Субклинический атеросклероз: перспективы применения антагонистов кальция

О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Н.В. Манькова

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Драпкина О.М. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением кардиологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; Корнеева О.Н. — кандидат медицинских наук, кардиолог; Манькова Н.В. — клинический ординатор, терапевт.

Контактная информация: Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Москва, Россия, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Драпкина Оксана Михайловна).

Резюме

В настоящее время более пристальное внимание обращают на более раннюю стадию атеросклеротического процесса — субклинический атеросклероз. Выявление дисфункции эндотелия целесообразно для диагностики субклинического атеросклероза. В рутинной клинической практике ультразвуковая диагностика является наиболее доступным неинвазивным методом диагностики субклинического атеросклероза. Доказана прогностическая ценность толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий в отношении риска сердечно-сосудистых исходов. Кроме того, для оценки состояния сосудистой стенки и кровотока применяются методы, определяющие жесткость сосудистой стенки. Для профилактики прогрессирования субклинического атеросклероза перспективно назначение препаратов из группы антагонистов кальция (АК). Приоритетным препаратом выбора среди АК в профилактике прогрессирования субклинического атеросклероза служит амлодипин. Он является метаболически нейтральным, обладает вазодилатирующим эффектом, оказывает позитивное влияние на почечную гемодинамику. Результаты оценки ТИМ показали, что амлодипин замедляет развитие атеросклеротического поражения у больных АГ.

Ключевые слова: субклинический атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, толщина интима-медиа, жесткость сосудистой стенки, антагонисты кальция.

Subclinical atherosclerosis: The benefits of calcium antagonists

O.M. Drapkina, O.N. Korneeva, N.V. Mankova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, V.Ch. Vasilenko Propedeutics Department, 1–1 Pogodinskaya st., Moscow, Russia, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, the Chief of the Cardiology Department at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

Abstract

Recently the research has been focused on the earlier stages of the atherosclerotic process, i.e. subclinical atherosclerosis. Endothelial dysfunction is a suitable marker of subclinical atherosclerosis. In routine clinical practice, ultrasonography is the most useful and accessible non-invasive method for diagnosis of subclinical atherosclerosis. Carotid intimal media thickness (IMT) was shown to be predictive for the risk of cardiovascular events. Furthermore, vascular stiffness can be a helpful marker for assessment of the vascular wall state and blood flow. Calcium antagonists (CA) seem to be promising for the prevention of subclinical atherosclerosis progression, and amlodipine has the priority due to the metabolic neutrality, vasodilation effect and favourable effects on renal hemodynamics. The data on IMT assessment showed that amlodipine slows down the development of atherosclerotic lesions in hypertensive patients.

Key words: subclinical atherosclerosis, cardiovascular disease, carotid intimal media thickness, arterial stiffness, calcium antagonists.

Статья поступила в редакцию: 14.02.12. и принята к печати: 21.02.12.

Введение

Атеросклероз — это медленно прогрессирующее, распространенное, системное, хроническое заболевание артериальных сосудов с продолжительным (в среднем 10–20 лет) асимптомным периодом, характеризующееся нарушением обменных процессов (прежде всего обмена липопротеинов), местной воспалительной реакцией, эндотелиальной дисфункцией, отложением холестерина в стенке сосудов в виде атероматозных бляшек, склерозированием, гиалинозом, кальцинозом сосудов, которые приводят к снижению эластичности артерий, их постепенному облитерированию, прогрессирующему стенозу, а также к атеротромботическим процессам.

В сердечно-сосудистом континууме эндотелий играет роль модулятора процессов атеросклероза, атеротромбоза и системной воспалительной реакции [1].

Выявление дисфункции эндотелия представляется целесообразным для диагностики субклинического атеросклероза любой локализации, в том числе коронарного атеросклероза. Клиническими проявлениями дисфункции эндотелия являются вазоконстрикция коронарных артерий в условиях гемодинамически незначимой атеросклеротической бляшки, развитие тромбоза сосуда и воспалительной реакции, как местной, так и системной [2].

В последнее время внимание исследователей обращено не только на проблему клинически манифестного атеросклероза, но и на более раннюю, субклиническую, стадию атеросклеротического процесса.

Эндотелий ежесекундно подвергается воздействию со стороны множества факторов, «атакующих» его поверхность из просвета сосуда и являющихся стимулами «гормонального» ответа эндотелиальной клетки (то есть синтеза и выделения целого ряда вазоактивных субстанций). Можно выделить три основных фактора, стимулирующих клетки эндотелия:

- изменение скорости кровотока; например, при артериальной гипертензии (АГ) поток крови, протекающей по сосуду в условиях повышенного артериального давления (АД), может повредить целостность эндотелиальной выстилки и привести к возникновению эндотелиальной дисфункции;
- циркулирующие и/или «внутристеночные» нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и другие);
- факторы тромбоцитарного происхождения, выделяющиеся из тромбоцитов при их активации (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин).

Выявлено, что структурные изменения средней оболочки сонной артерии (увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, ТИМ) находятся в прямой зависимости от уровня повышения эндотелина в плазме крови у больных АГ, что подтверждает роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании процессов ремоделирования в сосудистом русле. Утолщение стенки и ее лейкоцитарное пропитывание предрасполагают к развитию и прогрессированию атеросклероза [3].

Диагностика и скрининг

Для сосудов мышечного и мышечно-эластического типа признаками ремоделирования при АГ является гипертрофия сосудистой стенки, для выявления которой у больных АГ рекомендуется выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий с определением ТИМ. Сонные артерии часто называют «окном», позволяющим увидеть ранние проявления атеросклероза [4].

Атеросклероз может быть выявлен даже на субклиническом этапе определенными диагностическими методами. К ним относятся коронарная ангиография, внутрисосудистая ультрасонография, В-режим ультрасонографии, электронно-лучевая компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Эти методы различны по своим возможностям и поэтому могут иметь разное значение в клинической практике: более простые и доступные методы могут использоваться для первичной оценки наличия и выраженности субклинического атеросклероза (в том числе для скрининга); более сложные, позволяющие проанализировать структуру и размеры бляшек, пригодны для определения эффективности используемой терапии (определение динамики регрессии бляшки или ее стабилизации), а также для научных исследований (табл. 1) [5].

В рутинной клинической практике ультрасонография является наиболее доступным неинвазивным методом диагностики субклинического атеросклероза с реальной возможностью оценки ТИМ, структуры, количества, размеров, локализации и уязвимости атеросклеротических бляшек.

Прогностическое значение ТИМ сонных артерий в отношении риска сердечно-сосудистых исходов убедительно документировано. Данные Роттердамского исследования показали, что увеличение ТИМ в диапазоне нормальных значений (от 0,75 до 0,91 мм) сопровождалось увеличением относительного риска развития первого инсульта в 4,8 раза, независимым от классических факторов риска (мужской пол, возраст, масса тела, курение,

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПО ВОЗМОЖНОСТЯМ ОСНОВНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА (АДАПТИРОВАНО ПО Р.Р. TOTN, 2008 [6])

Характеристика	Коронарная ангиография	Внутрисосудистая ультрасонография	В-режим ультрасонографии	Магнитно-резонансная томография	Электронно-лучевая компьютерная томография
Инвазивность метода	+	+	-	-	-
На что направлен метод	Выявление и оценка стеноза сосудов	Оценка размеров и структуры атеросклеротических бляшек	Оценка толщины интима-медиа	Оценка размеров и структуры атеросклеротических бляшек	Оценка кальцификации артерий
Возможность оценки структуры бляшек	-	+	+	+	-
Возможность оценки количества, размеров, локализации бляшек	-	+	+	+	+
Возможность оценки уязвимости бляшек	-	+	+	+	-
Доступность метода	-	-	+	-	-

сахарный диабет и дислипидемия). Это оказалось справедливо и в отношении риска развития первого инфаркта миокарда [7]. Анализ данных исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), охватывающего 15 тыс. человек, продемонстрировал, что увеличение ТИМ в диапазоне от 0,6 до 1 мм сопровождается ростом частоты развития ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин в 4,3 раза, у женщин — в 19,5 раза [8].

Совершенствование диагностических возможностей позволяет неинвазивными методами определять субклинические маркеры повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Субклинические маркеры занимают положение между факторами риска и клиническими проявлениями заболевания.

Для определения субклинических маркеров используют следующие показатели:

1. толщина интима-медиа с помощью ультразвукового исследования сонных артерий;
2. кальцификация коронарных артерий при компьютерной томографии;
3. наличие гипертрофии левого желудочка по данным эхокардиографического исследования;
4. лодыжечно-плечевой индекс (соотношение систолического давления на лодыжке и на плече);

5. атеросклеротические бляшки в сонных или периферических артериях;

6. каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), отражающая жесткость артериальной стенки;

7. скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта;

8. микроальбуминурия.

Стратегии визуализации субклинического атеросклероза

В реальной клинической практике интересует возможность визуализации субклинического атеросклероза. Сначала проводится УЗИ каротидных артерий. Если имеется бляшка или выраженное утолщение комплекса интима-медиа, дальнейший скрининг можно не проводить, так как уже получены доказательства субклинического атеросклероза. Если изменения каротидных артерий при УЗИ не обнаружены, рекомендуется проводить компьютерную томографию для выявления кальция в коронарных артериях. Однако следует учитывать, что в 6–11 % случаев бляшка может быть некальцинированной и не будет видна при компьютерной томографии.

Кроме того, для оценки состояния сосудистой стенки (наличие атеротромботических поражений

сердечно-сосудистой системы), а также для оценки кровотока применяется определение жесткости сосудистой стенки путем вычисления СРПВ и регистрации сфигмограмм плече-лодыжечным способом, что позволяет диагностировать поражение артерий на доклинической стадии, выявить группы людей с высоким сердечно-сосудистым риском. Необходимо отметить, что для оценки артериальной жесткости также используется метод анализа формы периферической пульсовой волны, регистрируемой при помощи пальцевой фотоплетизмографии. Регистрация периферической пульсовой волны основана на прохождении инфракрасного излучения через палец, при этом количество света прямо пропорционально объему пульсирующей крови.

Жесткость сосудистой стенки — свойство, зависящее от количества эластических элементов в сосудистой стенке. Обратным понятием жесткости является термин податливости сосудистой стенки, характеризующий способность сосуда к увеличению объема в ответ на повышение АД. Золотой стандарт измерения жесткости — оценка СРПВ. Индекс аугментации (ИА), в отличие от СРПВ, и центральное давление являются косвенными маркерами повышения сосудистой жесткости. Однако они дают дополнительную информацию об отраженной волне [9].

Скорость пульсовой волны (СПВ) определяется плече-лодыжечным способом (СПВпл) [2]. В основу методики положена регистрация сфигмограмм на четырех конечностях. СПВпл рассчитывается автоматически по формуле:

$$\text{СПВпл} = (\text{АЛ} - \text{АП}) / \Delta\text{Т}, \text{ где}$$

АЛ — расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на лодыжку;

АП — расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на плечо;

$\Delta\text{Т}$ — время между началом пульсовой волны, регистрируемой на плече, и началом пульсовой волны, регистрируемой на голени.

СРПВ более 12 м/с считается патологической и свидетельствует о существенном поражении сосудистой стенки. Ряд авторов рассматривает увеличение скорости СРПВ как признак субклинического коронарного атеросклероза и считает обоснованным использовать этот признак (биомаркер) как независимый фактор риска развития ИБС, обнаружение которого особенно важно для пациентов, у которых заболевание протекает бессимптомно. Известно, что эндотелиальные клетки чувствительны к скорости течения крови. Напряжение сдвига вызывает деформацию клеток эндотелия. Эту деформацию воспринимают чувствительные к растяжению ионные каналы эндотелия, что приво-

дит к увеличению содержания Ca^{2+} в цитоплазме и увеличению продукции NO [10].

Дополнительно объемная сфигмография позволяет автоматически определять еще три параметра:

- индекс аугментации (brachial augmentation index = AIb), характеризующий параметры отраженной волны; рассчитывается как отношение амплитуды позднего систолического пика (P2) к амплитуде раннего систолического пика (P1) [11];

- кардио-лодыжечный сосудистый индекс — САVI (cardio-ankle vascular index); этот параметр, являясь производной от СПВпл, позволяет судить об истинной жесткости артерий, сводя к минимуму влияние АД [12];

- лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), отражающий степень стеноза или окклюзии артерий нижних конечностей при атеросклеротическом поражении.

Определение ЛПИ осуществляется путем измерения уровня систолического АД (САД) при доплерографии плечевой, заднеберцовой артерий и тыльной артерии стопы. Отношение наиболее высокого уровня САД на одной из четырех артерий стопы к максимальному САД, измеренному на плечевых артериях, является значением ЛПИ:

$\text{ЛПИ} = \text{САД на лодыжке} / \text{САД на плече}$ (например, САД на лодыжке равно 140 мм рт. ст., а на плечевой артерии — 110 мм рт. ст., следовательно, $\text{ЛПИ} = 140/110 = 1,27$ усл. ед.).

Величина ЛПИ от 1,0 до 1,3 усл. ед. соответствует норме; ЛПИ > 1,3 усл. ед. указывает на кальцинированность артерий нижних конечностей; ЛПИ < 0,9 усл. ед. (с чувствительностью 95 % и специфичностью 100 %) свидетельствует о стенозе сосудов нижней конечности (подтверждаемым ангиографией); ЛПИ менее 0,4 усл. ед. свидетельствует о тяжелой ишемии нижней конечности.

Выявление бессимптомного облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей важно с точки зрения ассоциации с проявлениями атеросклероза в других сосудистых бассейнах. Так, при наличии атеросклероза сосудов нижних конечностей не менее половины пациентов имеют, как минимум, 50 % стеноз одной из почечных артерий. В связи с этим очевидна необходимость оценки ЛПИ у лиц с подозрением на реноваскулярную гипертензию (национальные рекомендации). Однако этот метод не позволяет определить уровень нарушения проходимости артерий.

Вопрос о предпочтительном методе диагностики для проведения скрининга субклинического атеросклероза остается нерешенным и продолжает обсуждаться экспертами. Большинство специали-

стов считает, что важно не допустить существенной недооценки риска, поэтому, по всей видимости, скрининг на субклинический атеросклероз оправдан у асимптомных лиц с наличием кардиологических заболеваний в семейном анамнезе и/или с 10-летним кардиоваскулярным риском $\geq 20\%$ (по Фремингемской шкале). Исследование Framingham Heart Study — важное достижение, широко известное благодаря разработанной шкале оценки риска для прогнозирования возникновения сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет у людей без симптомов этого заболевания. Факторы риска, используемые во Фремингемской шкале, включают возраст, пол, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП), АД и курение. Важно отметить, что Фремингемская шкала оценки имеет большое значение и может быть использована в рутинной клинической практике. Фремингемская шкала включена в ряд рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и используется для выбора тактики воздействия на факторы риска [13]. При выборе оптимального исследования необходимо принимать во внимание доступность тех или иных диагностических методик.

В последние годы проведена большая работа по разработке методов оценки состояния сосудистой стенки, динамических показателей кровотока, незаменимых в диагностике эндотелиальной дисфункции и субклинического атеросклероза. Однако остается открытым вопрос о препаратах выбора, существенно влияющих на замедление прогрессирования дисфункции эндотелия.

В последнее время активно обсуждается **роль препаратов из группы антагонистов кальция (АК) в профилактике прогрессирования субклинического атеросклероза.**

Антагонисты кальция применяются в кардиологии более 30 лет. Общими показаниями к применению всех антагонистов кальция является АГ различного генеза (включая купирование гипертонических кризов), а также профилактика и купирование приступов стенокардии различной природы (включая вазоспастическую стенокардию) [14–16]. Несомненным достоинством всей группы антагонистов кальция является широкий спектр их фармакологических эффектов, направленных на устранение проявлений коронарной недостаточности: антиангинальный, гипотензивный, антиаритмический [17]. Благоприятно сказывается терапия этими препаратами и на течении атеросклероза.

Отличительными признаками антагонистов кальция второго и третьего поколений является менее выраженный отрицательный инотропный

эффект, большая продолжительность действия, большая селективность в отношении коронарных и мозговых сосудов [18]. В большей степени это свойство присуще препаратам подгруппы дигидропиридинов. Характерным для них является отсутствие или слабое влияние на сократимость и проводимость (если они применяются в терапевтических дозах). Особенного внимания в этом отношении заслуживает долгоиграющий препарат амлодипин. Применение дигидропиридиновых АК у больных АГ сопровождается значительным снижением жесткости сосудистой стенки. Амлодипин благотворно влияет на микроциркуляторное русло при АГ, уменьшая величину отношения «толщина стенки/диаметр просвета» и увеличивая плотность капилляров, препятствуя таким образом ремоделированию сосудов. Кроме того, амлодипин улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию за счет увеличения выработки NO. Препарат эффективно снижает АД, положительно влияет на сосудистую стенку, оказывает антиатеросклеротическое действие, восстановление нарушенной функции эндотелия коронарных артерий. Все это приводит к снижению риска развития инфаркта и инсульта.

Очень важная характеристика амлодипина — вазоселективность, благодаря этому свойству препарат не оказывает клинически значимого влияния на сократимость и проводимость миокарда. Под действием этого препарата крупные сосуды расширяются, становятся более эластичными, на этом фоне снижается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Вазодилатирующий эффект препарата осуществляется не только посредством прямого действия на гладкую мускулатуру сосудистой стенки, но и опосредованно, через потенцирование высвобождения оксида азота из эндотелия сосудов.

Одним из крупнейших проспективных контролируемых рандомизированных исследований с применением амлодипина является ALLHAT. Работа показала, что между диуретиком хлорталидоном, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) лизиноприлом и антагонистом кальция амлодипином нет достоверных различий по числу коронарных смертей и нефатальных инфарктов миокарда. По данным исследования ALLHAT, амлодипин наиболее эффективно снижал риск общей смертности, частоту возникновения ИБС и ее осложнений. Кроме того, амлодипин превосходил лизиноприл по предупреждению заболеваний периферических сосудов и инсультов [19].

Положительное влияние дигидропиридиновых антагонистов кальция по уменьшению ТИМ

сонных артерий подтверждено в ряде крупных многоцентровых исследований. В проспективном плацебо-контролируемом исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) было установлено достоверное уменьшение прогрессирования ТИМ сонной артерии почти в 4 раза у больных, получающих амлодипин по сравнению с группой плацебо. Результаты оценки ТИМ показали, что амлодипин замедляет развитие атеросклеротического поражения сонных артерий у больных АГ. Имеются сообщения о благоприятном влиянии амлодипина на функцию эндотелия сосудов и их структуру, то есть предотвращение их ремоделирования. Отмечалось выраженное антиатеросклеротическое действие амлодипина в виде регресса толщины комплекса интима-медиа сонных артерий на 0,046 мм против ее утолщения на 0,011 мм в группе контроля. Это важный факт, поскольку в настоящее время доказана четкая корреляция степени утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий с частотой развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта [20].

Антиатеросклеротическое действие АК — их главный плейотропный эффект. Он связан со способностью высоколипофильных (амлодипин) АК уменьшать агрегацию липопротеинов низкой плотности с мембранными липидами клеток, что лежит в основе повреждения клеток, дисфункции эндотелия и деструктивного воспаления, ассоциированных с атеросклерозом.

Многочисленными экспериментальными исследованиями было доказано, что АК уменьшают площадь атеросклеротического поражения и обладают целым рядом протективных эффектов, реализуемых посредством различных механизмов, не обязательно связанных с блокадой входа ионов кальция.

В упоминавшемся выше исследовании PREVENT оценивалось влияние амлодипина на прогноз больных ИБС. У больных, получавших амлодипин, наблюдалось уменьшение числа госпитализаций вследствие прогрессирования или дестабилизации течения стенокардии и сердечной недостаточности (СН). В многоцентровом исследовании CAPE по данным 48-часового мониторинга электрокардиограммы амлодипин значительно снижал частоту эпизодов депрессии сегмента ST и общее время ишемии, а также частоту болевой ишемии и прием короткодействующих нитратов. Доказано, что при длительном лечении АК, в частности, амлодипином наблюдается регрессия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). J.D. Neaton и соавторы (1999) по результатам исследования THOM показали, что на

фоне продолжительного лечения больных мягкой АГ прием амлодипина приводил к уменьшению ГЛЖ [21].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о положительном влиянии амлодипина на почечную гемодинамику [22]. Поскольку кальциевые каналы преобладают на приносящих артериолах, амлодипин предотвращает их вазоконстрикцию, индуцированную эндотелином и ангиотензином II, и не оказывает влияния на выносящие артериолы. Он также препятствует реабсорбции натрия. В среднем амлодипин увеличивает скорость клубочковой фильтрации на 13 %, почечный кровоток — на 19 % и снижает сопротивляемость сосудов почек на 25 % через 6 недель терапии [23].

Одним из важнейших свойств амлодипина является его метаболическая нейтральность (с учетом высокой распространенности СД и дислипидемий в настоящее время). Он не оказывает неблагоприятного влияния на показатели липидного спектра и уровня глюкозы крови. Установлено, что амлодипин повышает чувствительность к инсулину, на фоне лечения амлодипином снижается исходно повышенный уровень липопротеинов низкой плотности. При сравнительном исследовании эффективности амлодипина и фозиноприла у больных СД тип 2 и АГ (исследование FACET) установлено, что терапия амлодипином и фозиноприлом в одинаковой степени влияла на углеводный и липидный обмен, но применение амлодипина приводило к более выраженному снижению систолического АД [24].

Пожалуй, единственным абсолютным противопоказанием для назначения АК является выраженная сердечная недостаточность. Однако применение амлодипина (в комбинации с ИАПФ, диуретиками и бета-блокаторами) при сердечной недостаточности считается оправданным (исследование PRAISE, Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) ввиду позитивного влияния на показатели смертности в комбинации с базовой терапией больных хронической сердечной недостаточностью [25].

Заключение

Таким образом, современная кардиология должна быть направлена на профилактику ССЗ и раннее выявление лиц из группы риска на стадии субклинического атеросклероза. Сегодня для широкой клинической практики разработаны простые и доступные методы диагностики субклинического атеросклероза.

Приоритетным препаратом выбора в профилактике прогрессирования субклинического атеро-

склероза служит дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин, который обладает следующими свойствами:

- является метаболически нейтральным, улучшает реологические свойства крови, снижает агрегацию тромбоцитов, тормозит прогрессирование атеросклероза благодаря улучшению эндотелиальной функции;

- оказывает влияние на тонус коронарных артерий, то есть обладает вазодилатирующим эффектом, замедляет развитие атеросклероза, в первую очередь в коронарных и сонных артериях;

- имеет позитивное влияние на почечную гемодинамику: улучшает почечное кровообращение, несмотря на снижение перфузионного давления в результате нормализации АД, антиатеросклеротическое действие на почечную паренхиму.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Neutel J.M., Smith D.H. Hypertension control: multifactorial contributions // *Am. J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 12, № 1–2. — P. 164–169.

2. Perticone F. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, № 2. — P. 191–196.

3. Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г., Отделнов А.В. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных АГ — возможности фиксированной комбинации Логимакс // *Рос. мед. журн. Кардиология.* — 2009. — Т. 17, № 8 (347). — С. 548–551. / Ostroumova O.D., Zhukova O.V., Erofeeva A.G., Otdelnov A.V. The carotid intima-media thickness in hypertensive patients: the opportunities of fixed combination Logimax // *Russian Medical Journal. Cardiology [Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal. Kardiologiya].* — 2009. — Vol. 17, № 8 (347). — P. 548–551 [Russian].

4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Рубанова А.А. Защита сосудистой стенки с использованием комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы и дигидропиридинового антагониста кальция // *Рус. мед. журн. Кардиология.* — 2010. — Т. 18, № 10 (374). — С. 624–627. / Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Rubanova A.A. Vascular wall protection with the use of rennin-angiotensin blocker and dihydropyridine calcium antagonist // *Russian Medical Journal. Cardiology [Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. Kardiologiya].* — 2010. — Vol. 18, № 10 (374). — P. 624–627 [Russian].

5. Карташова А.В. Субклинический атеросклероз. Что мы можем сделать на этом этапе? // *Medicine Rev.* — 2008. — Т. 3, № 3. — С. 22–26. / Kartashova A.V. Subclinical atherosclerosis. What can we do at this stage? *Medicine Review.* — 2008. — Vol. 3, № 3. — P. 22–26 [Russian].

6. Toth P.P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it // *Int. J. Clin. Practice.* — 2008. — Vol. 62, № 8. — P. 1246–1254.

7. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., Hofman A., Grobbee D.E. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96, № 5. — P. 1432–1437.

8. Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A. et al. for the ARIC Study Group: Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Stroke.* — 1995. — Vol. 26. — P. 386–391.

9. Методы доклинической неинвазивной диагностики атеросклероза. Национальные рекомендации // *Кардиоваск. тер. профилактик.* — 2011. — Т. 10, № 6. — С. 46–49. / Methods of preclinical non-invasive atherosclerosis diagnostics. National Guidelines // *Cardiovascular Therapy and Prevention [Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika].* — 2011. — Vol. 10, № 6. — P. 46–49 [Russian].

10. Гурфинкель Ю.И., Каце Н.В., Парфенова Л.М., Иванова И.Ю., Орлов В.А. Исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией // *Рос. кардиол. журн.* — 2009. — № 2. — С. 38–43. / Gurfinkel Yu.I., Katse N.V., Parfenova L.M., Ivanova I.Yu., Orlov V.A. The Assessment of pulse wave velocity and endothelial function in healthy subjects and in patients with cardiovascular pathology // *Russian Cardiology Journal [Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal].* — 2009. — № 2. — P. 38–43 [Russian].

11. Драпкина О.М., Дикур О.Н., Ашихмин Я.И., Парфенов А.С., Ивашкин В.Т. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска // *Артериальн. гипертензия.* — 2010. — № 2. — С. 156–163. / Drapkina O.M., Dikur O.N., Ashikhmin Ya.I., Parfenov A.S., Ivashkin V.T. Endothelial function in high-risk hypertensive patients // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2010. — № 2. — P. 156–163 [Russian].

12. Милиагин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов. Артериальная гипертензия. — 2010. — Т. 16, № 2. — С. 25–29. / Milyagin V.A., Komissarov V.B. methods of evaluation of vascular stiffness // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2010. — Vol. 16, № 2. — P. 134–143 [Russian].

13. Brindle P., Emberson J., Lampe F. et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study // *Br. Med. J.* — 2003. — Vol. 327, № 7426. — P. 1267.

14. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. — М.: АОЗТ Информатик, 1999. — 176 с. / Sidorenko B.A., Preobrazhenskii D.V. Calcium antagonists. — М.: АОЗТ Informatics, 1999. — 176 p. [Russian].

15. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Блокаторы кальциевых каналов и их место в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца // *Consilium Medicine.* — 2004. — Т. 6, № 5. — С. 272–276. / Syrkin A.L., Dobrovolskiy A.V. Calcium channel blockers and their role in arterial hypertension and coronary artery disease management // *Consilium Medicine.* — 2004. — Vol. 6, № 5. — P. 272–276 [Russian].

16. Майчук Е.Ю., Воеводина И.В. Место и значение антагонистов кальция в практике кардиолога // *Рус. мед. журн.* — 2004. — Т. 12, № 9. — С. 547–550. / Maichuk E.Yu., Voevodina I.V. The role of calcium antagonists in cardiology practice // *Russian Medical Journal [Russkiy Meditsinskiy Zhurnal].* — 2004. — Vol. 12, № 9. — P. 547–550 [Russian].

17. Grossman E., Messerli F.H. Calcium antagonists // *Progress in Cardiovasc. Dis.* — 2004. — Vol. 47, № 1. — P. 34–57.

18. Карпов Ю.А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса // *Кардиология.* — 2000. — № 10. — С. 52–55. // Karpov Yu.A. Calcium antagonists in management of patients with arterial hypertension and coronary

artery disease: current state // *Cardiology [Kardiologiya]*. — 2000. — № 10. — P. 52–55 [Russian].

19. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288, № 23. — P. 2981–2997.

20. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102, № 13. — P. 1503–1510.

21. Красницкий В.Б., Кузнецова И.В., Бубнова М.Г. Современные антагонисты кальция: органопротективные и сердечно-сосудистые профилактические эффекты // *Эффективная фармакотерапия*. — 2011. — № 1. — С. 52–59. / Krasnitskiy V.B., Kuznetsova I.V., Bubnova M.G. Modern calcium antagonists: organoprotective and cardiovascular protective effects // *Effective Pharmacotherapy [Effektivnaya Farmakoterapiya]*. — 2011. — № 1. — P. 52–59 [Russian].

22. Epstein M. Calcium antagonists in the management of hypertension / In: Epstein M., ed. *Calcium antagonists in clinical medicine*. — 3rd edition. — Philadelphia: Hanley and Belfus, 2002. — P. 293–313.

23. Hayashi K., Ozawa Y., Saruta T., Epstein M. Renal hemodynamic effects of calcium antagonists / In: Epstein M., ed. *Calcium antagonists in clinical medicine*. — 3rd edition. — Philadelphia: Hanley and Belfus, 2002. — P. 559–578.

24. Мычка В.Б., Блинова Н.В., Чазова И.Е. Эффективная антигипертензивная терапия у больных с метаболическим синдромом // *Consilium Medicum. Системные гипертензии*. — 2010. — № 3. — С. 67–70. / Mychka V.B., Blinova N.V., Chazova I.E. Effective antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome // *Consilium Medicum. System Hypertensions [Consilium Medicum. Systemnye Gipertenzii]*. — 2010. — № 3. — P. 67–70 [Russian].

25. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective randomized amlodipine survival evaluation study group // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335, № 15. — P. 1107–1114.