

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЁСТКОСТЬ КАК МАРКЁР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЁ СНИЖЕНИЯ ПРИ СОВРЕМЕННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Науфаль Шамилович Загидуллин\*, Рустем Халитович Зулкарнеев, Елена Сергеевна Щербакова, Юлиана Фадисовна Сафина, Шамиль Зарифович Загидуллин

*Бакирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

### Реферат

Уровень артериального давления по Короткову — относительно неточный предиктор сердечно-сосудистых событий, что требует внедрения новых методов диагностики. За последние годы оценка влияния на артериальную жёсткость стала весьма важной характеристикой эффективности антигипертензивных препаратов. Оценка жёсткости (центрального аортального давления, индекса аугментации и скорости пульсовой волны) способствует более точному определению сердечно-сосудистого риска, является критерием поражения органов-мишеней и эффективности антигипертензивной терапии. В частности, скорость пульсовой волны более 12 м/с — значимый фактор риска. Артериальный комплаенс можно определить с помощью апplanationной тонометрии, определения сдвига пульсовой волны на сонной и бедренной артериях, пальцевой фотоплетизмографии, объёмной сфигмометрии, эхо-трекинга, супрасистолического метода регистрации пульсовых волн и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Было показано различное влияние антигипертензивной терапии на артериальную жёсткость при одинаковом снижении артериального давления. В статье освещено влияние наиболее используемых антигипертензивных препаратов, в том числе современной комбинированной антигипертензивной терапии, на артериальную жёсткость. Эффект  $\beta$ -адреноблокаторов сильно варьирует в зависимости от характеристик препарата, диуретики имеют нейтральный эффект, антагонисты кальция (особенно амлодипин) снижают скорость пульсовой волны и жёсткость сосудистой стенки. Как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, так и блокаторы рецепторов ангиотензина (в большей степени эналаприл, периндоприл и валсартан) были эффективны в снижении артериальной жёсткости. Значительное снижение жёсткости было в большей степени отмечено при комбинированной терапии, преимущественно для сочетания антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина.

**Ключевые слова:** артериальная жёсткость, скорость пульсовой волны, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, комбинированная терапия.

### ARTERIAL STIFFNESS AS A CARDIOVASCULAR EVENTS RISK MARKER AND POSSIBILITIES FOR ITS DOWNREGULATION BY CONTEMPORARY ANTIHYPERTENSIVE MEDICATIONS

*N.Sh. Zagidullin, R.Kh. Zulkarnееv, E.S. Scherbakova, Yu.F. Safina, Sh.Z. Zagidullin  
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia*

Arterial blood pressure measured by Korotkov's method is a non-valid predictor for possible cardiovascular events, which requires introduction of new methods of arterial hypertension diagnostics. Recently, the effect on arterial stiffness has become a very important characteristic of antihypertensive drugs overall efficacy. Evaluation of arterial stiffness (central aortic pressure, augmentation index and pulse wave velocity) contributes to more precise cardiovascular risk stratification and reflects target organ damage and the effectiveness of antihypertensive treatment. In particular, pulse wave velocity exceeding 12 m/s is a significant risk factor of cardiovascular events. Arterial compliance can be determined by applanation tonometry, pulse wave shift at the carotid and femoral arteries, finger photoplethysmography, volume pulsoxymetry, echo-tracking, suprasystolic pulse waves recording method and cardio-ankle vascular index. Different effects of antihypertensive drugs on arterial stiffness at the same blood pressure reduction have been repeatedly shown. The article discusses the impact of the most commonly used antihypertensive drugs, including contemporary antihypertensive drugs combinations, on arterial stiffness. Effect of beta-blockers greatly varies depending on the characteristics of the drug, diuretics have neutral effect, calcium antagonists (especially amlodipine) decrease the pulse wave speed and arterial wall stiffness. Both angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers (more data for enalapril, perindopril and valsartan) were effective in decreasing arterial wall stiffness. A significant reduction in arterial wall stiffness was mainly found if antihypertensive drugs combinations were used, especially the combination of calcium antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers.

**Keywords:** arterial wall stiffness, pulse wave velocity, arterial hypertension, antihypertensive drugs, drug combination treatment.

В большинстве промышленно развитых стран заболеваемость от сердечно-сосудистых заболеваний является ведущей причиной смертности [9], а повышенное артериальное давление (АД) — классическим фактором риска и мощным предиктором поражений органов-мишеней и смертности [30]. Многочисленные рандомизированные клинические исследования (РКИ) показали, что антигипертензивная терапия ведёт к

уменьшению частоты повреждения органов-мишеней и снижению смертности [3, 23].

После сокращения левого желудочка в систолу пульсовая волна направляется из места возникновения (аорта) в крупные, средние, а затем мелкие сосуды с определённой скоростью. На своём пути она встречается с сосудистыми препятствиями (бифуркациями, резистивными сосудами, артериолами, участками стеноза), приводящими к появлению отражённых пульсовых волн, направляющихся обратно к аорте. По

**Влияние некоторых антигипертензивных препаратов на артериальную жёсткость**

Класс препаратов	Препараты	ЦАД	СПВ
β-Адреноблокаторы	Атенолол	↓	↓↑
	Метопролол	↓↑	↓↑
	Бисопролол	↓	↑
	Небиволол	↓	↓↑
Диуретики	Гидрохлоротиазид	—	—
Антагонисты кальция	Амлодипин	—	↓
	Верапамил	↓	↓
	Нитрендипин	↓	↓
Ингибиторы АПФ	Рамиприл	↓	↓
	Эналаприл	↓	↓
	Периндоприл	↓	↓
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Олмесартан	↓	↓
	Лозартан	↓	↓
	Валсартан	↓	↓

Примечание: ЦАД – центральное артериальное давление; СПВ – скорость пульсовой волны; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент.

этой причине величина АД и форма пульсовой волны в организме варьируют по мере удаления артерии от сердца. Наибольшее прогностическое значение имеет АД в восходящей и центральной частях аорты, или центральное АД (ЦАД). В случае увеличения жёсткости аорты отражённая волна в достаточной мере не поглощается на периферии артериальной системы, и в связи с более высокой скоростью «возвращённой» волны, приходящейся на период систолы, происходит увеличение центрального систолического АД (ЦСАД). Последствиями повышения жёсткости аорты и повышения ЦАД становятся изменение постнагрузки на левый желудочек и уменьшение коронарной перфузии, что приводит к гипертрофии левого желудочка и повышению потребности миокарда в кислороде. Известно, что артериальная жёсткость (АЖ), называемая также «артериальный комплаенс», увеличивается с возрастом в результате атеросклероза аорты, неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ), а также других факторов. Периферическое АД (ПАД), измеренное по методу Короткова на предплечье, не всегда точно отражает давление в аорте, снижение ПАД не обязательно коррелирует со снижением ЦАД и наоборот [25].

В настоящее время существует разнообразный арсенал методов измерения АЖ: аппланационная тонометрия, определение сдвига пульсовой волны на сонной и бедренной артериях, пальцевая фотоплетизмография, объёмная сфигмометрия, эхо-трекинг, супрасистолический метод регистрации пульсовых волн, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс. Эти методы достаточно подробно представлены в литературе [37, 39].

Существует несколько общепринятых и доказанных параметров, отражающих степень АЖ. Основными считаются пульсовое давление (ПД) на аорте и индекс аугментации (АІх), рас-

считываемые по форме пульса на лучевой артерии, и скорость пульсовой волны (СПВ), которую определяют по сдвигу пульсовой волны на двух крупных артериях. Свойства пульсовой волны обычно оценивают с помощью аппланационной тонометрии или объёмной сфигмометрии [6, 20].

Изменения (утолщение и уплотнение) сосудистой стенки за счёт склерозирования, атеросклероза и гипертрофии могут привести к увеличению АЖ. Последние данные показывают, что увеличение АЖ часто предшествует АГ [19]. ЦАД служит мерой АЖ, а такие параметры, как АІх и СПВ, – независимыми предикторами кардиоваскулярных событий (инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти) у людей с АГ [29, 33, 34]. Пациенты с АГ и повышенной АЖ имеют 2–3-кратное увеличение риска кардиоваскулярных событий по сравнению с пациентами соответствующего возраста с нормальным АД [27]. СПВ в аорте служит важным биомаркером и может улучшать точность оценки риска сердечно-сосудистых событий [25]. Кроме того, СПВ >12 м/с является общепризнанным признаком поражения органа-мишени (аорты) [23].

Накапливаются клинические данные, позволяющие предположить, что, несмотря на одинаковое снижение ПАД, воздействие на ЦАД и АЖ различается у разных классов антигипертензивных препаратов (табл. 1) [7, 8]. Исходя из данных РКИ, рассмотрим эффекты наиболее используемых групп антигипертензивных препаратов, а также комбинированной терапии на показатели АЖ и скорости пульсовой волны.

#### **β-Адреноблокаторы**

Изучено влияние ряда β-адреноблокаторов на ПАД и ЦАД. Последние данные показывают, что они, даже несмотря на одинаковое снижение ПАД, могут уступать другим антигипертен-

живным препаратам, в частности по эффективности предотвращения инсультов [24]. Данный факт может быть объяснён (в том числе) влиянием β-адреноблокаторов на ЦАД. Так, в ряде исследований было показано повышение ЦАД и АЖ при назначении атенолола. В исследовании REASON (REgression of Arterial Stiffness in a contrOLled double-bliNd) [31, 32] в подгруппе из 124 пациентов, получавших 50 или 100 мг атенолола ежедневно, АЖ изучали в начале исследования и через 1 год лечения. После приёма атенолола, несмотря на достоверное снижение ПАД, отмечено незначительное увеличение ЦСАД на 2,3 мм рт.ст., что также сопровождалось увеличением АЖ (АІх повысился на 2,5%). Два двойных слепых перекрёстных РКИ, проведённых Dhakam и соавт. (2006) [12] и Morgan и соавт. (2004) [26], дали возможность сделать аналогичные выводы. Dhakam и соавт. сравнили атенолол (50 мг) с небивололом (5 мг) у 16 пациентов с изолированной систолической АГ. Снижение ПАД, как и СПВ, под влиянием обоих препаратов было одинаковым, однако в группе атенолола по сравнению с небивололом произошло увеличение АІх и частоты сердечных сокращений. ПД в аорте было значительно ниже в группе небиволола (50 против 54 мм рт.ст.).

Mahmud и соавт. (2000) [22] изучали эффекты атенолола и небиволола на ПАД и СПВ у 40 пациентов с ранее не леченной АГ. Снижение ПД в аорте и АІх с небивололом было более выраженным по сравнению с препаратом сравнения.

Для изучения влияния небиволола на ЦАД и толщину стенки левого желудочка Kamrus и соавт. (2011) [18] провели рандомизированное двойное слепое исследование у 80 пациентов, сравнивая небиволол с метопрололом (метопролола сукцинатом). Пациенты были рандомизированы либо в группу небиволола (5 мг), либо метопролола (50 или 100 мг в день в течение 12 мес). Оба β-адреноблокатора одинаково снизили частоту сердечных сокращений, ПАД и среднее АД. АІх и СПВ остались прежними в обеих группах лечения. В то же время ЦАД, ПД в аорте и толщина межжелудочковой перегородки в группе небиволола после 1 года лечения уменьшились сильнее. Исследователи предположили, что положительные эффекты небиволола могут быть связаны с усиленным выделением из эндотелия оксида азота и, следовательно, улучшением функций эндотелия и снижением АЖ.

С другой стороны, в исследовании В.Э. Олейникова и соавт. (2011) [1] были показаны положительные эффекты β-адреноблокаторов на ЦАД. В РКИ оценивали антигипертензивную эффективность и влияние на артериальную ригидность 24-недельного применения метопролола (метопролола тартрата) у больных с АГ 1-2-й степени тяжести. В исследовании участвовали 38 пациентов, которые получали препарат в дозе 50–200 мг/сут в течение 24 нед. Исходно и в конце исследования определяли показатели ЦАД с помощью объёмной сфигмографии. Через 24 нед

монотерапии метопрололом отмечено значимое улучшение показателей гемодинамики: ЦСАД уменьшилось с 129,8±7,3 до 118,8±7,2 мм рт.ст. (р <0,001), ПД в аорте – с 90 до 80 мм рт.ст. (р <0,001) при отсутствии изменений АІх (с 18,3±13,2 до 19,5±13,4, р >0,05).

В целом следует отметить, что хотя эффекты разных β-адреноблокаторов варьируют в зависимости от структуры их молекул, по степени снижения АЖ они, как правило, уступают блокаторам рецепторов ангиотензина, ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента и антагонистам кальция [32, 35].

### Диуретики

Как известно, диуретики снижают ПАД как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированной терапии [31, 13]. Влияние диуретиков на АЖ в качестве монотерапии оказалось не столь хорошо изучено. В рандомизированном перекрёстном исследовании, проведённом T. Morgan и соавт. (2004) [26] с ранее не получавшими лечения пациентами с АГ, эффект 25 и 50 мг гидрохлортиазида в сутки на АЖ оценивали после лечения в течение 4 нед. САД на плечевой артерии (по сравнению с плацебо снизилось значительно (на 15,2 мм рт.ст.), в то время как изменения в АІх не были достоверными. В двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 471 пациента с АГ Asmag и соавт. (2001) [5] оценивали эффект низких доз индапамида (0,625 мг) и периндоприла (2 мг) по сравнению с атенололом (50 мг). Пациенты находились под наблюдением в течение 12 мес, и, хотя обе схемы лечения приводили к одинаковому снижению ДАД, комбинация индапамида и периндоприла уменьшала САД и ПД значительно больше, чем атенолол. Эти исследования показывают, что диуретики, несмотря на снижение ПАД в целом, имеют нейтральное влияние на ЦАД.

### Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция)

Используемые в настоящее время антагонисты кальция – безопасные и широко применяемые антигипертензивные препараты. Некоторые антагонисты кальция были оценены в РКИ в отношении их влияния на ЦАД и АЖ.

London и соавт. (1994) [21] исследовали влияние нитрендипина (20 или 40 мг 1 раз в день) у 10 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности с использованием прямой каротидной тонометрии. Через 1 год терапии ПАД и ЦАД значительно снизились с более выраженным влиянием на ПД в аорте. Исследователи также наблюдали значительное снижение сонно-бедренной СПВ и уменьшение параметра АІх.

В результате исследования влияния амлодипина (5 мг 1 раз в день) на ПАД и ЦАД у 30 пациентов через 6 нед лечения Deary и соавт. (2002) [11] отметили снижение обоих параметров.

В РКИ с фелодипином (n=16) и амлодипином

(n=28) по влиянию на АЖ Morgan и соавт. (2004) [26] оценивали эффект лечения 44 больных с АГ пожилого возраста. При низкой дозе препаратов (5 мг) различий их влияния на показатели ЦАД выявлено не было. Однако с увеличением дозы до 10 мг снижение ЦАД и ПАД стало статистически значимым. По сравнению с плацебо оба антагониста кальция показали более выраженное влияние на ЦАД, чем на ПАД (-20,0 и -17,7 мм рт.ст.) и на ПД на аорте (-12,0 и -11,2 мм рт.ст.). Кроме того, отмечено значительное уменьшение показателя АІх (-10%) в обеих опытных группах по сравнению с плацебо. Таким образом, антагонисты кальция (особенно амлодипин) благотворно влияют на сосудистый комплайенс.

### **Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента**

В большинстве проведённых РКИ было показано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента снижают ЦАД больше, чем ПАД [32]. Возможные механизмы позитивного влияния на артериальный комплайенс включают снижение окислительного стресса, воспаления и вазодилатации за счёт ингибирования ангиотензина II, что вызывает расслабление гладких мышц и ремоделирование стенки сосудов.

К примеру, в рандомизированном перекрёстном плацебо-контролируемом исследовании [26] сравнивали эналаприл (20 и 40 мг/сут) с периндоприлом (4 и 8 мг/сут) по влиянию на ЦАД и ПАД после 4 нед лечения. В обеих группах лечения было продемонстрировано снижение ЦАД (-13,0 против -8,3 мм рт.ст.) и ПД в аорте (-9,0 против -3,9 мм рт.ст.). Оба препарата также значительно уменьшили АІх.

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрёстном исследовании Nigata и соавт. (2005) [15] изучали изменения ПАД и АЖ у 30 пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Через 5 ч после приёма 10 мг рамиприла наряду с уменьшением ЦАД и ПАД зарегистрировано уменьшение АІх и АЖ.

Ещё в одном РКИ 101 пациент с лёгкой степенью АГ были рандомизированы в группу эналаприла (10 мг) или индапамида (2,5 мг в день) [16]. Оба препарата уменьшали ПАД, среднее АД и ПД, в то время как влияние на ЦАД было более выражено у эналаприла. В частности, в группе эналаприла было отмечено достоверное снижение ПД на 5,4%. Таким образом, совокупные данные подтверждают положительное влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (преимущественно эналаприла и периндоприла) на ЦАД и АЖ.

### **Блокаторы рецепторов ангиотензина**

Механизм влияния блокаторов рецепторов ангиотензина на структуру и комплайенс сосудистой стенки аналогичен таковому у ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Mahmud и Feely (2000) [22] исследовали влияние валсартана (80 мг 1 раз в день) в качестве до-

полнения к уже имеющемуся антигипертензивному препарату в течение 2 нед у 18 пациентов с неконтролируемой АГ. Исследователи обнаружили, что валсартан значительно снижал как ПАД, так и ЦАД. Снижение ЦСАД было гораздо более выраженным, чем САД, что привело к значительному увеличению ПД в аорте (от 8±3 до 12±7 через 2 ч и 14±5 мм рт.ст. через 2 нед после приёма препарата, p < 0,01). АІх также снизился на фоне приёма валсартана с 21±8% в начале исследования до 11±7% через 2 ч и 10±5% через 2 нед после начала приёма (p < 0,01).

Схожие результаты были определены Dhakam и соавт. (2004) [12] в двойном слепом рандомизированном перекрёстном исследовании, когда сравнивали влияние ателолола (50 мг) и эпросартана (600 мг) при назначении 1 раз в день у 21 пациента с впервые выявленной АГ. Не было обнаружено различий в снижении ПАД, среднего АД и СПВ между двумя вариантами лечения. Однако уменьшение ЦАД было более выражено в группе с эпросартаном, а АІх увеличился в группе ателолола и снизился в группе эпросартана.

Т. Nakamura и соавт. (2005) [28] изучали эффекты валсартана на АЖ до и через 6 мес приёма препарата у 28 женщин и 25 мужчин с АГ в возрасте 62±2 года. Через 6 мес после приёма валсартана в дозе 40–160 мг/сут препарат снизил среднее САД с 155±3 до 140±3 мм рт.ст., ДАД – с 90±2 до 82±2 мм рт.ст., плече-лодыжечную СПВ – с 1,853±49 до 1,682±52 м/с. Таким образом, при приёме валсартана независимо от динамики ПАД уменьшалась жёсткость сосудистой стенки.

Savic и соавт. (2013) [36] изучали способность комбинации флувастатина и валсартана влиять на артериальный комплайенс при сахарном диабете I-го типа. 44 пациента были рандомизированы в группу контроля, а 22 – в группу комбинации флувастатин + валсартан на период 30 дней. Определяли способность дилатации плечевой артерии, СПВ и β-жёсткость сонной артерии. Через 1 мес в группе комбинированной терапии определялось значительное улучшение дилатационной способности сонной артерии (+73%), β-жёсткости каротидной артерии (-10%) и СПВ (-7,5%). Сделан вывод о том, что в данной популяции валсартан уменьшает жёсткость сосудов. Таким образом, блокаторы рецепторов ангиотензина показали себя эффективным классом препаратов в снижении АЖ. Наибольшее количество доказательств представлено для валсартана.

### **Комбинированная терапия**

Последнее десятилетие можно назвать эрой комбинированной терапии, когда большинство пациентов с АГ нуждаются в получении двух, трёх, а иногда и более антигипертензивных препаратов, что привело к появлению нескольких десятков такого рода сочетаний. Зная эффекты основных классов антигипертензивных препаратов на ПАД, можно предположить их влияние и на АЖ при каждой конкретной комбинации, однако современная клиническая практика требует

проведения РКИ соответствующего уровня, так как сочетание двух препаратов, обладающих разным механизмом действия, способно вызвать как синергический, так и антагонистический эффекты.

В крупнейшем РКИ по оценке влияния сердечно-сосудистых препаратов на центральную гемодинамику **CAFE** [38] (Conduit Artery Function Evaluation), в субисследовании **ASCOT** (Anglo-Scandinavian Cardiovascular Outcomes Trial) [10] сравнивали эффекты ателолола и амлодипина на ЦАД и гемодинамику у 2199 пациентов с АГ в сравнении с комбинацией амлодипина и периндоприла. Центральную гемодинамику и АЖ оценивали с помощью аппланационной тонометрии. Было показано значительное снижение ЦСАД и ПД аорты у больных с АГ, получавших ингибитор ангиотензин-превращающего фермента + антагонист кальция, по сравнению с теми, кто принимал  $\beta$ -адреноблокатор + гидрохлоротиазид, в то время как ПАД в обеих группах снижалось одинаково.

Аналогичное исследование **REASON** [3] у 470 пациентов высокого риска с АГ в течение 12 мес показало, что комбинированная терапия периндоприл + индапамид снижает ЦСАД больше, чем ателолол.

Всяма крупным РКИ по изучению влияния антигипертензивной терапии на эластические свойства артерий является **COMPLIOR** [4]. В нём периндоприл титровали от 4 до 8 мг/сут или добавляли индапамид в течение 6 мес с попыткой достичь оптимального АД. Было установлено, что назначенная терапия приводит не только к достижению оптимального ПАД, но и к достоверному снижению СПВ. При этом сделан вывод, что уменьшение СПВ можно лишь частично объяснить снижением ПАД, что предполагает независимый от АД механизм улучшения эластических свойств магистральных артерий.

D. Naouf и соавт. (2012) [14] сравнивали валсартан и амлодипин по влиянию на АЖ. 125 женщин с АГ в периоде менопаузы были рандомизированы для применения валсартана (320 мг) и гидрохлоротиазида или амлодипина (10 мг) с гидрохлоротиазидом в течение 38 нед. Критерием эффективности была СПВ от сонной до бедренной артерий. Оба варианта лечения снизили ПАД (-22,9/-10,9 мм рт.ст. для валсартана и -25,2/-11,7 мм рт.ст. для амлодипина,  $p > 0,05$ ) и ЦСАД (-15,7/-7,6 мм рт.ст. для валсартана и -19,2/-10,3 мм рт.ст. для амлодипина,  $p < 0,05$ ). Также одинаково уменьшилась СПВ (-1,9 против -1,7 м/с,  $p > 0,05$ ), что свидетельствует о благоприятном эффекте обоих препаратов по влиянию на АЖ.

Валсартан и амлодипин по отдельности показали себя эффективными препаратами не только по снижению ПАД, ЦАД и АЖ (см. выше), также они являются одними из самых безопасных антигипертензивных препаратов. По этой причине созданный комбинированный препарат амлодипин + валсартан (эксфорж, «Novartis», Швейцария) потенциально должен быть ещё бо-

лее успешным с точки зрения безопасности и эффективности. Действительно, у 9 из 10 пациентов он снижает ПАД до оптимальных значений [2], имеет сравнимые с плацебо показатели безопасности, достоверно уменьшает частоту поражений конечных точек и сердечно-сосудистой смертности [17] и, наконец, как показано в нескольких РКИ, улучшает показатели АЖ.

Было выполнено проспективное рандомизированное в параллельных группах многоцентровое исследование **EXPLOR** на 393 пациентах с резистентной АГ [8]. Определяли ЦСАД, АГх (корректированный и не корректированный по частоте сердечных сокращений). СПВ измеряли с помощью аппланационной тонометрии («SphygmoCor», «Atcor») от сонной к бедренной артерии в начале исследования и через 8 и 24 нед лечения в двух группах с комбинацией амлодипина и валсартана (5/80 мг, а затем 10/160 мг) или амлодипина и ателолола (5/50 мг, а затем 10/100 мг). Идея исследования заключалась в том, чтобы выяснить, способен ли амлодипин нивелировать негативные влияния ателолола на АЖ, показанные в предыдущих исследованиях.

На 24й неделе в сравнении с исходным уровнем, несмотря на сходные изменения в САД, ЦСАД в группе амлодипина и валсартана (-13,70 $\pm$ 1,15 мм рт.ст.) снизилось значительно больше, чем в группе в амлодипина и ателолола [-9,70 $\pm$ 1,10 мм рт.ст.,  $p < 0,0001$ ; дельта составила -4,00 мм рт.ст. (95% ДИ: -7,10 к -0,90),  $p = 0,013$ ]. Разница в снижении не корректированного АГх была -6,5% (95% ДИ: -8,3 к -4,7,  $p < 0,0001$ ) в пользу амлодипина и валсартана. АГх корректировался по частоте сердечных сокращений, и данный параметр снижался больше в группе амлодипина и валсартана [-2,8% (95% ДИ: -4,92 к -0,68),  $p < 0,01$ ]. Частота сердечных сокращений уменьшилась в большей степени в группе с амлодипином + ателололом (разница -11 в минуту,  $p < 0,001$ ), а СПВ снизилась на 0,95 м/с в обеих группах без существенных различий. Различия в ЦСАД и не корректированном по частоте сердечных сокращений АГх оставались значительными после корректировки по частоте сердечных сокращений. Таким образом, сочетание амлодипин + валсартан снизило ЦСАД, ПД и АГх больше, чем амлодипин + ателолол. Результаты данного РКИ показали, что амлодипин не способен преодолеть негативные влияния ателолола на АЖ по сравнению с заведомо лучшим сочетанием, и 24-недельное лечение комбинацией амлодипин + валсартан улучшает ЦСАД и ПД в аорте больше, чем комбинация амлодипин + ателолол.

Доказано, что ПАД и ЦАД не являются тождественными понятиями, и ЦАД служит более надёжным биомаркёром сердечно-сосудистых событий, чем ПАД. Различные классы антигипертензивных препаратов отличаются по влиянию на АЖ. В то время как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты кальция эффективны в снижении ЦАД и СПВ, некоторые  $\beta$ -адреноблокаторы могут иметь про-

тивоположный эффект, будучи эффективными в снижении ПАД. Мочегонные средства являются нейтральными, а антагонисты кальция (амлодипин), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (периндоприл, эналаприл) и блокаторы рецепторов ангиотензина (валсартан) оказывают позитивное влияние на давление в аорте и СПВ. Так как и амлодипин, и валсартан снижают АЖ, то можно предположить, что их комбинация должна обладать более выраженным влиянием на эти показатели.

Таким образом, неинвазивное измерение артериальной жёсткости служит потенциально ценным инструментом в определении сердечно-сосудистого риска, механизмов действия того или иного препарата, способствует подбору эффективной и безопасной антигипертензивной терапии.

*Научный обзор был выполнен при поддержке гранта Президента РФ для докторов наук (Загидуллин Н.Ш.) МД-2459.2014.7.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А. и др. Влияние терапии метопрололом на артериальную ригидность // Рационал. фармакотерап. в кардиол. – 2011. – №7 (6). – С. 685–689. [Oleynikov V.E., Matrosova I.B., Tomashevskaya Yu.A. et al. Effect of metoprolol therapy on the arterial stiffness. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2011; 7 (6): 685–689. (In Russ.)]
2. Allemann Y., Fraile B., Lambert M. et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2008. – Vol. 10, N 3. – P. 185–194.
3. Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J. et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 2037–2114.
4. Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The COMPLIOR study // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 813–818.
5. Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E. et al. REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 922–926.
6. Avolio A.P., Van Bortel L.M., Boutouyrie P. et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 375–383.
7. Blacher J., Protogerou A.D., Safar M.E. Large artery stiffness and antihypertensive agents // Curr. Pharm. Des. – 2005. – Vol. 11. – P. 3317–3326.
8. Boutouyrie P., Lacolley P., Briet M. et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness // Drugs. – 2011. – Vol. 71. – P. 1689–1701.
9. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure

Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 1206–1252.

10. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.

11. Deary A.J., Schumann A.L., Murfet H. et al. Double-blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 771–777.

12. Dhakam Z., McEniery C.M., Yasmin A. et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity // Am. J. Hypertens. – 2006. – Vol. 19. – P. 214–219.

13. Glasser S.P., Arnett D.K., McVeigh G.E. et al. The importance of arterial compliance in cardiovascular drug therapy // J. Clin. Pharmacol. – 1998. – Vol. 38. – P. 202–212.

14. Hayoz D., Zappe D.H., Meyer M.A. et al. Changes in aortic pulse wave velocity in hypertensive postmenopausal women: comparison between a calcium channel blocker vs angiotensin receptor blocker regimen // Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2012. – Vol. 14, N 11. – P. 773–778.

15. Hirata K., Vlachopoulos C., Adji A. et al. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor «beyond blood pressure lowering»: beyond blood pressure or beyond the brachial artery? // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 551–556.

16. Jiang X.J., O'Rourke M.F., Zhang Y.Q. et al. Superior effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor over a diuretic for reducing aortic systolic pressure // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1095–1099.

17. Kaiser E., Klebs S., Lied T. et al. A database analysis to evaluate the risk of cardiovascular events in hypertensive patients being treated with either the single pill combination of valsartan and amlodipine or respective free combinations // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29. – P. 15–434.

18. Kampus P., Serg M., Kals J. et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 1122–1128.

19. Laurent S., Briet M., Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 388–392.

20. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al.; 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. – P. 2588–2605.

21. London G.M., Pannier B., Guerin A.P. et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 2786–2796.

22. Mahmud A., Feely J. Favourable effects on arterial wave reflection and pulse pressure amplification of adding angiotensin II receptor blockade in resistant hypertension // J. Hum. Hypertens. – 2000. – Vol. 14. – P. 541–546.

23. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 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. — P. 1105-1187.

24. *Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. et al.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P. 657-663.

25. *Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S. et al.* Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121. — P. 505-511.

26. *Morgan T., Lauri J., Bertram D. et al.* Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17. — P. 118-123.

27. *Najjar S.S., Scuteri A., Shetty V. et al.* Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 1377-1383.

28. *Nakamura T., Fujii S., Hoshino J. et al.* Selective angiotensin receptor antagonism with valsartan decreases arterial stiffness independently of blood pressure lowering in hypertensive patients // *Hypertens. Res.* — 2005. — Vol. 28, N 12. — P. 937-943.

29. *Pini R., Cavallini M.C., Palmieri V. et al.* Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 2432-2439.

30. *Prospective Studies Collaboration.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 1903-1913.

31. *Protogerou A., Blacher J., Stergiou G.S. et al.* Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. —

Vol. 53. — P. 445-451.

32. *Protogerou A.D., Stergiou G.S., Vlachopoulos C. et al.* The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification // *Curr. Pharm. Des.* — 2009. — Vol. 15. — P. 272-289.

33. *Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. et al.* Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 50. — P. 197-203.

34. *Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. et al.* High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 1730-1734.

35. *Safar M., Levy B.* The response of large arteries to antihypertensive treatment. In: O'Rourke M., Safar M., Dzau V. *Pharmacological Aspects in Arterial Vasodilation.* — Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1993. — P. 157-166.

36. *Savić V., Eržen B., Janić M. et al.* Improvement of arterial wall characteristics by the low-dose fluvastatin and valsartan combination in type 1 diabetes mellitus patients // *Diabetes & Vascular Disease Research.* — 2013. — DOI: 10.1177/1479164113485102.

37. *Westerhof N., Westerhof B.E.* A review of methods to determine the functional arterial parameters stiffness and resistance // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31, N 9. — P. 1769-1775.

38. *Williams B., Lacy P.S.* Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 705-713.

39. *Williams B.* Evaluating interventions to reduce central aortic pressure, arterial stiffness and morbidity-mortality // *J. Hypertens.* — 2012. — Vol. 30. — P. 13-18.

УДК 612.017.1: 616.98: 578.828.6: 615.273.3: 615.281.8: 615.036

002

## ПРИЧИНЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

*Альфия Фаридовна Олейник<sup>1</sup>, Вильдан Хайруллаевич Фазылов<sup>2\*</sup>*

<sup>1</sup>Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Казань,

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет

### Реферат

Основным компонентом лечения больных инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией), служит антиретровирусная терапия, с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания. Главная цель антиретровирусной терапии — увеличение продолжительности и сохранение качества жизни пациентов. Улучшение показателей выживаемости среди ВИЧ-инфицированных, находящихся на высокоактивной антиретровирусной терапии, обусловлено главным образом тем, что снижение вирусной нагрузки рибонуклеиновой кислоты ВИЧ приводит к увеличению численности лимфоцитов CD4. Однако некоторые пациенты могут давать дискордантный ответ на терапию, когда на фоне исчезновения вируса из крови отсутствует подъем уровня клеток CD4<sup>+</sup>. Несмотря на длительное лечение у пациентов сохраняется иммунодефицитное состояние. Риск развития оппортунистических инфекций на фоне стёртого иммунологического ответа, несмотря на достигнутую супрессию репликации вируса, выше, чем у пациентов с хорошим иммунологическим ответом на терапию. Стабильно низкие показатели количества лимфоцитов CD4 связаны с повышенным риском наступления стадии синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИД). Кроме того, в этой группе пациентов отмечают небольшое увеличение показателей смертности, не связанной со СПИД-индикаторными заболеваниями. Причины отсутствия прироста лимфоцитов CD4 при достижении вирусологического ответа на антиретровирусную терапию до сих пор остаются недостаточно ясными. На иммунологическую эффективность терапии влияет множество факторов: исходный уровень лимфоцитов CD4, длительность инфицирования ВИЧ до начала антиретровирусной терапии, возраст, коинфекция ВИЧ + вирус гепатита С, наличие вторичных и сопутствующих заболеваний, схема антиретровирусной терапии, применение интерлейкина-2 и др. Обзор литературы посвящён феномену иммунологического «неответа» на антиретровирусную терапию, факторам, приводящим к его развитию, и возможным