

Антигипертензивная терапия и ригидность артериальной стенки у больных пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий

В.И. Шевелёв¹, С.Г. Канорский²

¹ МУЗ Городская больница № 2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение», Краснодар, Россия

² ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», Краснодар, Россия

Шевелёв В.И. — кандидат медицинских наук, заведующий отделением ультразвуковой диагностики краевого диагностического центра МУЗ Городская больница № 2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение»; Канорский С.Г. — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России».

Контактная информация: МУЗ Городская больница № 2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение», отделение ультразвуковой диагностики, ул. Красных Партизан, д. 6/2, Краснодар, Россия, 350012. Тел.: 8 (861) 222-98-62. E-mail: vadimecho@mail.ru (Шевелёв Вадим Игоревич).

Резюме

Актуальность. Жесткость артериальной стенки является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности от сердечно-сосудистых причин, поэтому актуален поиск наиболее эффективных терапевтических средств, позволяющих улучшать упруго эластические свойства артериального русла. **Цель исследования** — сравнить влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (периндоприла), дигидропиридинового антагониста кальция (лерканидипина), блокатора рецепторов к ангиотензину II (валсартана) и его комбинации со статином (розувастатином) на эластичность артериальной стенки у пациентов пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и артериальной гипертензией (АГ) на основании данных ультразвукового исследования. **Материалы и методы.** Обследовано 189 пациентов (110 мужчин и 79 женщин) в возрасте от 65 до 80 лет с неклапанной ФП и АГ, которых рандомизировали на четыре группы. В первой группе (n = 47) применялся периндоприл в дозе 5–10 мг/сутки, во второй (n = 48) — валсартан в дозе 80–160 мг/сутки, в третьей (n = 48) — валсартан в той же дозе в комбинации с розувастатином по 10 мг/сутки, в четвертой (n = 46) — лерканидипин в дозе 10–20 мг/сутки. В исходном состоянии, через 1 и 2 года оценивались уровни артериального давления, упруго эластические свойства грудного отдела аорты и сонных артерий по данным ультразвукового исследования и сердечно-сосудистые осложнения. **Результаты.** При всех четырех вариантах терапии повышался индекс растяжимости общей сонной артерии, снижались коэффициент жесткости аортальной стенки и скорость распространения пульсовой волны по сравнению с исходным состоянием. Комбинация валсартана с розувастатином оказывала наиболее выраженное влияние на податливость сосудистой стенки, снижала частоту ишемического инсульта, инфаркта миокарда и смертность. **Заключение.** При выборе антигипертензивной терапии у геронтологических больных с неклапанной ФП валсартан в сочетании с розувастатином могут рассматриваться в качестве оптимальной стратегии, позволяющей улучшить упруго эластические свойства артериальной стенки и снизить частоту кардиоваскулярных осложнений.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, жесткость артериальной стенки, фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, пожилой возраст.

Antihypertensive therapy and arterial stiffness in the elderly with nonvalvular atrial fibrillation

V.I. Shevelev¹, S.G. Kanorsky²

¹ Clinical Hospital «Krasnodar Multifield Clinical and Diagnostic Institution», Krasnodar, Russia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Clinical Hospital «Krasnodar Multifield Clinical and Diagnostic Institution», 6/2 Krasnykh Partizan st., Krasnodar, Russia, 350012. Phone: 8 (861) 222-98-62. E-mail: vadimecho@mail.ru (Vadim I. Shevelev, MD, PhD, the Chief of the Department of Ultrasound Diagnostics at Clinical Hospital «Krasnodar Multifield Clinical and Diagnostic Institution»).

Abstract

Background. Stiffness of the arterial wall is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality from cardiovascular causes. Therefore, search for more effective therapeutic approaches to improve the elasticity properties of the arterial wall are necessary. **Objective.** To compare the effects of angiotensin-converting enzyme (perindopril), dihydropyridine calcium antagonist (lercanidipine), angiotensin receptor blockers II (valsartan) and its combination with a statin (rosuvastatin) for the elasticity of the arterial wall in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) and hypertension on the basis of ultrasound examination. **Design and methods.** We examined 189 patients (110 men and 79 women) aged 65 to 80 years with nonvalvular AF and hypertension, which were randomly assigned to four groups. Patients in the first group ($n = 47$) took perindopril in the dose of 5–10 mg/day, in the second ($n = 48$) — valsartan at the dose of 80–160 mg/day, in the third ($n = 48$) — valsartan at the same dose in combination with rosuvastatin 10 mg/day, in the fourth ($n = 46$) — lercanidipine at the dose of 10–20 mg/day. At baseline, after 1 and 2 years blood pressure levels, elastic properties of the thoracic aorta and carotid arteries by ultrasound and cardiovascular complications were assessed. **Results.** Treatment increased distensibility index of the common carotid artery, decreased aortic stiffness and pulse wave velocity in all four groups compared to baseline. The combination of valsartan with rosuvastatin exerted the most pronounced effect on the vascular wall compliance, reduces the frequency of ischemic stroke, myocardial infarction, and mortality. **Conclusion.** Valsartan in combination with rosuvastatin may be regarded as the best strategy to improve the elastic properties of the arterial wall and reduce the incidence of cardiovascular complications in geriatric patients with nonvalvular AF.

Key words: antihypertensive therapy, arterial stiffness, atrial fibrillation, ischemic stroke, elderly population.

Статья поступила в редакцию: 21.11.11. и принята к печати: 19.12.11.

Введение

В последнее десятилетие внимание ученых привлекает исследование эластических свойств крупных артерий у больных артериальной гипертензией (АГ) [1, 2]. Жесткость артериальной стенки является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и рассматривается многими авторами в качестве важного биомаркера в выявлении начальной стадии патологических изменений в сосудистом русле. В ряде исследований было показано, что этот параметр является независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов пожилого возраста, у больных АГ, сахарным диабетом, признаками хронической почечной недостаточности, равно как и в общей популяции [3–6]. В связи с этим практический интерес представляет изучение локальной и интегральной ригидности различных отделов аорты и сонных артерий. «Золотым стандартом» оценки артериальной ригидности является измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте. В рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов каротидно-феморальная СРПВ > 12 м/с была включена в качестве критерия субклинического поражения органов-мишеней, а определение сосудистой жесткости и атеросклеротических бляшек в сонных артериях рассматриваются экспертами в качестве способа оценки сосудистого статуса пациентов, изменение которого может приводить к увеличению сердечно-сосудистого риска [7–9].

Так как снижение эластических свойств и увеличение жесткости крупных артерий — это весомые маркеры сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшие предикторы смертности от сердечно-сосудистых причин, актуален поиск наиболее эффективных антигипертензивных средств, позволяющих улучшать упруго-эластические свойства артериального русла.

Известно, что антигипертензивные препараты нескольких основных классов эффективно снижают пери-

ферическое артериальное давление (АД) у пациентов с изолированной систолической АГ [10]. Однако в крупном проекте Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study было показано, что, несмотря на сопоставимое снижение уровня периферического АД, прогноз у пациентов, получавших лозартан, был более благоприятным по сравнению с группой, получавшей атенолол (в том числе при комбинировании обоих препаратов с гидрохлортиазидом). Этот эффект был более выражен у пожилых больных систолической АГ [11]. Вероятно, различия во влиянии на прогноз могут быть обусловлены неодинаковым влиянием отдельных антигипертензивных препаратов как на периферическое и центральное АД в аорте, так и на податливость сосудистой стенки [12].

Цель исследования — сравнить влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ, периндоприла), дигидропиридинового антагониста кальция (лерканидипина), блокатора рецепторов к ангиотензину II (валсартана) и его комбинации со статином (розувастатином) на эластичность артериальной стенки у пациентов пожилого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и АГ на основании данных ультразвукового исследования.

Материалы и методы

Обследовано 189 пациентов (110 мужчин и 79 женщин) в возрасте от 65 до 80 лет с неклапанной ФП, которых рандомизировали на четыре группы. Первая группа ($n = 47$) состояла из больных, которым назначали периндоприл (Престариум А, «Servier», Франция) в дозе 5–10 мг в день. Во вторую и третью группы вошли пациенты, получавшие валсартан (Диован, «Novartis», Швейцария) в дозе 80–160 мг в сутки ($n = 48$) или валсартан в той же дозе в комбинации с розувастатином (Крестор, «AstraZeneca», Великобритания) по 10 мг в сутки ($n = 48$). В четвертой группе ($n = 46$) больные получали лерканидипин (Леркамен, «Berlin-Chemie», Германия) в дозе 10–20 мг в день. До включения в исследование

пациенты не получали регулярной антигипертензивной и липидснижающей терапии. При недостижении целевого уровня АД (ниже 140/90 мм рт. ст.) в течение месяца приема назначенных антигипертензивных препаратов, их дозы увеличивали до максимальных.

Критериями включения в исследование служили ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная формы), доказанная электрокардиографически, возраст 65 лет и старше, гипертоническая болезнь (АГ 1-й или 2-й степени — офисное диастолическое АД (ДАД) не более 109 мм рт. ст. и систолическое АД (САД) 140–179 мм рт. ст.), сочетавшиеся с другими факторами риска развития острого нарушения мозгового кровообращения: инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе; перенесенная периферическая эмболия; хроническая сердечная недостаточность II функционального класса и выше; сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца (ИБС). Исключались пациенты с АГ 3-й степени; с ортостатической гипотензией; перенесшие геморрагический инсульт; с активным поражением печени или уровнем трансаминаз более чем в 2 раза выше от верхней границы нормы; анемией (уровень гемоглобина менее 10 г/дл); гипертонической ретинопатией III–IV ст.; с побочными эффектами на какой-либо препарат избранных классов в анамнезе.

Комплексное обследование проводили в исходном состоянии, через 12 месяцев и в конце контролируемой антигипертензивной терапии, продолжавшейся 2 года. «Офисная» тонометрия по методу Короткова проводилась с учетом общепринятых требований [9], определением САД, ДАД и пульсового АД. Оценивались упруго эластические свойства грудного отдела аорты и сонных артерий.

Триплексное исследование сонных артерий выполняли на ультразвуковом сканере «Aloka 5500» (Япония) с помощью линейного датчика частотой 7,0 МГц. Упруго эластические свойства сонных артерий определяли путем измерения индекса растяжимости сосудистой стенки, рассчитываемого по формуле: $DC = 2[(Ds - Dd)/Dd]/P$, где DC — индекс растяжимости, Ds — максимальный диаметр просвета сонной артерии, Dd — минимальный диаметр просвета сонной артерии, P — пульсовое давление [13]. Упруго эластические свойства стенки аорты оценивали при проведении чреспищеводной эхокардиографии с помощью измерения коэффициента жесткости в М-режиме по формуле: $\beta = \ln(САД/ДАД)/[(D_{\max} - D_{\min})/D_{\min}]$, где β — коэффициент жесткости аортальной стенки, $\ln$ — логарифм выражения, $D_{\max}$ — максимальный диаметр просвета аорты, $D_{\min}$ — минимальный диаметр просвета аорты [14]. Измерение СРПВ в аортальном сегменте проводили с помощью синхронизированной с регистрацией электрокардиограммы записи спектра кровотока в нисходящей аорте, а затем в ее брюшном отделе как минимум в десяти сердечных циклах. В качестве расстояния для определения СРПВ использовали длину отрезка от яремной вырезки до места установки датчика на проекции брюшной аорты. СРПВ рассчитывали как отношение этого расстояния к разности между временем от зубца R

на электрокардиограмме до начала спектра в нисходящей аорте и в ее брюшном отделе [2]. В норме СРПВ в сосудах эластического типа не превышает 8–9 м/с, но существенно повышается при развитии атеросклероза.

На проведение работы получено разрешение локального этического комитета. Все пациенты подписали письменное информированное согласие после ознакомления с протоколом исследования. В обработку включались только результаты лечения больных, полностью выполнивших протокол исследования.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере IBM методами вариационной статистики с использованием программы SPSS 13.0 for Windows. Все данные представлены в виде $M \pm m$. В связи с установленной нормальностью распределения в одностороннем тесте Колмогорова-Смирнова применялись методы параметрической статистики. Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли с использованием t-критерия Стьюдента, по качественным признакам — по тесту χ^2 , признавая их статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средние значения возраста обследованных пациентов составляли $70,5 \pm 6,5$ года, САД и ДАД — $160 \pm 2,9$ и $84 \pm 3,1$ мм рт. ст. соответственно. Исходная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Анализ данных таблицы показал, что группы пациентов, получавших различные варианты антигипертензивной терапии, оказались сопоставимыми по ряду демографических признаков и гемодинамических показателей. Частота факторов риска осложнений и назначения препаратов отдельных классов в сравниваемых группах также существенно не различалась.

Как следует из данных, приведенных в таблице 2, при всех вариантах лечения отмечалось достоверное снижение САД, ДАД и пульсового АД по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$) без статистически значимых различий между группами исследовавшихся препаратов. При изучении влияния проводимой терапии на упруго эластические свойства артериальной стенки отмечалось достоверное повышение показателей индекса растяжимости сонных артерий, снижение коэффициента жесткости стенки аорты и СРПВ по сравнению с исходным состоянием ($p < 0,05$) при всех видах лечения. Эти изменения были зарегистрированы лишь после двухлетнего периода наблюдения. Спустя 12 месяцев после начала лечения достоверного влияния проводимой терапии на эластичность сосудистой стенки не отмечалось. Следует отметить, что в группе пациентов, принимавших валсартан в комбинации с розувастатином, определялось улучшение показателей эластичности стенки общей сонной артерии по сравнению с монотерапией валсартаном ($p = 0,04$), периндоприлом ($p = 0,134$) и лерканидипином ($p = 0,01$). Комбинация валсартана и розувастатина несколько эффективнее других вариантов терапии снижала жесткость аортальной стенки ($p = 0,178$) и СРПВ ($p = 0,172$).

Таблица 1

ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Показатель	Периндоприл (n = 47)	Валсартан (n = 48)	Валсартан+ розувастатин (n = 48)	Лерканидипин (n = 46)	p
Возраст, годы	70,3 ± 6,5	71,4 ± 6,7	71,3 ± 6,6	70,4 ± 6,4	> 0,05
Пол, муж./жен.	30/17	29/19	30/18	28/18	> 0,05
САД, мм рт. ст.	161 ± 2,9	159 ± 2,8	160 ± 3,0	162 ± 2,9	> 0,05
ДАД, мм рт. ст.	83 ± 3,2	84 ± 3,1	85 ± 3,1	84 ± 3,2	> 0,05
ПАД, мм рт. ст.	78 ± 3,0	75 ± 2,9	75 ± 3,0	78 ± 3,1	> 0,05
Индекс растяжимости сонной артерии DC (× 10³кПа), усл. ед.	24 ± 1,2	25 ± 1,3	25 ± 1,1	24 ± 1,2	> 0,05
Коэффициент жесткости аортальной стенки β, усл. ед.	7,2 ± 2,2	6,9 ± 2,1	6,8 ± 2,0	7,0 ± 2,1	> 0,05
СРПВ, м/с	11,0 ± 0,6	11,3 ± 0,5	11,1 ± 0,6	11,2 ± 0,5	> 0,05

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Показатель	Периндоприл (n = 47)	Валсартан (n = 48)	Валсартан + розувастатин (n = 48)	Лерканидипин (n = 46)
САД, мм рт. ст.	139 ± 3,3	138 ± 3,2	138 ± 3,2	139 ± 3,1
ДАД, мм рт. ст.	78 ± 3,1	79 ± 3,2	79 ± 3,3	79 ± 3,1
ПАД, мм рт. ст.	61 ± 3,1	59 ± 3,2	59 ± 3,2	60 ± 3,1
Индекс растяжимости сонной артерии DC (× 10³кПа), усл. ед.	26 ± 1,1	27 ± 1,1	28 ± 1,2	26 ± 1,3
Коэффициент жесткости аортальной стенки β, усл. ед.	6,0 ± 2,1	6,1 ± 2,2	5,8 ± 2,0	6,2 ± 2,1
СРПВ, м/с	10,0 ± 0,5	10,2 ± 0,6	9,7 ± 0,6	10,1 ± 0,5

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

Таблица 3

ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Периндоприл (n = 47)	Валсартан (n = 48)	Валсартан + розувастатин (n = 48)	Лерканидипин (n = 46)
Ишемический инсульт, n (%)	7 (14,9 %)	6 (12,5 %)	2 (4,2 %)	6 (13,0 %)
Периферическая эмболия, n (%)	2 (4,3 %)	1 (2,1 %)	0	2 (4,3 %)
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (6,4 %)	4 (8,3 %)	2 (4,2 %)	4 (8,7 %)
Смерть от любой причины, n (%)	5 (10,6 %)	4 (8,3 %)	0	5 (10,9 %)
Смерть от сердечно-сосудистой причины, n (%)	4 (8,5 %)	3 (6,3 %)	0	4 (8,7 %)

Анализ данных таблицы 3 показал, что применение валсартана в комбинации с розувастатином обеспечивало превосходство перед другими способами антигипертензивной терапии: частота ишемического инсульта имела тенденцию к снижению по сравнению с лечением периндоприлом ($\chi^2 = 1,622$; $p = 0,202$), валсартаном ($\chi^2 = 0,983$; $p = 0,321$) и лерканидипином ($\chi^2 = 1,097$; $p = 0,295$). Добавление розувастатина сопровождалось тенденцией к уменьшению смертности от сердечно-сосудистых причин и от любой причины по сравнению с монотерапией валсартаном ($\chi^2 = 2,104$; $p = 0,147$), периндоприлом ($\chi^2 = 3,045$; $p = 0,081$) или лерканидипином ($\chi^2 = 3,123$; $p = 0,077$). Периндоприл несколько успешнее снижал вероятность развития инфаркта миокарда по сравнению с валсартаном и лерканидипином, незначительно уступая в этом отношении комбинации валсартана с розувастатином.

Нельзя исключить, что при увеличении числа пациентов в группах и сохранении отмечавшихся тенденций возможно достижение статистически значимых различий частоты сердечно-сосудистых осложнений на фоне избранных вариантов лечения.

Обсуждение

Пожилым возраст, атеросклероз, ряд других сердечно-сосудистых патологических процессов, таких как ИБС, гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия снижают эластические свойства сосудов. Повышение жесткости артериальной стенки увеличивает риск кардиоваскулярных осложнений у больных АГ. Эту взаимосвязь можно объяснить повышением пульсового давления вследствие снижения эластичности сосуда, либо связью жесткости артериальной стенки с атеросклеротическим ее поражением. Эластичность общей сонной артерии имеет строгую взаимосвязь с индикаторами атеросклероза, наличие которых вызывает ее снижение. И, напротив, изначально повышенная жесткость сосуда может приводить к повреждению его стенки с последующим развитием атеросклеротических изменений. Нельзя исключить и третий вариант, при котором сосуществуют оба эти механизма, постоянно подкрепляя и усиливая связь между жесткостью артериальной стенки и атеросклерозом. С.М. McEniery и соавторы (2009) продемонстрировали тесную взаимосвязь кальциноза аорты с жесткостью ее стенки и изолированной систолической АГ.

Повышенная жесткость артериального дерева способствует увеличению САД с одновременным снижением ДАД, что сопровождается ростом пульсового АД. Высокое САД оказывает негативное влияние на сердце, повышая рабочую нагрузку на него. При сниженном ДАД у пожилых людей наблюдается дефицит перфузии коронарного русла. Этим можно объяснить взаимосвязь между снижением эластичности артерий и развитием инфаркта миокарда [16] или инсульта [17].

В нашей работе в качестве основных способов оценки упруго эластических свойств сосудистой стенки мы использовали оценку локальной и регионарной ригидности крупных артерий с помощью ультразвуковых

методик. Оценка локальной ригидности — это изменения сегментарной геометрии сосуда под действием растягивающего пульсового давления. Местная артериальная ригидность определяется при этом прямым методом измерения изменения диаметра в ответ на действие вызвавшего это изменение растягивающего давления. Анализ регионарной ригидности проводился с помощью измерения СРПВ. Чаще всего ее измеряют на участке от сонной до бедренной артерии при помощи различных механических датчиков, сфигмоматчиков, аппланационных тонометров с использованием систем SphygmoCor (Австралия) или Complior (Франция). В исследовании J. Calabria и соавторов (2011) сравнивались каротидно-фemorальная СРПВ, измеренная с помощью системы Complior, и СРПВ, измеренная с помощью ультразвукового исследования. Авторы сделали вывод о том, что неинвазивное доплеровское исследование может служить альтернативой труднодоступному и ограниченному в повседневной практике автоматическому методу [18].

Тесная взаимосвязь между повышением жесткости сосудистой стенки и кардиоваскулярными осложнениями вызывает большой интерес и предполагает возможность использования упруго эластических свойств артерий в качестве мишени для терапевтического воздействия. Измерение СРПВ может изменить категорию сердечно-сосудистого риска у пациентов со средним риском по данным обычного исследования и, соответственно, тактику ведения таких пациентов в пользу незамедлительного начала антигипертензивной терапии [19]. По данным итальянских ученых доля пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений после определения СРПВ увеличилась на 14 % [20]. В исследовании I.S. Mackenzie и соавторов (2009) было показано, что лечение антигипертензивными препаратами четырех основных классов в одинаковой степени снижало периферическое АД. При этом центральное АД в аорте удавалось снизить, используя ингибитор АПФ, блокатор кальциевых каналов и диуретик, в то время как назначение β -адреноблокатора в данном случае оказалось неэффективным. Кроме того, ни один из исследовавшихся препаратов не снижал скорость распространения пульсовой волны [21]. В работе J. Karalliedde и соавторов (2008) применение в течение 6 месяцев комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II и тиазидного диуретика у больных АГ и сахарным диабетом тип 2 вызывало улучшение эластических свойств сосудистой стенки по сравнению с монотерапией блокатором кальциевых каналов, несмотря на их одинаковый антигипертензивный эффект [22]. В исследовании Second Australian National Blood Pressure Trial [23] при сравнении у пожилых пациентов двух режимов антигипертензивной терапии, включавшей ингибитор АПФ или диуретик, не было выявлено значимых различий во влиянии на центральное АД, хотя прогноз оказался лучше при лечении первым способом. Другие авторы отмечали достоверное снижение СРПВ при длительной терапии (более четырех лет) ингибиторами АПФ по сравнению с группой плацебо [24].

В нашем исследовании при использовании четырех вариантов антигипертензивной терапии все изучавшиеся препараты достоверно снижали показатели САД по сравнению с исходным уровнем и межгрупповых различий не отмечалось. Однако при сравнении влияния лечения на эластические свойства крупных артерий наиболее результативной оказалась комбинация валсартана и розувастатина. Выбор блокатора рецепторов к ангиотензину II в качестве препарата, комбинирувавшегося с розувастатином в нашем исследовании, обусловлен способностью сартанов предупреждать развитие инсульта эффективнее ингибиторов АПФ [25] и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов [26]. Вероятно, кроме позитивного действия, оказываемого на сосудистую стенку валсартаном [27], большое значение имеют плейотропные эффекты розувастатина, в частности, улучшение эндотелиальной функции, антиоксидантная и противовоспалительная активность, улучшающие эластические свойства артерий [28]. В работе R. Egede и соавторов (2011) исследовалось влияние низкой и высокой доз розувастатина на функцию эндотелия с помощью пробы потокзависимой (эндотелийзависимой) и потокнезависимой (эндотелийнезависимой) вазодилатации плечевой артерии. Назначение низкой дозы (5 мг) статина у больных инфарктом миокарда не изменяло показатели потокзависимой вазодилатации ($-1,4 \pm 8,2\%$, $p = 0,32$), в то время как высокая доза (40 мг) значительно увеличивала их ($3,7 \pm 11,0\%$, $p = 0,045$). Достоверно значимых изменений параметров эндотелийнезависимой дилатации при лечении обоими способами выявлено не было [29].

Необходимо отметить, что розувастатин успешно предупреждал сердечно-сосудистые осложнения в пожилом возрасте и при этом хорошо переносился [30]. Это согласуется с результатами нашей работы, в которой снизить частоту ишемического инсульта, периферической эмболии, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистую и общую смертность удалось в несколько большей степени, применив комбинацию валсартана и розувастатина. Способность розувастатина уменьшать объем атеросклеротической бляшки проявляется не только при использовании максимальной дозы препарата и усиливается при одновременном ингибировании ренин-ангиотензиновой системы [31].

Очевидно, что воспалительный процесс играет важную роль в повышении жесткости крупных артерий, с возможной перестройкой структуры сосудистой стенки вследствие инфильтративных изменений и эндотелиальной дисфункции. К.М. Mäki-Petäjä и I.B. Wilkinson (2009) сообщили о способности противовоспалительных препаратов и липидснижающей терапии статинами улучшать структурно-функциональные свойства сосудистой стенки, уменьшая риск развития кардиоваскулярных заболеваний. Применение кортикостероидов, по их мнению, способно снизить показатели жесткости артериальной стенки у пациентов с признаками хронического воспалительного процесса [32]. Между тем известно негативное влияние нестероидных противовоспалительных средств на риск сердечно-сосудистых осложнений и,

как было недавно показано, частоту возникновения ФП/трепетания предсердий [33].

Таким образом, механизмы, лежащие в основе нарушения структурно-функциональных свойств артериальной стенки, окончательно не установлены. Воспалительный процесс, атеросклеротические изменения, эндотелиальная дисфункция могут играть сходную негативную роль в прогрессировании поражения артерий и развитии осложнений. Антигипертензивные препараты основных классов способны влиять на морфофункциональные свойства сосудистой стенки, уменьшая ее жесткость. Назначение розувастатина даже в низкой дозе пожилым пациентам с ФП обеспечивает ощутимое прогностическое превосходство, независимо от показателей АД.

Длительное применение периндоприла, лерканидипина, валсартана или его комбинации с розувастатином способно повышать индекс растяжимости общей сонной артерии, снижать коэффициент жесткости аортальной стенки и СРПВ у больных АГ и неклапанной ФП пожилого возраста. Назначение валсартана в дозе 80–160 мг в сутки в комбинации с розувастатином в дозе 10 мг в сутки более эффективно улучшает упруго эластические свойства крупных артерий, что сопровождается тенденцией к снижению частоты ишемического инсульта, периферической эмболии, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой и общей смертности у лиц пожилого возраста с АГ и неклапанной ФП.

Литература

1. Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике // Сердце. — 2010. — Т. 3, № 53. — С. 156–159.
2. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. on behalf of the European Network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27, № 21. — P. 2588–2605.
3. Safar M.E., London G.M., Plante G.E. Arterial stiffness and kidney function // Hypertension. — 2004. — Vol. 43, № 2. — P. 163–168.
4. Laurent S., Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? // J. Nephrol. — 2007. — Vol. 20, suppl. 12. — P. S45–S50.
5. DeLoach S.S., Townsend R.R. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 3, № 1. — P. 184–192.
6. Gosse P., Roche F., Dauphinaud V. et al. Components of arterial stiffness in a population of 65-year-old subjects: PROOF study // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26, № 6. — P. 1138–1146.
7. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
8. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on Hypertension Task Force document // J. Hypertens. — 2009. — Vol. 27, № 11. — P. 2121–2158.
9. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. — 2010. — Т. 3. — С. 3–25.
10. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program // J. Am. Med. Assoc. — 1991. — Vol. 265, № 24. — P. 3255–3265.
11. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduc-

tion in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359, № 9311. — P. 995–1003.

12. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113, № 9. — P. 1213–1225.

13. Harloff A., Strecker C., Reinhard M. et al. Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves prediction of complex aortic plaques in patients with ischemic stroke // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37, № 11. — P. 2708–2712.

14. Sugioka K., Hozumi T., Sciacca R. et al. Impact of aortic stiffness on ischemic stroke in elderly patients // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33, № 8. — P. 2077–2081.

15. McEniery C.M., McDonnell B.J., So A. et al. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 53, № 3. — P. 524–531.

16. Millar J.A., Lever A.F., Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17, № 8. — P. 1065–1072.

17. Domanski M.J., Davis B.R., Pfeffer M.A., Kastantin M., Mitchell G.F. Isolated systolic hypertension prognostic information provided by pulse pressure // *Hypertension*. — 1999. — Vol. 34, № 3. — P. 375–380.

18. Calabia J., Torguet P., Garsia M. et al. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity agreement with the Complior method // *Cardiovasc. Ultrasound*. — 2011. — Vol. 9. — P. 13–18.

19. Колесникова И.А., Трошина А.А., Банджан В. и др. Значение оценки скорости распространения пульсовой волны для реклассификации риска сердечно-сосудистых событий при артериальной гипертензии // *Клинич. фармакол. и тер.* — 2011. — Т. 20, № 3. — С. 90–92.

20. Muiesan M., Salvetti M., Painsi A. et al. Pulse wave velocity and cardiovascular risk stratification in a general population: the Vobarno study // *J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 28, № 9. — P. 1935–1943.

21. Mackenzie I.S., McEniery C.M., Dhakam Z. et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54, № 2. — P. 409–413.

22. Karalliedde J., Smith A., DeAngelis L. et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51, № 6. — P. 1617–1623.

23. Dart A.M., Cameron J.D., Gatzka C.D. et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressure in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49, № 6. — P. 1242–1247.

24. Mitchell G.F., Dunlap M.E., Warnica W. et al. Long-termtrandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy // *Hypertension*. — 2007. — P. 49, № 6. — P. 1271–1277.

25. Messerli F.H., Bangalore S., Ruschitzka F. Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension? // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30, № 20. — P. 2427–2430.

26. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36, № 6. — P. 1218–1226.

27. Sawada T., Yamada H., Dahlöf B., Matsubara H.; KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30, № 20. — P. 2461–2469.

28. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов // *Кардиология*. — 2008. — Т. 8. — С. 60–68.

29. Egede R., Jensen L.O., Hansen H.S. et al. Effect of intensive lipid-lowering treatment compared to moderate lipid-lowering treatment with rosuvastatin on endothelial function in high risk patients // *Int. J. Cardiol.* — 2011. [Epub ahead of print].

30. Long S.B., Blaha M.J., Blumenthal R.S., Michos E.D. Clinical utility of rosuvastatin and other statins for cardiovascular risk reduction among the elderly // *Clin. Interv. Aging*. — 2011. — Vol. 6. — P. 27–35.

31. Han S.H., Chung W.J., Kang W.C. et al. Rosuvastatin combined with ramipril significantly reduced atheroma volume by anti-inflammatory mechanism: Comparative analysis with rosuvastatin alone by intravascular ultrasound // *Int. J. Cardiol.* — 2011. [Epub ahead of print].

32. Mäki-Petäjä K.M., Wilkinson I.B. Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction // *Curr. Pharm. Des.* — 2009. — Vol. 15, № 3. — P. 290–303.

33. Schmidt M., Christiansen C.F., Mehnert F., Rothman K.J., Sørensen H.T. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population-based case-control study // *Br. Med. J.* — 2011. — Vol. 343. — URL: d3450. doi: 10.1136/bmj.d3450.