

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА ЦЕНТРАЛЬНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И АРТЕРИАЛЬНУЮ РИГИДНОСТЬ

**Ж.Д. КОБАЛАВА**, д.м.н., профессор, **Ю.В. КОТОВСКАЯ**, д.м.н., профессор, **И.М. СЕМАГИНА** к.м.н.  
Российский университет дружбы народов, Москва

Прогрессирование артериальной ригидности, увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) определяют уровень центрального артериального давления (АД), которое является интегральным показателем ремоделирования сосудистого русла и обладает более высоким прогностическим значением в отношении поражения органов-мишеней и исходов при артериальной гипертензии (АГ), чем периферическое давление. В связи с этим все больший научный интерес привлекает изучение эффектов антигипертензивной терапии на центральное АД и параметры артериальной ригидности. Терапия фиксированной комбинацией лизиноприла/амлодипина/розувастатина приводит к значимому снижению периферического и центрального АД, с более выраженным эффектом в отношении центрального АД, к снижению артериальной ригидности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, артериальная ригидность, антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция, статины

Накопленные данные подтвердили, что центральное АД может лучше прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения, чем периферическое, и является независимым фактором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1–8].

Разные антигипертензивные препараты могут оказывать схожее действие на периферическое АД, однако их эффект в отношении снижения центрального АД различен [9–17]. Важно отметить, что перспективным представляется использование комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК), учитывая ее благоприятный метаболический профиль и высокую эффективность в от-

ношении снижения центрального АД. В свою очередь современными руководствами поддерживается назначение статинов с целью первичной профилактики [18, 19]. Несмотря на широкий спектр плейотропных эффектов статинов, данные об их влиянии на артериальную ригидность и центральное АД остаются предметом изучения.

В настоящее время все большее внимание уделяется центральному давлению как терапевтической мишени, что, безусловно, способствует появлению ряда исследований, целью которых становится выявление эффектов немедикаментозных методов и различных фармакологических групп препаратов в отношении центральной гемодинамики и артериальной жест-

кости. Не стоит забывать, что такие меры, как изменение образа жизни, в частности снижение массы тела, увеличение физических нагрузок, сокращение потребления соли, умеренное потребление алкоголя, чеснока, альфа-линолевой кислоты, темного шоколада, рыбьего жира, благотворно влияют на сердечно-сосудистый и метаболический статус пациента, в том числе улучшая упруго-эластические свойства сосудистого русла [20–23].

Среди медикаментозных методов коррекции артериальной ригидности наиболее изучаемым является использование антигипертензивных (диуретики, ИАПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, АК) и липидомодифицирующих препаратов (статинов), действие которых различается в отношении жесткости артерий и отраженной ПВ [10–15, 24, 25]. Вместе с тем получены данные, что такие группы препаратов, как антагонисты альдостерона, нитраты, антидиабетические препараты (тиазолидиндионы) также способствуют уменьшению артериальной ригидности [9, 26–30]. Межклассовые различия антигипертензивных препаратов можно объяснить разными точками воздействия на сосудистое русло и степенью увеличения или уменьшения диаметра сосуда, а также ремоделированием и частотой сердечных сокращений (ЧСС), соответственно, и разными эффектами в отношении скорости отраженной волны [31–33]. В частности, дигидропиридиновые АК и ИАПФ, обладая наибольшим положительным эффектом в отношении ремоделирования сосудов, уменьшая гипертрофию гладкомышечных клеток, а также оказывая сосудорасширяющее действие на уровне средних и мелких артерий, демонстрируют более выраженный эффект в отношении центрального пульсового давления (ПД) и индекса прироста (ИП) в сравнении с бета-адреноблокаторами [1, 34].

Эффект препарата может быть в большей степени направлен на структуру сосудистой стенки и тем самым оказывать прямое действие на артериальную ригидность, так, ИАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II обладают в большей степени этими свойствами, а АК и антагонисты альдостерона – в меньшей. В свою очередь, действие препарата может быть непрямым – за счет более выраженного эффекта в отношении ЧСС и тонуса сосудов. К таким препаратам в порядке убывания степени воздействия относятся АК, диуретики, ИАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Однако стоит отметить, что при достижении контроля АД на фоне длительного приема любого антигипертензивного препарата за счет отсутствия негативного действия на фиброзный компонент сосудистой стенки происходит снижение артериальной жесткости, измеренной по СРПВ. Так, Mackenzie I.S. и соавт. изучали изменение характеристик артериальной ригидности на фоне приема различных классов антигипертензивных препаратов (периндоприла, лерканидидина, ателолола и тиазидного диуретика). В исследовании участвовали 59 пациентов с изолированной систолической АГ в возрасте старше 60 лет, наблюдение составило 10 нед. Всем больным через 2 нед. вводного периода и в конце исследования проводилась аппланационная тонометрия. Эффект в отношении периферического АД и ПД был сопоставим во всех группах лечения. Однако ателолол вызывал повышение ИП и не оказал значимого влияния на центральное ПД. Динамики в отношении СРПВ выявлено не было, что частично объяснено непродолжительным курсом терапии [14].

Кроме того, важно отметить, что антигипертензивные препараты обладают дозозависимым эффектом в отношении жесткости сосудов, что было продемонстрировано в исследовании с участием пациентов с АГ и сахарным диабетом

2-го типа в возрасте от 56 до 70 лет на фоне терапии ИАПФ, стартовая доза которого у всех пациентов была равной. Далее через 1 мес. при нормализации уровня АД пациенты были рандомизированы на две группы: с прежним режимом дозирования и удвоением концентрации препарата. Период наблюдения составил 7 мес. В начале и в конце исследования были выполнены аппланационная тонометрия, ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий и СМАД. По окончании терапии в обеих группах наблюдались снижение среднесуточного АД, центрального АД, а также улучшение эластических свойств сонной артерии, однако снижение толщины комплекса интима — медиа было более выраженным на фоне приема полной дозы ИАПФ. Таким образом, было показано прямое АД-независимое и дозозависимое влияние препарата на жесткость крупных артерий при длительном приеме блокаторов РААС [35].

Первое исследование, целью которого стало изучение эффектов антигипертензивной терапии на центральную гемодинамику и подтверждение взаимосвязи центрального АД с клиническими исходами, было выполнено в группе пациентов с АГ среднего возраста, где сравнивалось влияние терапии комбинацией ИАПФ/диуретика и бета-адреноблокатора на центральное САД и центральное ПД. После 12 мес. лечения было выявлено одинаковое снижение диастолического артериального давления (ДАД), среднего АД и, как следствие, СРПВ в обеих группах, однако в отношении ИП, периферического, центрального в сонной артерии систолического артериального давления (САД) и ПД на фоне комбинации ИАПФ/диуретик их снижение было более значимым, что сопровождалось регрессом гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Это, вероятно, объясняется совокупностью прямого и непрямого эффекта на артериальную жесткость комбинации препаратов ИАПФ/диуретик.

Полученные в ходе многих исследований данные дают также возможность утверждать, что бета-адреноблокаторы с вазодилатирующим эффектом могут благоприятно влиять на характеристики отраженной волны. Это было подтверждено в ряде исследований, где сравнивался их эффект с бета-адреноблокаторами без сосудорасширяющего влияния в отношении аортального давления и индекса аугментации: атенолола, дилевалола, небиволола и карведилола [37—39]. Так, группой исследователей во главе с Mahmud J. и соавт. был проанализирован эффект небиволола и атенолола на центральное АД, характеристики отраженной волны и СРПВ. В исследовании участвовали 40 пациентов с АГ в возрасте от 48 до 50 лет. На фоне сопоставимого достоверного снижения периферического АД и ЧСС, а также уменьшения СРПВ снижение центрального АД и ИП было достигнуто только в группе небиволола [40]. Схожие данные были получены и при сопоставлении эффектов других двух адреноблокаторов — карведилола и атенолола на центральное АД и параметры отраженной волны в исследовании CENTRAL у 41 пациента с АГ. При схожем влиянии на периферическое АД и ЧСС в отношении ИП и давления аугментации на фоне лечения карведилолом было выявлено существенное снижение их показателей, а в группе атенолола они возрастали [41].

В свою очередь, АК тоже обладают вазопротективным действием, снижая центральное САД и ПД за счет периферической вазодилатации, что было продемонстрировано в ряде клинических исследований. Palombo C. и соавт. в своем исследовании наблюдали 41 пациента с АГ I-II стадии в возрасте от 50 до 64 лет. Всем пациентам были выполнены УЗИ сонных артерий, анализ центральной ПВ и локальной артериальной ригидности. В результате 6-месячной терапии АК длительного действия было получено достоверное уменьшение перифери-

ческого и центрального АД. Наблюдались увеличение времени распространения отраженной волны, уменьшение ее амплитуды и, как следствие, снижение индекса аугментации, что демонстрировало непрямой эффект в отношении артериальной ригидности. Однако характеристики локальной жесткости сонной артерии остались без динамики [42]. Важно отметить, что при сравнении АК с ИАПФ в отношении периферического и центрального АД их эффект сопоставим, однако в отношении СРПВ АК уступают ИАПФ [43].

В последующем ИАПФ активно изучались на предмет выявления их влияния на центральную гемодинамику и показатели ремоделирования сосудистой стенки, в т. ч. в комбинации с дигидропиридиновыми антагонистами кальция. В своем исследовании Т.А. Нечесова с соавт. [44] пришли к выводу, что лечение комбинированным препаратом амлодипин/лизиноприл в течение 24 нед. приводило к улучшению структурно-функциональных показателей сердца, эффективному снижению АД, способствовало уменьшению признаков ЛЖ и характеризовалось приемлемым уровнем безопасности, хорошей переносимостью и метаболической нейтральностью.

В другом исследовании на фоне терапии комбинированным препаратом амлодипин/лизиноприл отмечалось снижение показателей центрального АД, жесткости сосудистой стенки и массы миокарда ЛЖ, что потенциально связано со снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшением прогноза у пациентов с АГ [45].

В исследовании ASCOT-BPLA (суб-иссл. ASCOT-CAFE) [10] был изучен эффект двух режимов комбинированной антигипертензивной терапии в отношении характеристик артериальной ригидности и центрального АД, оцененных с использованием апplanationной тонометрии у 2199 пациентов с АГ: амлодипин/пе-

риндоприл и ателнолол/бендрофлуметиазид. По завершении исследования уровень АД на ПА был сопоставим, при анализе центрального АД и ПВ с использованием индекса аугментации получены существенные различия между группами. Так, центральное САД было ниже на 4,3 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ), а центральное аортальное АД — на 3,0 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ) в группе амлодипин/периндоприл. Кроме того, получены менее значительные, но достоверные различия по центральному ДАД. Уровень СРПВ по группам был схож, что же касается влияния на амплитуду отраженной волны и индекс аугментации, то в группе ателнолол/бендрофлуметиазид ввиду наличия брадикардии и, как следствие, удлинения фаз сердечного цикла, возвращения отраженной волны в позднюю диастолу, сохранения повышенного периферического сосудистого сопротивления, а также сосудосуживающего эффекта их значения были достоверно выше, чем в группе амлодипин/периндоприл. Результаты исследования подтвердили гипотезу о том, что разные группы антигипертензивных препаратов могут оказывать несопоставимый эффект на центральное АД при схожем снижении периферического АД, и это также частично объясняло полученные данные в исследовании ASCOT — BPLA в отношении преимущества комбинации АК/ИАПФ перед комбинацией бета-адреноблокатор/диуретик с точки зрения снижения общей смертности и улучшения клинических исходов.

Достоверный положительный эффект именно в отношении снижения эндотелиальной дисфункции был продемонстрирован в исследовании в группе пациентов с ИБС на фоне терапии ИАПФ в течение 12 мес. [46].

Среди препаратов, способных воздействовать на артериальную ригидность, особое место занимают статины. Их плейотропный эффект в отношении сосудистой стенки не зависит от

гиполипидемической активности препарата [47]. Даже при непродолжительном приеме статинов происходит снижение центрального АД в аорте за счет их положительного эффекта на эластические структуры сосудистой стенки [48, 49].

Полученные данные в субисследовании ASCOT-LLA по оценке исхода сердечных заболеваний на фоне липидмодифицирующей терапии, где наблюдались 10 305 пациентов, продемонстрировали достоверное снижение частоты инфаркта миокарда и фатальных коронарных событий на 36%, инсультов — на 27%, коронарных событий и вмешательств — на 21%. Этот эффект, по мнению исследователей, может быть объяснен взаимодействием между АК и статинами на молекулярном уровне в липидном слое мембраны гладкомышечных клеток, в результате чего происходит стабилизация гладкомышечного слоя и атеросклеротических бляшек, что способствует снижению риска коронарных событий. Для оценки артериальной ригидности использовали два разных подхода — апplanationную тонометрию и УЗИ. Так, в первом суб-исследовании различий в эффекте на периферическое и центральное САД и ПД между аторвастатином и плацебо выявлено не было. Хотя при использовании ультразвукового метода оценки артериальной жесткости было получено достоверное снижение давления аугментации и ИП САД в сонной артерии на фоне приема аторвастатина только в сочетании с ИАПФ и АК при схожем АД на ПА и отсутствии различий в СРПВ [50, 51].

В связи с тем, что разные классы препаратов могут оказывать различные эффекты в отношении артериальной ригидности, представляется наиболее важным изучение эффектов именно фиксированных комбинаций препаратов. Согласно последним рекомендациям, как российским, так и европейским, в настоя-

щее время с целью достижения целевого уровня АД представляется обоснованным назначение именно комбинированной терапии ввиду того, что порядка 40–60% больных с АГ имеют неконтролируемый характер течения АГ на фоне монотерапии [52]. В свою очередь является актуальным и перспективным назначение комбинации именно ИАПФ/АК/статинов, доступной в т. ч. и в виде фиксированных препаратов. Впервые подобная комбинация была зарегистрирована в РФ и представлена препаратом Эквамер («Гедеон Рихтер»). Данная комбинация привлекает интерес с точки зрения суммации органопротективных эффектов ее компонентов (амлодипин/лизиноприл/розувастатин) и потенциального положительного влияния на характеристики артериальной ригидности, центрального АД.

Фиксированная комбинация амлодипина/лизиноприла/розувастатина позволяет максимально влиять на сердечно-сосудистые риски, в т. ч. и за счет увеличения приверженности пациентов к терапии — как антигипертензивной, так и гиполипидемической. Компоненты комбинации хорошо изучены. Так, амлодипин является одним из самых хорошо изученных дигидропиридиновых АК, обладает высоким антигипертензивным, антиишемическим, антиатерогенным действиями, а отсутствие отрицательного инотропного эффекта делает возможным его прием у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В крупных исследованиях ASCOT и ACCOMPLISH были продемонстрированы увеличение его эффективности при сочетанном назначении с ИАПФ, снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ высокого риска осложнений. Фиксированная комбинация амлодипина именно с лизиноприлом обладает преимуществом по сравнению с другими ИАПФ. Лизиноприл является хорошо изученным активным препа-

ратом-ИАПФ, доказавшим свою эффективность у различных групп пациентов (с АГ, ОИМ, СД, МС и др.), фармакодинамические и фармакокинетические особенности лизиноприла делают его метаболически нейтральным препаратом, пути выведения лизиноприла не затрагивают систему цитохрома Р450 (выведение на 100% почками), что определяет минимальный риск лекарственного взаимодействия. Вместе с тем неоднократно было показано, что розувастатин является эффективным препаратом при первичной и вторичной профилактике, способствуя снижению уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, выраженности субклинического воспаления, способствуя регрессу атеросклероза и улучшению клинических исходов. [53, 54]. Кроме того, высокая эффективность и безопасность комбинации лизиноприла/амлодипина/розувастатин были подтверждены в клинических исследованиях [55, 56]. Данная комбинация продемонстрировала высокую эффективность в отношении снижения параметров артериальной ригидности. Так, в группе пациентов с АГ и МС на фоне НАЖБП при назначении тройной комбинации (амлодипин/лизиноприл/розувастатин) наряду с высокой эффективностью в отношении дости-

жения контроля клинического АД, хорошей переносимостью и безопасностью были продемонстрированы выраженное снижение центрального САД и ПД за счет уменьшения augmentation и увеличения амплификации ПД, а также снижение ночного АД с увеличением выраженности двухфазного ритма АД [57]. Схожие результаты были получены и при приеме розувастатина в сочетании с комбинацией амлодипина и лизиноприла на показатели артериальной ригидности [58].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прием фиксированной комбинации лизиноприла/амлодипина/розувастатина может обеспечить существенное снижение как показателей центрального, так и периферического АД, артериальной ригидности за счет синергизма органопротективных эффектов тройной комбинации и максимального влияния на факторы сердечно-сосудистого риска, повышения приверженности к терапии на фоне хорошего профиля безопасности и переносимости. Это делает целесообразным назначение фиксированной комбинации лизиноприла/амлодипина/розувастатина в качестве первичной профилактики у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.



## ИСТОЧНИКИ

1. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension*, 2007, 50(1): 154-160.
2. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(18): 1730-1734.
3. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens*. 2009, 27(3): 461-467.
4. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*, 2005, 45(5): 980-985.
5. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2010, 31(15): 1865-18671.
6. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnicka D et al; Aortic Blood Pressure and Survival Study Group. Pulsatile but not steady component of blood pressure

- predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension*, 2008, 51(4): 848-855.
7. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*, 2007, 50(1): 197-203.
  8. Safar ME, Jankowski P. Central blood pressure and hypertension: role in cardiovascular risk assessment. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 116(4): 273-282.
  9. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, Regnault V et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs*, 2011, 71(13): 1689-1701.
  10. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. 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, 113(9): 1213-125.
  11. Safar ME, Blacher J, Protogerou A, Achimastos A. Arterial stiffness and central hemodynamics in treated hypertensive subjects according to brachial blood pressure classification. *J Hypertens*, 2008, 26(1): 130-137.
  12. Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, O'Rourke MF. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens*, 2005, 23(3): 551-556.
  13. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, CJR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens*, 2006, 19(2): 214-219.
  14. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, Brown MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension*, 2009, 54(2): 409-413.
  15. Koumaras C, Tzimou M, Stavrinou E et al. Role of antihypertensive drugs in arterial "de-stiffening" and central pulsatile hemodynamics. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2012, 12(3): 143-156.
  16. Manisty CH, Hughes AD. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75: 79-92.
  17. Fok H, Cruickshank JK. Future Treatment of Hypertension: Shifting the Focus from Blood Pressure Lowering to Arterial Stiffness Modulation? *Curr Hypertens Rep*, 2015 Aug, 17(8): 67.
  18. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, четвертый пересмотр. *Российский кардиологический журнал*, 2012, 4 (Приложение 1).
  19. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*, 2013, 31: 1925-1938.
  20. Кобалава ЖД. Артериальная ригидность и центральное давление: новые патофизиологические и лечебные концепции. *Артериальная гипертензия*, 2010, 16(2): 126-133.
  21. Потешкина Н.Г. Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*, 2011, 5: 93-102.
  22. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension*, 2009, 54: 3-10.
  23. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P et al. for 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, 27: 2588-2605.
  24. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(1): 92-99.
  25. Vlachopoulos C, Hirata K, O'Rourke MF. Pressure-altering agents affect central aortic pressures more than is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients: the role of arterial wave reflections. *Hypertension*, 2001, 38(6): 1456-1460.
  26. Briet M, Schiffrin EL. Treatment of arterial remodeling in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 2013 Feb, 15(1): 3-9.
  27. Cameron JD, Asmar R, Struijker-Boudier H, Shirai K et al. Current and future initiatives for vascular health management in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, 9: 255-264.
  28. Dudenbostel T, Glasser SP. Effects of antihypertensive drugs on arterial stiffness. *Cardiol Rev*, 2012 Sep-Oct, 20(5): 259-263.
  29. Jekell A, Malmqvist K, Wallon NH, Mӓrtzell D, Kahan T. Markers of inflammation, endothelial activation and

- arterial stiffness in hypertensive heart disease, and the effects of treatment: Results from the SILVHIA study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013 Sep, 30.
30. Koumaras C, Tziomalos K, Stavrinos E, Katsiki N et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness. *J Am Soc Hypertens*, 2013 Oct, 16.
  31. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens*, 2004, 17: 118-123.
  32. Pannier BM, Guerin AP, Marchais SJ, London G. Different aortic reflection wave responses following long-term angiotensin-converting enzyme inhibition and beta-blocker in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001, 28: 1074-1077.
  33. Safar ME, Laurent SL, Bouthier JD, London GM, Mimran AR. Effect of converting enzyme inhibitors on hypertensive large arteries in humans. *J Hypertens*, 1986, 4: 285-289.
  34. Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension: hypertension highlights. *Hypertension*, 2007, 49: 1202-1206.
  35. Tropeano AI, Boutourie P, Pannier B et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*, 2006, 48: 80-86.
  36. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME, REASON Project Coordinators, 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, 38: 922-926.
  37. Kelly R, Daley J, Avolio A et al. Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of diltiazem in hypertension. *Hypertension*, 1989, 14(1): 14-21.
  38. Dhakam Z, McEnery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens*, 2008, 26: 351-356.
  39. Polchnia J, Barbosa L, Silva JA et al. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with  $\beta$ -blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press Monit.*, 2010, 15(5): 235-239.
  40. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol not atenolol reduces wave reflection. *Am. J. Hypertens*, 2008, 21: 663-667.
  41. Shah NK, Smith SM, Nichols WW. Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves leftventricular/vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRALStudy). *J. Clin. Hypertens.*, 2011, 13: 917-924.
  42. Paimbo C, Malshi E, Morizzo C. Arterial wave reflection during antihypertensive therapy with barnidipine: a 6-month open label study using an integrated cardiovascular ultrasound approach in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin. Ther.*, 2009, 31(12): 2873-2885.
  43. Tomiyama H, Yoshida M, Yamada J. Arterial-cardiac desiffening following long-term antihypertensive treatment. *Am. J. Hypertens*, 2011, 24: 1080-1006.
  44. Нечесова Т.А., Ливенцева М.М., Коробко И.Ю., Калинина Т.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии препаратом Экватор на состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертонией. *Медицинские новости*, 2008, 11: 27-31.
  45. Прокофьева Е.Б., Глезер М.Г. Жесткость артериальной стенки и показатели центральной гемодинамики на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии. *Кардиология*, 2015, 4(5): 19-24.
  46. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*, 2007, 73: 237-246.
  47. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск. *PMЖ*, 2001, 9: 352-353.
  48. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM, Kingwell BA. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 1020-1025.
  49. Kontopoulos AG, Athyros VG, Pehlivanidis AN, Demitriadis DS, Papageorgiou AA, Boudoulas H. Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients. *Curr Med Res Opin*, 2003, 19: 22-27.
  50. Williams B, Lacy PS, Cruickshank JK et al. Impact of Statin Therapy on Central Aortic Pressures and Hemodynamics Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation*, 2009, 119: 53-61.
  51. Manisty C, Mayet J, Tapp RJ et al., on behalf of the ASCOT Investigators. Atorvastatin Treatment Is Associated With Less Augmentation of the Carotid Pressure Waveform in Hypertension A Substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT). *Hypertension*, 2009, 54.
  52. Ольбинская Л.И., Боченков Ю.В., Железных Е.А. Фармакотерапия больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом. *Врач*, 2001, 4: 19-21.



53. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 2006, 295: 1556-1565.
54. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-2207.
55. Галеева З.М., Галявич А.С. Фиксированная комбинация лизиноприла с амлодипином в сочетании с розувастатином у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Тер. архив*, 2014; 9: 71-76.
56. Effectiveness and safety of combined antihypertensive and cholesterol-reducing therapy (lisinopril-amlodipine and rosuvastatin) in high and very high risk patient populations. *Cardiologia Hungarica*, 2015, 45: 71.
57. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Семагина И.М., Богомаз А.В. Суточные профили артериального давления в плечевой артерии и аорте: соотношение и эффекты фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла. *Кардиология*, 2014, 54(10): 13-18.
58. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Зятенкова Е.В. с соавт. Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны. *Лечащий врач*, 2013, 3: 1-4.