительного влияния периндоприла на состояние сосудистого русла, следует отметить, что в литературе имеются данные о способности этого препарата увеличивать концентрацию NO в сосудистой стенке, что может оказывать прямое положительное воздействие на функцию эндотелия, процессы релаксации и ремоделирования артерий, которые также участвуют в механизмах повышения ВАД.

Следует указать, что доказана тесная взаимосвязь РААС и С-ВНС [62] (например, β_1-адренорецепторы представлены в юкстагломерулярном аппарате почки – зоне, где, собственно, и запускается синтез ренина). Исходя из этого лекарственные препараты, подавляющие одну из данных систем, оказывают определенное угнетающее действие и на вторую. Поэтому можно констатировать, что периндоприл оказывает также определенное косвенное влияние на снижение тонуса С-ВНС, которая играет роль в генезе повышенной ВАД, т. е. налицо еще один из потенциальных механизмов, благодаря которому данный антигипертензивный препарат способен снижать избыточные колебания АД.

Что касается амлодипина, то следует указать на сверхдлительный антигипертензивный эффект данного антагониста кальция [63], выгодно отличающий его от прочих представителей своего класса и способный обеспечить мощный контроль АД, тем самым подавляя

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(11).

избыточные его колебания, и потенциально обеспечивающий снижение ВАД. Кроме того, известны доказанные антиатеросклеротические эффекты амлодипина [64–66], позволяющие говорить о замедлении на фоне его применения темпов атеросклероза и тем самым подавляющие возрастное повышение жесткости артерий, что, как указано выше, может иметь значение в снижении ВАД.

В целом, согласно данным исследований, дигидропиридиновые антагонисты кальция способны уменьшать жесткость артерий [67, 68]. Точные механизмы их действия на данный параметр до конца не установлены. Вероятно, отчасти имеет значение способность некоторых антагонистов кальция, в том числе амлодипина, оказывать антиоксидантный эффект и повышать продукцию NO в эндотелии [69]. Кроме того, ряд этих препаратов, помимо выключения L-кальциевых каналов в гладкомышечных клетках, блокирует N-кальциевые каналы [70], расположенные в окончаниях симпатических нервов, тем самым оказывая некоторый локальный симпатолитический эффект и нивелируя негативные влияния адренергической системы на сосуды.

Заключение

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод о том, что повышенная вариабельность артериального давления представляет собой важный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе смерти, а также смерти от всех причин. Повышение вариабельности артериального давления имеет в своей основе целый комплекс сложных физиологических механизмов, из которых одним из ведущих является увеличение жесткости артерий. Антигипертензивные препараты по-разному влияют на вариабельность артериального давления. Патогенез повышенной вариабельности артериального давления обусловливает высокий потенциал в ее коррекции таких антигипертензивных препаратов, которые способны воздействовать на максимальное количество патофизиологических звеньев. В связи с этим особый интерес представляют периндоприл и амлодипин и их фиксированная комбинация – амлодипин + периндоприла аргинин (престанс, «Сервье», Франция), поскольку именно они способны воздействовать практически на весь спектр причин возникновения повышенной вариабельности артериального давления, благодаря чему достигается оптимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В дополнение к этому применение комбинации амлодипин + периндоприла аргинин, согласно обновленным европейским и российским рекомендациям, представляет собой один из оптимальных вариантов рациональной антигипертензивной терапии, и должно быть терапией первой линии у большинства пациентов с артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Schillaci G. Arterial Stiffness and Blood Pressure Variability. Elsevier, 2015. - P.117-128. ISBN: 978-0-12-801387-8. DOI: 10.1016/B978-0-12-801387-8.00012-0. In: Early Vascular Aging (EVA) Elsevier;
2. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. The Journal of Clinical Hypertension. 2018;20(7):1133–7. DOI: 10.1111/jch.13304
3. Mancia G, Grassi G. Mechanisms and Clinical Implications of Blood Pressure Variability: Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2000;35 (7 Suppl 4):S15–9. DOI: 10.1097/00005344-200000004-00003
4. Ostroumova O.D., Borisova E.V., Pavleeva E.E. Blood Pressure Variability. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability. Kardiologiia. 2017;17(11):68–75. [Russian: Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Павлеева Е.Е. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления. Кардиология. 2017;57(11):68-75]. DOI: 10.18087/cardio.2017.11.10056
5. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Guseva T.F. Blood pressure variability in hypertension associated with coronary heart disease: prognostic value and management approaches. Arterial Hypertension. 2018;24(2):246–56. [Russian: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Гусева Т.Ф. Вариабельность артериального давления при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца: прогностическая значимость и возможности коррекции в реальной клинической практике. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):246-56]. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-246-256
6. Conway J. Hemodynamic aspects of hypertension. Labile hypertension: the problem. Circulation Research. 1970;27(1 Suppl 1):43–7. PMID: 5423301
7. Watson RD, Stallard TJ, Flinn RM, Littler WA. Factors determining direct arterial pressure and its variability in hypertensive man. Hypertension. 1980;2(3):333–41. DOI: 10.1161/01.HYP.2.3.333
8. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-Hour Blood Pressure Mean and Variability to Severity of Target-Organ Damage in Hypertension: Journal of Hypertension. 1987;5(1):93–8. DOI: 10.1097/00004872-198702000-00013
9. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. Journal of Hypertension. 1993;11(10):1133–7. DOI: 10.1097/00004872-199310000-00019
10. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. The Lancet. 2010;375(9718):895–905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X
11. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. The Lancet Neurology. 2010;9(5):469–80. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70066-1
12. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354:i4098. DOI: 10.1136/bmj.i4098
13. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association. 2017;6(10):e006895. DOI: 10.1161/JAHA.117.006895
14. Vidal-Petiot E, Stebbins A, Chiswell K, Ardissino D, Aylward PE, Cannon CP et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. Insights from the STABILITY trial. European Heart Journal. 2017;38(37):2813–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx250
15. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, Lu JL, Yessayan LT, Kalantar-Zadeh K et al. Association of Systolic Blood Pressure

Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(13):1375–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.054
16. Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I. 24-Hour Arterial Pressure Variability: Prognostic Significance, Methods of Evaluation, Effect of Antihypertensive Therapy. Kardiologiia. 2017;57(12):62–72. [Russian: Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. Кардиология. 2017;57(12):62-72]. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10068
17. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G et al. Awake Systolic Blood Pressure Variability Correlates With Target-Organ Damage in Hypertensive Subjects. Hypertension. 2007;50(2):325–32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090084
18. Ozawa M, Tamura K, Okano Y, Matsushita K, Ikeya Y, Masuda S et al. Blood Pressure Variability As Well As Blood Pressure Level is Important for Left Ventricular Hypertrophy and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Hypertensives. Clinical and Experimental Hypertension. 2009;31(8):669–79. DOI: 10.3109/10641960903407033
19. Kastanayan A.A., Zheleznjak E.I., Hagush A.K., Demidova A.A., Kartashova E.A., Zhulitov A.Yu. The relationship between blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertension developed in the elderly. Arterial Hypertension. 2016;22(4):389–400. [Russian: Кастанаян А.А., Железняк Е.И., Хагуш А.К., Демидова А.А., Карташова Е.А., Жулитов А.Ю. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте. Артериальная гипертензия 2016;22(4):389-400]. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-389-400
20. Juhanoja EP, Niiranen TJ, Johansson JK, Puukka PJ, Jula AM. Agreement between ambulatory, home, and office blood pressure variability. Journal of Hypertension. 2016;34(1):61–7. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000772
21. Madden JM, O'Flynn AM, Fitzgerald AP, Kearney PM. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. Hypertension Research. 2016;39(3):171–7. DOI: 10.1038/hr.2015.126
22. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Nakama C, Onishi M, Ito N et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. Hypertension Research. 2013;36(3):232–9. DOI: 10.1038/hr.2012.162
23. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Hayashi M. Ambulatory blood pressure variability and brachial–ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients. Journal of Human Hypertension. 2006;20(7):529–36. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002023
24. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P et al. Relationship Between Short-Term Blood Pressure Variability and Large-Artery Stiffness in Human Hypertension: Findings From 2 Large Databases. Hypertension. 2012;60(2):369–77. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197491
25. Eguchi K, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Visit-to-Visit and Ambulatory Blood Pressure Variability as Predictors of Incident Cardiovascular Events in Patients With Hypertension. American Journal of Hypertension. 2012;25(9):962–8. DOI: 10.1038/ajh.2012.75
26. Pringle E, Phillips C, Thijs L, Davidson C, Staessen JA, de Leeuw PW et al. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population: Journal of Hypertension. 2003;21(12):2251–7. DOI: 10.1097/00004872-200312000-00012
27. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. American Journal of Hypertension. 2007;20(2):154–61. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.07.017
28. Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW, Thijs L, Liu Y, Boggia J et al. How Many Measurements Are Needed to Estimate Blood Pressure Variability Without Loss of Prognostic Information? American Journal of Hypertension. 2014;27(1):46–55. DOI: 10.1093/ajh/hpt142
29. Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):4–19. [Russian: Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4-19]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
30. Grassi G, Turri C, Vailati S, Dell'Oro R, Mancia G. Muscle and Skin Sympathetic Nerve Traffic During the "White-Coat" Effect. Circulation. 1999;100(3):222–5. DOI: 10.1161/01.CIR.100.3.222
31. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. Hypertension. 1986;8(2):147–53. DOI: 10.1161/01.HYP.8.2.147
32. Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S et al. Carotid Baroreceptor Stimulation, Sympathetic Activity, Baroreflex Function, and Blood Pressure in Hypertensive Patients. Hypertension. 2010;55(3):619–26. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140665
33. Neves MF, Cunha AR, Cunha MR, Gismondi RA, Oigman W. The Role of Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. 2018;25(2):137–45. DOI: 10.1007/s40292-018-0252-5
34. Avolio AP, Ke Xu, Butlin M. Effect of large arteries on blood pressure variability. 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). - Osaka: IEEE, 2013. - P.4078-4081. DOI: 10.1109/EMBC.2013.6610441.
35. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2010;375(9718):906–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60235-8
36. Webb AJS, Rothwell PM. Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability: A Systematic Review. Stroke. 2011;42(10):2860–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.611566
37. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
38. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. New England Journal of Medicine. 2008;358(18):1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
39. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. The Lancet. 2001;358(9287):1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
40. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. The Lancet. 2007;370(9590):829–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8
41. Fox KM, EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet (London, England). 2003;362(9386):782–8. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14286-9
42. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, Garcia-Garcia HM, de Winter S, Ligthart JMR et al. Long-Term Effect of Perindopril on Coronary Atherosclerosis Progression (from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). The American Journal of Cardiology. 2007;100(2):159–63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.073
43. Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, Fox KM, Bertrand M, Ferrari R et al. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT,

a Sub-Study of the EUROPA Trial. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2007;21(4):269–79. DOI: 10.1007/s10557-007-6041-3
44. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. European Heart Journal. 2005;26(14):1369–78. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi225
45. Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study, EUROPA-PERTINENT Investigators. PERTINENT – perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2003;17(1):83–91. PMID: 12843690
46. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyaeva A.A., Tsoma V.V., Salasyuk A.S., Smirnova V.O. et al. Optimization of Control of Blood Pressure, Metabolic Disorders and Target Organs Protection With Fixed Perindopril and Indapamide Combination in Treated Patients With Arterial Hypertension. Kardiologiia. 2017;57(2):5–11. [Russian: Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией. Кардиология 2017;57(2):5-11]. DOI: 10.18565/cardio.2017.2.5-11
47. Koz C, Baysan O, Yokusoglu M, Uzun M, Yildirim M, Hasimi A et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 2009;15(7):PI41-45. PMID: 19564839
48. Sesso HD. C-Reactive Protein and the Risk of Developing Hypertension. JAMA. 2003;290(22):2945–51. DOI: 10.1001/jama.290.22.2945
49. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood Pressure, C-Reactive Protein, and Risk of Future Cardiovascular Events. Circulation. 2003;108(24):2993–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000104566.10178.AF
50. Rocha R, Rudolph AE, Frierdich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EAG et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2002;283(5):H1802–10. DOI: 10.1152/ajpheart.01096.2001
51. Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, Scherrer R, Delyani J, McMahon E. Selective Aldosterone Blockade Prevents Angiotensin II/Salt-Induced Vascular Inflammation in the Rat Heart. Endocrinology. 2002;143(12):4828–36. DOI: 10.1210/en.2002-220120
52. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001;86(3):1154–9. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7305
53. Park S, Lakatta EG. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Arterial Stiffness. Yonsei Medical Journal. 2012;53(2):258–61. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.2.258
54. Malik EZ, Abdulhadi B, Mezue KN, Lerma EV, Rangaswami J. Clinical hypertension: Blood pressure variability. Disease-a-Month. 2018;64(1):5–13. DOI: 10.1016/j.disamonth.2017.08.003
55. Wang M, Zhang J, Jiang L-Q, Spinetti G, Pintus G, Monticone R et al. Proinflammatory Profile Within the Grossly Normal Aged Human Aortic Wall. Hypertension. 2007;50(1):219–27. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409
56. Kukes V.G. Clinical pharmacology: Textbook. 3rd edition, revised and enlarged. -M.: GEOTAR-Media; 944 p. [Russian: Кукес В.Г. Клиническая фармакология: учебник. 3-е издание, переработанное и дополненное. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 944с]. ISBN 5-9704-0287-7
57. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nature Reviews Immunology. 2011;11(2):85–97. DOI: 10.1038/nri2921
58. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D, Gitti GL, Comini L, Ferrari R. Differences in the Effect of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors on the Rate of Endothelial Cell Apoptosis: In Vitro and In Vivo Studies. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2007;21(6):423–9. DOI: 10.1007/s10557-007-6068-5
59. Ferrari R. Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors: insight into perindopril cardiovascular protection. European Heart Journal Supplements. 2008;10(Suppl G):G13–20. DOI: 10.1093/eurheartj/sun025
60. Partovian C, Benetos A, Pommiès J-P, Mischler W, Safar ME. Effects of a chronic high-salt diet on large artery structure: role of endogenous bradykinin. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1998;274(5):H1423–8. DOI: 10.1152/ajpheart.1998.274.5.H1423
61. Safar M. Factors influencing arterial stiffness in systolic hypertension in the elderly: role of sodium and the renin-angiotensin system. American Journal of Hypertension. 2003;16(3):249–58. DOI: 10.1016/S0895-7061(02)03259-4
62. Esler M. Looking at the sympathetic nervous system as a primary source. In: Hypertension in the twentieth century: concepts and achievements. Birkenhäger WH, Robertson JIS, Zanchetti A, Reid JL, editors -Amsterdam: Elsevier; 580 p. [P. 81-103]. ISBN 978-0-444-51450-9
63. Ostroumova O.D., Vikentev V.V., Abrosimov A.G., Smoliarchuk E.A. Dihydropyridine calcium antagonists: conscious choice. Systemic Hypertension. 2017;14(1):61–8. [Russian: Остроумова О.Д., Викентьев В.В., Абросимов А.Г., Смолярчук Е.А. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: осознанный выбор. Системные гипертензии. 2017;14(1):61-8]
64. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure: The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2004;292(18):2217–25. DOI: 10.1001/jama.292.18.2217
65. Brener SJ, Ivanc TB, Poliszczuk R, Chen M, Tuzcu EM, Hu T et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: Insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. American Heart Journal. 2006;152(6):1059–63. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.07.022
66. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. Circulation. 2000;102(13):1503–10. DOI: 10.1161/01.CIR.102.13.1503
67. Zagidullin N.Sh., Zulkarneev R.Kh., Scherbakova E.S., Safina Yu.F., Zagidullin Sh.Z. Arterial stiffness as a cardiovascular events risk marker and possibilities for its downregulation by contemporary antihypertensive medications. Kazan medical journal. 2014;95(4):575–81. [Rusian: Загидуллин Н.Ш., Зулкарнеев Р.Х., Щербакова Е.С., Сафина Ю.Ф., Загидуллин Ш.З. Артериальная жесткость как маркер риска сердечно-сосудистых событий и возможности ее снижения при современной антигипертензивной терапии. Казанский медицинский журнал. 2014;95(4):575-81]
68. Dudenbostel T, Glasser SP. Effects of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness. Cardiology in Review. 2012;20(5):259–63. DOI: 10.1097/CRD.0b013e31825d0a44
69. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, Olmstead Jr EG, Mason PE. Membrane Antioxidant Effects of the Charged Dihydropyridine Calcium Antagonist Amlodipine. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 1999;31(1):275–81. DOI: 10.1006/jmcc.1998.0867
70. Takami T, Shigemasa M. Efficacy of Various Antihypertensive Agents as Evaluated by Indices of Vascular Stiffness in Elderly Hypertensive Patients. Hypertension Research. 2003;26(8):609–14. DOI: 10.1291/hypres.26.609

Поступила 14.06.19 (Received 14.06.19)