# Влияние современных антигипертензивных препаратов на центральное давление и артериальную ригидность

Гусаковская Л. И., Томашевская Ю. А., Хромова А. А.
ФГБОУ ВПО “Пензенский государственный университет”. Пенза, Россия

**Цель.** Изучить влияние 16-недельной фармакотерапии $\alpha_1$,β-адреноблокатором карведилолом (К) на показатели давления и сосудистой ригидности в артериях различного калибра у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степеней.

**Материал и методы.** Обследованы 36 больных АГ 1-2 степеней в возрасте 49,9±9,4 лет. Анализировали структурно-функциональные свойства сосудистой стенки, используя методы суточного мониторирования АД и определения ригидности технологией Vasotens, объемной сфигмографии, а также потокозависимой вазодилатации (ПЗВД) в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате My Lab 90. Все пациенты в течение 16 нед. получали К.

**Результаты.** На фоне фармакотерапии К наблюдалась достоверная динамика давления в аорте и плечевой артерии по данным суточного мониторирования. Отмечено снижение среднесуточных значений центральной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на 5,2% (p<0,01) при отсутствии неблагоприятного воздействия на отраженную пульсовую волну. По результатам объемной сфигмографии выявлено достоверное уменьшение СРПВ в аорте на 13%, в артериях преимущественно эластического типа на 6% и мышечного — на 14% (p<0,05). При изучении ПЗВД в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией терапия К также способствовала улучшению эндотелиальной функции.

**Заключение.** 16-недельная терапия К, помимо нормализации АД в артериях различного калибра, способствовала достоверному улучшению структурно-функциональных свойств сосудистой стенки.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, β-адреноблокаторы, центральное (аортальное) давление, жесткость артерий.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 13–18
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-13-18

Поступила 16/02-2015
Принята к публикации 31/08-2015

## Impact of modern antihypertension medications on the central pressure and arterial rigidity

Gusakovskaya L. I., Tomashevskaya Yu. A., Khromova A. A.
FSBEI “Penza State University”. Penza, Russia

**Aim.** To study the impact of 16-week pharmacotherapy with $\alpha_1$,β-adrenoblocker carvedilol (C) on the parameters of pressure and vascular rigidity in arteries of different size in 1-2 grade arterial hypertension (AH) patients.

**Material and methods.** Totally 36 patients studied with AH of 1-2 grade at the age 49,9±9,4 y.o. We analyzed structural-functional parameters of the vessel wall, using methods of 24-hour blood pressure monitoring and assessment of the rigidity by Vasera-1000 equipment and current-related vasodilation (CRVD) in test with post occlusion reactive hyperemia by ultrasound device My Lab 90. All patients received C during 16 weeks treatment.

**Results.** At the background of pharmacotherapy, there was significant dynamic of aortic pressure by the data of 24-hour monitoring. There was a decrease of the mean 24-hour values of the central velocity of pulse wave (PWV) by 5,2% (p<0,01) with the absence of adverse influence on reflected pulse wave. By the data of volume-related sphygmography there was significant decrease of PWV in aorta by 13%, in mostly elastic arteries by 6% and muscular type — by 14% (p<0,05). While studying CRVD in post occlusion reactive hyperemia test the C therapy has also supported the improvement of endothelial function.

**Conclusion.** 16-week C therapy, except BP normalization in various caliber arteries, improved structural-functional properties of the vessel wall.

**Key words:** arterial hypertension, β-adrenoblockers, central (aortic) pressure, arterial stiffness.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 13–18
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-13-18

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, β-АБ — β-адреноблокаторы, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДПА — диаметр плечевой артерии, Ире — индекс реактивности, ЛС — лекарственное средство, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПА — плечевая артерия, ПВ — пульсовая волна, ПЗВД — потокозависимая вазодилатация, САД — систолическое АД, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СПА — скорость в плечевой артерии, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ФЭ — функция эндотелия, ЧСС — частота сердечных сокращений, $Aix_{ao}$/AI — индекс аугментации, ASI — индекс ригидности, B-PWV — скорость распространения пульсовой волны в артериях мышечного типа, $(dP/dt)_{max}$ — максимальная скорость нарастания артериального давления, L-/$CAVI_1$ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева, PTT — время распространения пульсовой волны, PWV/$PWV_{ao}$ — скорость распространения пульсовой волны в аорте, R/L-PWV — скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно эластического типа справа и слева, RWTT — время распространения отраженной волны, К — карведилол.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел.: +7 (962) 472-67-84
e-mail: gusakovskaya58@mail.ru

[Гусаковская Л. И.* — доцент кафедры терапии, Томашевская Ю. А. — доцент кафедры терапии, Хромова А. А. — ассистент кафедры терапии].

## Введение

Согласно Европейским рекомендациям по артериальной гипертензии (АГ) β-адреноблокаторы (β-АБ) сохраняют позицию одного из 5 основных классов антигипертензивных препаратов [1]. Выполненные мета-анализы последних лет свидетельствуют об отсутствии различий между классами по снижению артериального давления (АД) и уменьшению риска сердечно-сосудистых событий у данной категории больных [1, 2]. В то же время результаты рандомизированных клинических исследований демонстрируют меньшее влияние β-АБ на центральное систолическое и пульсовое давление [3], а также регресс параметров ригидности артерий различного калибра [4]. Описанные эффекты β-АБ предположительно связаны с кардиоселективными препаратами II поколения атенололом и метопрололом [5]. Негативное влияние этих препаратов связывают с ранним возвратом отраженной пульсовой волны (ПВ) от периферических артерий в систолу на фоне урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС) [6]. В условиях блокады β-адренорецепторов действие катехоламинов на α-рецепторы способствует констрикции и повышению тонуса сосудов, что, в свою очередь, приводит к увеличению индекса аугментации [6]. Важно подчеркнуть, что крупных клинических исследований по изучению влияния β-АБ III поколения с комбинированным механизмом действия (дополнительным вазодилатирующим эффектом) [5] на параметры ПВ у больных АГ не проводилось [1].

Цель исследования состояла в изучении влияния 16-недельной фармакотерапии неселективным β-АБ с дополнительным $\alpha_1$-блокирующим действием карведилолом (К) на показатели АД и ригидности в артериях различного калибра у лиц с АГ 1-2 степеней.

## Материал и методы

В открытом, наблюдательном исследовании приняли участие 36 больных трудоспособного возраста. Протокол был одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты подписывали информированное согласие. Критериями включения являлись: уровень систолического АД (САД) 140-179 и/или диастолического АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст., отсутствие систематической антигипертензивной терапии (АГТ) в течение предшествующих 7-10 сут. Симптоматическая АГ, 3 степени, любые тяжелые сопутствующие заболевания, в т.ч. перенесенные инсульт и инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, требующий медикаментозной коррекции инсулином, являлись критериями исключения из исследования.

В группу больных вошли 13 мужчин и 23 женщины, страдающих АГ 1-2 степеней. Средний возраст — 49,9±9,4 лет, индекс массы тела — 31,9±4,7 кг/м$^2$. Значения последнего соответствовали критериям ожирения 1 степени. Длительность АГ составила 8,8 (6; 11) лет. АГ 1 степени выявлена у 16 (44%) пациентов, 2 степени — у 20 (56%) человек. Уровень офисного САД ($САД_{оф}$) составил 148,8±11,7 мм рт.ст., ДАД ($ДАД_{оф}$) — 97,2±5,1 мм рт.ст., ЧСС — 73,5±6,1 уд./мин.

Клинико-инструментальное обследование проводили до лечения после 7-10-суточного отмывочного периода и спустя 16 нед. фармакотерапии. Больные в качестве основного лекарственного средства (ЛС) получали К в дозе 12,5-37,5 мг/сут. При недостижении целевых значений АД проводили комбинированное лечение нифедипином пролонгированного действия в дозе 20-40 мг/сут. Эффективность фармакотерапии определяли на каждом из 5 визитов. Целевому уровню соответствовали ≤139 и 89 мм рт.ст. по данным офисных измерений [2].

Параметры ПВ анализировали, используя методы суточного мониторирования АД (СМАД) и ригидности прибором BPLab МнСДП-3 (2011) технологией Vasotens (“Петр Телегин”, Россия), объемной сфигмографии прибором Vasera-1000 (“Fukuda Denshi”, Япония), а также потокозависимой вазодилатации (ПЗВД) в пробе с постокклюзионной гиперемией на ультразвуковом аппарате My Lab 90 (“Esaote”, Италия).

Современная система СМАД дополнена регистрацией и последующим анализом параметров, характеризующих свойства артерий различного калибра. Программное обеспечение совместно с мониторами давления осуществляет математическое преобразование записей осциллограмм АД [7]. Помимо показателей АД на уровне плечевой артерии (САД, ДАД, ПАД) анализировали следующие параметры центральной (аортальной) гемодинамики: $САД_{ао}$, $ДАД_{ао}$, $ПАД_{ао}$. Кроме того, оценивали суточные показатели аортальной жесткости: центральный индекс аугментации ($Aix_{ao}$), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте ($PWV_{ao}$), время распространения отраженной волны (RWTT). Среди параметров, характеризующих ригидность периферических артерий, определяли время распространения ПВ (PTT), индекс ригидности (ASI), максимальную скорость нарастания АД ($(dP/dt)_{max}$).

С помощью объемной сфигмографии лодыжечно-плечевым методом автоматически осциллометрическим способом регистрировали АД и сфигмограммы с последующим измерением показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки. Определяли СРПВ в аорте (PWV), в артериях преимущественно эластического типа справа и слева (R/L-PWV), в артериях мышечного типа (B-PWV). Для характеристики отраженной волны использовали индекс аугментации (AI). Биологический возраст определяли по графику с учетом полученных значений R/L-PWV, фактического возраста пациента, введенного в меню, и стандартного статистического отклонения PWV. С целью минимизации влияния АД на показатели артериальной ригидности, использовали сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева ($L-/CAVI_1$), отражающий истинную жесткость сосудистой стенки.

С целью изучения функции эндотелия (ФЭ) определяли ПЗВ в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией по методике Celermajer DS [12] на ультразвуковом аппарате MyLab 90 (Esaote, Италия) с регистрацией исходных и максимальных после стресса значений скорости ($СПА_{исх}$, $СПА_{мах}$), диаметра плечевой артерии ($ДПА_{исх}$, $ДПА_{мах}$). Рассчитывали показатель индекс реактивности (Ире), отражающий положительный прирост величины максимальной скорости кровотока в ответ на функцио-

нальную нагрузку. Кроме того, определяли ПЗВД — процент прироста ДПА в ответ на ее окклюзию в течение 4 мин. Маркером адекватной ФЭ считали значения показателя >10%.

При обработке результатов исследования использовали лицензионную версию программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде M±SD при нормальном распределении, для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента. При асимметричном распределении значения представляли Me (Q 25%; Q 75%), а для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона.

## Результаты

Через 16 нед. по протоколу лечение окончили 33 (92%) пациента. Причины выбывания были связаны с низким комплаенсом у 2 человек и развитием стойкой брадикардии — ЧСС <50 уд./мин., на фоне приема К у 1 больного. Из других побочных действий, не потребовавших отмены препаратов, отмечались сухость во рту у 5 (15%) человек и у 4 (12%) — незначительное головокружение.

Монотерапию К получали 17 (51,5%) пациентов в дозе 27,1±9,3 мг/сут. Дополнительное назначение нифедипина пролонгированного действия потребовалось в 48,5% случаев, доза препарата составила 31,8±10,1 мг/сут. При этом достижение целевого уровня $САД_{оф}$ и $ДАД_{оф}$ отмечено у 31 (94%) больного.

На фоне 16-недельной АГТ наблюдалось достоверное снижение $САД_{оф}$ на 15%, $ДАД_{оф}$ — на 18% (p<0,01). ЧСС достоверно уменьшилась до 65,7±3,2 уд./мин — на 10,6% (p<0,01).

По данным СМАД 16-недельная фармакотерапия позволила снизить все суточные показатели давления (таблица 1): уровень САД — на 8,5%, ДАД — на 10,6%, ПАД — на 7,7% (p<0,01), со снижением средней ЧСС за сут. — на 8,2%. На фоне лечения К отмечено достоверное снижение показателей центрального АД, в большей степени ДАД: $САД_{ао}$ на 8,4%, $ДАД_{ао}$ — 10,7%, что сопровождалось выраженным снижением $ПАД_{ао}$ на 9,5% (p<0,01). Важно отметить отсутствие неблагоприятного воздействия исследуемого препарата на центральный $Aix_{ао}$. В то же время СРПВ в аорте достоверно уменьшилась к 16 нед. лечения на 5,2%. Улучшение структурно-функциональных свойств периферического артериального русла заключалось в увеличении времени распространения ПВ (PTT), а также снижении ASI и $(dPdt)_{max}$, являющихся суррогатными маркерами сосудистой жесткости.

По результатам объемной сфигмографии на фоне терапии К положительную динамику претерпели большинство показателей (таблица 2). Отмечено достоверное снижение СРПВ в аорте на 13%, в артериях преимущественно эластического типа на 6% и мышечного — на 14%. При этом уровень биологического возраста артерий уменьшился с 57,3±8,7 до 54,4±10,2 года (p<0,05).

При изучении ПЗВД в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией прирост ДПА <10%

**Таблица 1**

Динамика среднесуточных показателей СМАД и сосудистой ригидности

| Показатель | 0 нед. | 16 нед. |
|---|---|---|
| периферическая гемодинамика | | |
| САД, мм рт.ст. | 140,5±7,1 | 128,4±11,5** |
| ДАД, мм рт.ст. | 87,8±6,3 | 78,5±7,6** |
| ПАД, мм рт.ст. | 52,0 (47,0; 59,0) | 48,0 (44,0; 50,0)** |
| ЧСС, уд./мин | 74,1±9,2 | 68,0 (63,0; 72,0)** |
| PTT, мс | 132,9±8,8 | 138,7±11,3** |
| ASI, мм рт.ст. | 165,1±30,4 | 143,0 (128,0; 151,0)** |
| $(dPdt)_{max}$, мм рт.ст./с | 572,0 (523,0; 734,0) | 556,0 (481,0; 607,0)** |
| центральная гемодинамика | | |
| $САД_{ао}$, мм рт.ст. | 130,1±6,6 | 119,2±10,9** |
| $ДАД_{ао}$, мм рт.ст. | 87,7±6,6 | 78,3±8,0** |
| $ПАД_{ао}$, мм рт.ст. | 42,0 (38,0; 48,0) | 38,0 (35,0; 44,0)* |
| $Aix_{ао}$, % | 20,2±11,5 | 19,4±14,3 |
| $PWV_{ао}$, м/с | 7,7 (7,3; 8,0) | 7,3 (6,8; 7,8)** |
| RWTT, мс | 133,0±10,1 | 138,7±11,8 |

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M±SD при нормальном распределении, в виде медианы и 25-, 75-межквартильных интервалов Me (Q 25%; Q 75%) — при асимметричном, * — p<0,05, ** — p<0,01.

**Таблица 2**

Динамика показателей объемной сфигмографии у больных АГ

| Показатель | 0 нед. | 16 нед. |
|---|---|---|
| PWV в аорте, м/с | 7,5 (5,2; 8,2) | 6,5±1,4* |
| R-/L-PWV, м/с | 14,2±1,5 | 13,3±1,4** |
| B-PWV, м/с | 7,7±1,2 | 6,6±0,8** |
| AI | 1,2±0,2 | 1,0±0,2 |
| $L-/CAVI_1$ | 8,2±1,3 | 7,9±0,7 |

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M±SD при нормальном распределении, в виде медианы и 25-, 75-межквартильных интервалов Me (Q 25%; Q 75%) — при асимметричном, * — p<0,05, ** — p<0,01.

**Таблица 3**

Динамика показателей функции эндотелия у больных АГ

| Показатель | 0 нед. | 16 нед. |
|---|---|---|
| $ДПА_{исх}$, мм | 4,0±0,5 | 4,2±0,5* |
| $СПА_{исх}$, см/с | 51,1 (31,0; 61,5) | 45,6 (33,9; 67,2) |
| ПЗВД, % | 10,0 (5,4; 13,9) | 12,2±3,7* |
| Ире | 1,3 (1,2; 1,5) | 1,8±0,6* |

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M±SD при нормальном распределении, в виде медианы и 25-, 75-межквартильных интервалов Me (Q 25%; Q 75%) — при асимметричном, * — p<0,01.

характеризует наличие дисфункции эндотелия. Исходно патологический уровень показателя наблюдался в 48% случаев; на фоне 16-недельного лечения — в 30% (нд). Важно отметить прирост абсолютных значений ПЗВД как в целом по группе на 22% (p<0,01), так и среди лиц с отрицательной реакцией в ответ на окклюзию с 5,6 (4,7; 8,3) до 9,7±3,2% (p<0,01). Благоприятное влияние К на ФЭ подтверждается достоверной положительной динамикой ДПА до проведения пробы и после: исходный ДПА с 4,0±0,5 до 4,2±0,5 мм, максимальный ДПА с 4,3±0,6 до 4,7±0,6 мм (p<0,01) (таблица 3).

Ире отражает прирост максимальной скорости кровотока в плечевой артерии (ПА) в ответ на функциональную нагрузку. Исходно положительная реакция (Ире >1,1) наблюдалась в 76% случаев, отрицательная (Ире 0,9-1,1) в 15%, парадоксальная (Ире <0,9) зарегистрирована у 2 (6%) больных. На фоне фармакотерапии распространенность патологического ответа ПА в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией достоверно уменьшилась: отрицательная реакция выявлена у 2 (6%) больных (p<0,05). При этом значения параметра в целом по группе увеличились с 1,3 (1,2; 1,5) до 1,8±0,6 (p<0,01). Исходно уровень Ире у лиц с патологическим ответом в пробе с ПЗВД составил 1,1 (0,8; 1,1), спустя 16 нед. фармакотерапии — 1,5±0,7. Таким образом, 16-недельная терапия К благоприятно повлияла на ФЭ ПА у больных АГ.

## Обсуждение

Одним из важных аспектов в оценке АГТ, помимо достижения целевых значений АД, является регресс поражения органов-мишеней. Это позволяет снизить риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также проводить контроль эффективности фармакотерапии в целом [8]. В частности, в крупных, рандомизированных, клинических исследованиях продемонстрирована необходимость анализа динамики гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии [9]. Жесткость аорты также является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности как в общей популяции, так и у больных АГ. Неинвазивный метод измерения каротидно-феморальной СРПВ в настоящее время используется в качестве “золотого стандарта” оценки эластичности сосудистой стенки [10].

Хорошо известна прогностическая ценность АД, измеренного на уровне ПА. Однако в настоящее время получено немало доказательств значения анализа параметров центральной гемодинамики для понимания патофизиологии АГ. АД определяет сердечный выброс и коронарную перфузию, мозговой и почечный кровоток [1, 10].

Разные классы антигипертензивных препаратов неоднотипно влияют на характеристики ПВ в магистральных сосудах и центральное (аортальное) давление, хотя и сопоставимо снижают АД в ПА. В клиническом исследовании REASON (p**RE**terax inregression of **A**rterial **S**tiffness in a **co**ntrolled double-bli**N**d Study) при сравнении влияния монотерапии атенололом и комбинации препаратов периндоприла с индапамидом на параметры гемодинамики в сонной артерии было показано, что нормализация плечевого САД достигается при значительно большем снижении каротидного САД на фоне 48-недельного лечения комбинацией ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и диуретика [11]. Мета-анализ [12] также заставил усомниться в целесообразности применения атенолола у больных АГ без сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС).

Известно, что класс β-АБ неоднороден по фармакодинамическим эффектам. Это касается, прежде всего, кардиоселективности и липофильности, а также дополнительных свойств — вазодилатирующий эффект, отсутствие внутренней симпатомиметической активности и др., что не позволяет экстраполировать положительные и отрицательные эффекты отдельных представителей на класс в целом. Так как β-АБ исключительно широко используются в гипертензиологии во многих странах, авторы сочли актуальным изучение влияния К на структурно-функциональные свойства артерий различного калибра.

Согласно результатам 4-летнего исследования SHS (**S**TRONG **H**eart **S**tudy) величина центрального АД была более сильным предиктором клинических исходов, по сравнению с АД в ПА. У лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе увеличение центрального ПАД на каждые 10 мм рт.ст., но не периферического САД и ПАД, сопровождалось повышением относительного риска кардиоваскулярных событий [13].

Согласно результатам настоящего исследования, АГТ на протяжении 16 нед. позволила достоверно уменьшить все суточные показатели АД, измеренного как на уровне ПА, так и в аорте. Помимо указанных характеристик, у пациентов наблюдали достоверное снижение центральной СРПВ. Положительным эффектом АГТ К явилось отсутствие неблагоприятного воздействия К на $Aix_{ao}$ и РРА.

Определение плече-лодыжечной СРПВ с помощью объемной сфигмографии помогает идентифицировать лиц с высоким кардиоваскулярным риском среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа [14]. Согласно исследованию определение показателя может служить в качестве потенциального скринингового метода выявления метаболического синдрома [15]. Выявлена положительная корреляция индекса CAVI с маркерами воспаления и окислительного стресса, индикатором постна-

грузки левого желудочка и дисфункцией других органов и систем у больных АГ. Было показано, что параметр отражает наличие бляшек коронарных артерий у пациентов с доказанной ИБС [16].

Данные объемной сфигмографии подтверждают положительный эффект 16-недельной фармакотерапии на параметры ригидности магистральных артерий. Согласно результатам исследования отмечалось снижение СРПВ в артериях различного типа, а также отсутствие изменений индекса отражения.

Известно, что К относится к группе высоколипофильных неселективных β-АБ третьего поколения с $\alpha_1$-блокирующей активностью, что отличает его от всех других представителей класса уникальным спектром фармакологического действия.

Гемодинамические эффекты блокады $\alpha_1$-рецепторов связаны с расширением периферических артерий, снижением АД, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [17]. Вероятно, выраженное вазопротективное действие К также было обусловлено антиокислительной активностью и ингибированием пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [17]. Препарат уменьшает образование свободных радикалов в нейтрофилах, тормозит окисление холестерина липопротеинов низкой плотности и защищает клетки эндотелия от повреждения в условиях окислительного стресса [18].

Продемонстрированные в ряде исследований и мета-анализов неблагоприятные эффекты β-АБ на центральное давление, возможно, связаны с ОПСС, которое неселективные ЛС первого поколения повышают, а $\beta_1$-селективные препараты либо не оказывают существенного воздействия, либо несколько увеличивают [12, 19]. К, напротив, благодаря своей $\alpha_1$-блокирующей активности уменьшает ОПСС. По данным 4-недельного, сравнительного исследования у больных АГ К снижал уровень ОПСС на 13%, в то время как метопролол повысил этот показатель на 28% [19]. Определенная роль, вероятно, принадлежит отрицательному инотропному эффекту, хотя и свойственному всем β-АБ, однако выраженному в разной степени [12, 19].

Согласно современной концепции развития и прогрессирования АГ начальным этапом болезни является повреждение эндотелиального слоя сосудистой стенки. Одним из ранних проявлений нарушения ФЭ, предшествующих структурной перестройке, выступает снижение выработки оксида азота и, как следствие, нарушение способности артерий к адекватной вазодилатации в ответ на соответствующие стимулы [20]. ФЭ значительно ухудшалась у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST. В исследуемой группе лиц ПЗВД в течение 3 мес. после острого события была значимым, независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов [21]. В настоящем исследовании достоверное увеличение ДПА, уменьшение распространенности патологической реакции ПА вследствие окклюзии по данным ПЗВД обусловлены $\alpha_1$-блокирующей активностью К.

Необходимо отметить, что в представленной работе 16 пациентов получали комбинированную АГТ нифедипином пролонгированного действия. Вазопротективное действие препарата обусловлено инактивацией кальциевых каналов гладкомышечных клеток артерий, что сопровождается вазодилатацией и снижением ОПСС, уменьшением пролиферации кардиомиоцитов сосудистой стенки и снижением содержания в ней коллагена. Препараты класса блокаторов медленных кальциевых каналов доказали свою эффективность в замедлении прогрессирования каротидного атеросклероза в исследованиях ELSA (The **E**uropean **L**acidipine **S**tudy on **A**therosclerosis), INSIGHT (**I**nternational **N**ifedipine GITS **S**tudy **I**ntervention as a **G**oal in **H**epertension **T**reatment) и PREVENT (**P**rospective **R**andomized **E**valuation of the **V**ascular **E**ffects of **N**orvasc **T**rial) [22]. Терапия нифедипином способствовала снижению частоты выявления новых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и выраженности эндотелиальной дисфункции у больных ИБС [23].

## Заключение

Разные классы антигипертензивных препаратов неоднотипно влияют на характеристики ПВ в магистральных сосудах и давление в аорте, хотя и сопоставимо снижают АД в ПА. Особый интерес представляет влияние β-АБ на центральную гемодинамику и структурно-функциональные свойства артерий. При выборе ЛС этого класса для лечения больных АГ имеет значение наличие дополнительных свойств. Вазодилатирующий эффект β-АБ третьей генерации К обусловлен $\alpha_1$-адреноблокирующей активностью. По результатам настоящего исследования длительная терапия К у больных АГ сопровождалась достоверным снижением среднесуточных значений центрального (аортального) давления: САД, ДАД и ПАД, а также СРПВ в аорте. Вазопротективный эффект дополнительно подтверждается отсутствием негативного влияния препарата на отраженную волну. По данным объемной сфигмографии на фоне 16-недельной фармакотерапии отмечено уменьшение параметров ригидности артерий эластического и мышечного типа, а также нормализация биологического (сосудистого) возраста. Лечение К сопровождается улучшением показателей ПЗВД в пробе с реактивной гиперемией, характеризующих активность ауторегуляторных механизмов.

## Литература


1. Kobalava ZhD. New European guidelines for the management of arterial hypertension: long-awaited answers and new questions. Arterial hypertension 2014; 1(20):19-26. Russian (Кобалава Ж. Д. Новые Европейские рекомендации по артериальной гипертонии: долгожданные ответы и новые вопросы. Артериальная гипертензия 2014; 1(20): 19-26).
2. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines (fourth review). System hypertensia 2010; 3:5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5-26).
3. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. Hypertension 2010; 55(6): 1314-22.
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of the European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Hypertension 2009; 27(11): 2121-58.
5. Belousov YB, Kukes VG, Lepahin VK, et al. Clinical pharmacology: national guidelines. M .: GEOTAR-Media, 2009; 976 p. Russian (Белоусов Ю. Б., Кукес В. Г., Лепахин В. К. и др. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 976 с).
6. Nedogoda SV. Control of heart rate and elasticity of a vascular wall at treatment of arterial hypertension: how to reach the first one, without having worsened the second? Kardiologiia 2014; 3: 71-6. Russian (Недогода С. В. Контроль частоты сердечных сокращений и эластичность сосудистой стенки при лечении артериальной гипертензии: как достичь первого, не ухудшив второго? Кардиология 2014; 3: 71-6).
7. User Guide BPLab V. 3.2, Part 1, 2010; 149 p. Russian (Руководство пользователя ПО BPLab V. 3.2, Часть 1, 2010; 149 с).
8. Kotovskaya YV, Kravtsova OA, Pavlova EA. New in therapeutic strategy. Arterial hypertension 2014; 1(20):27-32. Russian (Котовская Ю. В., Кравцова О. А., Павлова Е. А. Новое в терапевтических стратегиях. Артериальная гипертензия 2014; 1(20): 27-32).
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Hypertension 2007; 25(9): 1105-87.
10. Doumas M, Gkaliagkousi E, Katsiki N. The Effect of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness and Central Hemodynamics: Not All Fingers are Made the Same. The Open Hypertens J 2013; 5(Suppl.1:M5): 75-81.
11. De Luca N, Asmar RG, London GM. REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. Hypertension 2004; 22: 1623-30.
12. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers a critical review of the evidence. JACC 2007; 50: 563-72.
13. Roman MJ, Kizer JR, Ali T, et al. Central blood pressure better predicts cardiovascular events than does peripheral blood pressure: The Strong Heart Study. Circulation 2005; 112 (suppl.II): II-778.
14. Katakami N, Osonoi T, Takahara M, et al. Clinical utility of brachial-ankle pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events in diabetic patients. Cardiovascular Diabetology 2014; 13: 128.
15. Wang G, Zheng L, Li X, et al. Using brachial-ankle pulse wave velocity to screen for metabolic syndrome in community populations. Scientific Reports 2015; 5: 9438.
16. Sun C. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. Integr Blood Press Control 2013; 6: 27-38.
17. Kartasheva ED, Linchak RM. Role of β-blockers in treatment and prevention of cardiovascular diseases: accent on carvedilol. Difficult patient 2010; 5(8): 21-7. Russian (Карташева Е. Д., Линчак Р. М. Роль β-адреноблокаторов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на карведилол. Трудный пациент 2010; 5(8): 21-7).
18. Lopez BL, Christopher TA, Yue TL, et al. Carvedilol, a new beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical-induced endothelial dysfunction. Pharmacology 1995; 51(3): 165-73.
19. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension 2004; 292(18): 2227-36.
20. Nebiyeridze DV. Clinical value of endotelial dysfunction in arterial hypertension. System hypertension 2005; 7(1):43-9. Russian (Небиеридзе Д. В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии. Системные гипертензии 2005; 7(1): 43-9).
21. Careri G, Nerla R, Di Monaco A. Clinical correlates and prognostic value of flow mediated dilation in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2013; 111(1): 51-7.
22. Oleynikov VE, Matrosova IB. Vascular remodeling in arterial hypertension in patients older than 60 years. Features of therapy correction. Materials of the XVI Russian National Congress “Human and medicine”. Moscow 2010; 2: 200-17. Russian (Олейников В. Э., Матросова И. Б. Сосудистое ремоделирование при артериальной гипертонии у лиц старше 60 лет. Возможности медикаментозной коррекции. Труды XVI Российского национального конгресса “Человек и лекарство”. Москва 2010; 2: 200-17).
23. Jost S, Deckers J, Rafflenbeul W, et al. International nifedipine trial on antiatherosclerotic therapy (INTACT) — methodologic implications and results of a coronary angiographic follow–up study using computer–assisted film analysis. Int J Card Imaging 1990-1991; 6(2): 117-33.