

Влияние различных способов антигипертензивной терапии на эластичность артериальной стенки у пациентов с гипертонической болезнью и неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста

В.И. ШЕВЕЛЕВ, С.Г. КАНОРСКИЙ

МУЗ Городская больница № 2 Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение; ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, 350063 Краснодар, ул. Седина, 4

Effect of Various Types of Antihypertensive Therapy on Elasticity of Arterial Wall in Elderly Patients With Hypertensive Disease and Nonvalvular Atrial Fibrillation

V.I. SHEVELEV, S.G. KANORSKY

Kuban State Medical University, Sedina St, 4, 350063 Krasnodar, Russia Краснодар

На основании данных ультразвукового исследования проведено сравнение влияния различных способов антигипертензивной терапии на упругоэластические свойства общих сонных артерий и грудного отдела аорты у 133 пациентов в возрасте 65–80 лет с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). Применение в течение 2 лет периндоприла, лерканидипина, валсартана и его комбинации с розувастатином ассоциировалось с повышением индекса растяжимости общей сонной артерии и снижением коэффициента жесткости аортальной стенки по сравнению с исходным состоянием. Комбинация валсартана в дозе 80–160 мг/сут и розувастатина в дозе 10 мг/сут оказывала наиболее выраженное влияние на податливость сосудистой стенки по сравнению с другими вариантами лечения. При выборе антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста с неклапанной ФП валсартан в сочетании с розувастатином могут рассматриваться в качестве оптимальной стратегии, позволяющей улучшить упругоэластические свойства артериальной стенки.

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

Basing on the data of ultrasound study we compared effects of various antihypertensive therapies on elastic properties of common carotid arteries and the thoracic aorta in 133 patients aged 65–80 years with nonvalvular atrial fibrillation (AF). The use of perindopril, lercanidipin, valsartan and its combination with rosuvastatin was associated with elevation of the distensibility index of common carotid artery and lowering of coefficient of stiffness of aortic wall compared with the initial state. Combination of valsartan (80–160 mg/day) with rosuvastatin 10 (mg/day) produced most pronounced effect on compliance of vascular wall compared with other variants of treatment. Combination of valsartan and rosuvastatin can be considered an optimal strategy of antihypertensive therapy allowing to improve elastic properties of arterial wall in elderly patients with nonvalvular AF.

Key words: antihypertensive therapy; arterial wall stiffness; atrial fibrillation; elderly age.

Артериальная гипертензия (АГ) наряду с фибрилляцией предсердий (ФП) является важным фактором риска развития ишемического инсульта у лиц пожилого возраста и имеет тесную взаимосвязь с повышением жесткости артериальной стенки. Снижение эластических свойств и увеличение жесткости крупных артерий обсуждаются многими авторами в качестве весомых маркеров сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и важнейших предикторов смерти от них [1]. Нарушение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки является решающим фактором повышения центрального систолического артериального давления (АД) и рассматривается в качестве мишени для терапевтического вмешательства у пациентов с АГ [2]. В связи с этим актуален поиск наиболее эффективных антигипертензивных средств, позволяющих улучшать упругоэластические свойства артериального русла.

Известно, что антигипертензивные препараты нескольких основных классов эффективно снижают периферическое АД у пациентов с изолированной систолической АГ [3]. Однако в крупном рандомизиро-

ванном исследовании LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study) показано, что, несмотря на сопоставимое снижение уровня периферического АД, прогноз у пациентов, получавших лозартан, был более благоприятным, чем в группе, получавшей атенолол (в том числе при комбинировании обоих препаратов с гидрохлоротиазидом). Этот эффект был более выражен у пожилых больных с систолической АГ [4]. Вероятно, различия во влиянии на прогноз могут быть обусловлены неодинаковым влиянием отдельных антигипертензивных препаратов как на периферическое и центральное АД в аорте, так и на податливость сосудистой стенки [5].

Структурно-функциональные свойства крупных артерий являются важной составляющей сердечно-сосудистой гемодинамики. Для их изучения многие исследователи предлагают использовать ультразвуковые индексы, отражающие изменение геометрии сосуда под действием пульсового давления [6].

Цель работы — сравнить влияние периндоприла, лерканидипина, валсартана и его комбинации с розувастатином на эластичность артериальной стенки у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста на основании данных ультразвукового исследования.

© В.И. Шевелев, С.Г. Канорский, 2012

© Кардиология, 2012

Kardiologiya 2012; 8: 33–37

Материал и методы

Обследованы 133 пациента (82 мужчины и 51 женщина) в возрасте от 65 до 80 лет с неклапанной ФП, которых рандомизировали на 4 группы. В 1-й группе ($n=33$) больным назначали периндоприл в дозе 5–10 мг/сут, во 2-й и 3-й группах пациенты получали валсартан в дозе 80–160 мг/сут ($n=34$) или валсартан в той же дозе в комбинации с розувастатином в дозе 10 мг/сут ($n=34$). В 4-й группе ($n=32$) больные получали лерканидипин в суточной дозе 10–20 мг.

Критериями включения в исследование служили фибрилляция предсердий, доказанная электрокардиографически, возраст 65 лет и старше, гипертоническая болезнь с АГ 1–2-й степени — офисное диастолическое АД (ДАД) не более 109 мм рт.ст. и систолическое АД (САД) 140–179 мм рт.ст., сочетавшиеся с другими факторами риска: инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе; перенесенная периферическая эмболия; сердечная недостаточность II функционального класса по классификации NYHA и выше; сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца. Исключались пациенты с АГ 3-й степени; с ортостатической гипотензией — снижение САД более чем на 20 мм рт.ст. через 2 мин после перехода в положение стоя; перенесшие геморрагический инсульт; с активным поражением печени или уровнем трансаминаз более чем в 2 раза выше верхней границы нормы; анемией (уровень гемоглобина менее 10 г/дл); гипертонической ретинопатией III–IV степени; с побочными эффектами на какой-либо из исследуемых препаратов в анамнезе.

Комплексное обследование проводили в исходном состоянии, через 12 мес и в конце контролируемой антигипертензивной терапии, продолжавшейся в течение 2 лет. Оценивали уровни офисных САД и ДАД, пульсового АД (ПАД), упругоэластические свойства грудного отдела аорты и сонных артерий, а также лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

Триплексное исследование сонных артерий выполняли на ультразвуковом сканере «Aloka 5500» с помощью линейного датчика частотой 7 Гц. Упругоэластические свойства сонных артерий определяли путем измерения амплитуды колебания стенки общей сонной артерии в М-режиме в зоне стандартизированной оценки (по задней стенке на 1,5 см проксимальнее места бифуркации). Измеряли максимальный и минимальный внутрипросветные диаметры сосуда при расположении курсоров между внутренними границами интимы—медии. Индекс растяжимости сосудистой стенки рассчитывали по формуле: $DC=2[(Ds - Dd)/Dd]/P$, где DC — индекс растяжимости, Ds — максимальный диаметр просвета сонной артерии, Dd — минимальный диаметр просвета сонной артерии, P — пульсовое давление [7].

Упругоэластические свойства стенки аорты оценивали при проведении чреспищеводной эхокардиографии с помощью измерения коэффициента жесткости в М-режиме по формуле: $\beta=\ln(САД/ДАД)/((D_{\max.} - D_{\min.})/D_{\min.})$, где β — коэффициент жесткости аортальной стенки, \ln — логарифм выражения, $D_{\max.}$ — максимальный диаметр просвета аорты, $D_{\min.}$ — минимальный диаметр просвета аорты. Коэффициент жесткости β — индекс,

характеризующий зависимость напряжение—растяжение стенки сосуда. В настоящее время он признается одним из немногих показателей, обладающих относительной независимостью от уровня измеряемого АД [8].

Для определения ЛПИ применяли ультразвуковой сканер «Vasoscan» (Швеция) с использованием карандашного датчика частотой 8 МГц. Исследование проводили в положении больного лежа на спине. Первоначально измеряли АД на обеих нижних конечностях с помощью пневматической манжетки, накладываемой на уровне лодыжек. Датчик устанавливали на заднюю большеберцовую артерию или глубокую тыльную артерию стопы. После получения корректного доплеровского спектра манжетку заполняли до давления, при котором прекращался кровоток в дистальном отделе конечности. Воздух из манжетки медленно выпускали до появления первого звукового (спектрального) сигнала, при котором фиксировали величину САД. По той же методике проводили измерение плечевого АД с фиксацией манжетки на уровне плеча и локацией кровотока в лучевой или локтевой артерии. ЛПИ рассчитывали путем деления максимального лодыжечного АД на максимальное плечевое. За норму принимали индекс более 1,0 [9].

На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие после ознакомления с протоколом исследования. В статистическую обработку включали результаты лечения больных, полностью выполнивших протокол исследования.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы SPSS 12.0. Нормальность распределения значений показателей установлена в результате применения теста Колмогорова—Смирнова. Это позволило проводить статистическую обработку материала с помощью параметрических методов. Все данные представлены в виде среднего значения и его стандартной ошибки ($M\pm m$). Различия показателей по количественным признакам определяли с помощью критерия t -Стьюдента, по качественным признакам — теста χ^2 , признавая их статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Средний возраст обследованных пациентов составил $70,4\pm 6,5$ года, САД и ДАД — $159\pm 3,0$ и $84\pm 3,2$ мм рт.ст. соответственно. Исходная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Анализ полученных данных показал, что группы пациентов, получавших различные варианты антигипертензивной терапии, оказались сопоставимыми по ряду демографических признаков и гемодинамических показателей. Частота факторов риска осложнений и назначения сердечно-сосудистых лекарственных препаратов в группах сравнения также существенно не различалась.

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, при всех вариантах лечения отмечалось достоверное снижение САД, ДАД и пульсового АД по сравнению с исходными ($p<0,05$) без статистически значимых различий между группами исследуемых препаратов. При изучении влияния проводимой терапии на упругоэластические свойства

Таблица 1. Исходные демографические и гемодинамические показатели обследованных больных

Характеристика	Периндоприл (n=33)	Валсартан (n=34)	Валсартан+розувастатин (n=34)	Лерканидипин (n=32)	p
Возраст, годы	71,2±6,7	70,4±6,6	71,3±6,7	70,6±6,4	>0,05
Пол, муж/жен	19/14	20/14	19/15	20/12	>0,05
САД, мм рт.ст.	160±3,1	159±3,3	159±3,3	162±2,9	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	84±3,4	83±3,2	85±3,3	84±3,1	>0,05
ПАД, мм рт.ст.	76±3,3	75±2,9	74±3,3	78±3,0	>0,05
ДС, 103 кПа	25±1,1	24±1,3	25±1,0	24±1,2	>0,05
β	7,3±2,4	6,8±2,1	6,8±2,0	6,9±2,1	>0,05
ЛПИ ≥1,0, %	79	80	78	79	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ДС — индекс растяжимости сонной артерии; β — коэффициент жесткости аортальной стенки; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс.

артериальной стенки отмечалось повышение индекса растяжимости сонных артерий и снижение коэффициента жесткости стенки аорты по сравнению с исходными ($p<0,05$) при всех видах лечения. Эти изменения зарегистрированы лишь после двухлетнего периода наблюдения. Спустя 12 мес после начала лечения значимого влияния проводимой терапии на эластичность сосудистой стенки не отмечалось. При этом определялось улучшение показателей эластичности стенки общей сонной артерии в группе пациентов, принимавших валсартан в комбинации с розувастатином по сравнению с монотерапией валсартаном ($p=0,04$) и лерканидипином ($p=0,01$). Обращает внимание отсутствие влияния всех четырех способов лечения на ЛПИ.

Анализ данных табл. 3 показал, что применение валсартана в комбинации с розувастатином не обеспечивало статистически значимое превосходство перед другими способами антигипертензивной терапии: частота развития ишемического инсульта статистически значимо не различалась по сравнению с таковой при лечении периндоприлом ($p=0,240$), валсартаном ($p=0,254$) и лерканидипином ($p=0,371$). Добавление розувастатина не приводило к снижению смертности от ССЗ и от любой причины по сравнению с монотерапией валсар-

таном ($p=0,269$), периндоприлом или лерканидипином ($p=0,145$). Периндоприл несколько успешнее снижал вероятность развития инфаркта миокарда по сравнению с валсартаном ($p=0,949$) и лерканидипином ($p=1,000$), незначительно уступая в этом отношении комбинации валсартана с розувастатином ($p=1,000$).

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

Обсуждение

Общеизвестно, что повышение жесткости артериальной стенки увеличивает риск развития ССО у больных с АГ. Эту взаимосвязь можно объяснить повышением пульсового давления вследствие снижения эластичности сосуда либо связью жесткости артериальной стенки с ее атеросклеротическим поражением. Эластичность общей сонной артерии имеет строгую взаимосвязь с индикаторами атеросклероза, наличие которых вызывает ее снижение. И, напротив, изначально повышенная жесткость сосуда может приводить к повреждению его стенки с

Таблица 2. Характеристика гемодинамических показателей после проведенного лечения

Показатель	Периндоприл (n=33)	Валсартан (n=34)	Валсартан+розувастатин (n=34)	Лерканидипин (n=32)
САД, мм рт.ст.	138±3,4	137±3,2	138±3,2	138±3,0
ДАД, мм рт.ст.	79±3,2	78±3,1	79±3,3	79±3,1
ПАД, мм рт.ст.	60±3,3	59±3,1	59±3,2	59±3,1
ДС, ·103 кПа	27±1,1	26±1,2*	28±1,2	26±1,3*
β	6,2±2,2	6,1±2,1	5,8±2,0	6,2±2,1
ЛПИ ≥1,0, %	79	80	78	79

Примечание: * - $p<0,05$ при сравнении с показателем в группе лечения комбинацией валсартана с розувастатином.

Таблица 3. Результаты лечения в зависимости от способа антигипертензивной терапии

Исход	Периндоприл (n=33)	Валсартан (n=34)	Валсартан+розувастатин (n=34)	Лерканидипин (n=32)
Ишемический инсульт	5 (15,2%)	5 (14,7%)	1 (2,9%)	4 (12,5%)
Периферическая эмболия	1 (3,0%)	0	0	1 (3,1%)
Инфаркт миокарда	2 (6,1%)	3 (8,8%)	1 (2,9%)	3 (9,4%)
Смерть от любой причины	4 (12,1%)	3 (8,8%)	0	4 (12,5%)
Смерть от ССЗ	3 (9,1%)	2 (5,9%)	0	3 (9,4%)

Примечание. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

последующим развитием атеросклеротических изменений. Нельзя исключить и третий вариант, при котором сосуществуют оба эти механизма, постоянно подкрепляя и усиливая связь между жесткостью артериальной стенки и атеросклерозом. С.М. McEneaney и соавт. [10] продемонстрировали тесную взаимосвязь кальциноза аорты с жесткостью ее стенки и изолированной систолической АГ.

Повышенная жесткость сосудов артериального русла способствует увеличению САД с одновременным снижением ДАД, что сопровождается ростом ПАД. Высокое САД оказывает негативное влияние на сердце, повышая рабочую нагрузку на него. При сниженном ДАД у пожилых людей наблюдается дефицит перфузии коронарного русла. Этим можно объяснить взаимосвязь между снижением эластичности артерий и развитием инфаркта миокарда [11] или инсульта [12].

Тесная взаимосвязь между повышением жесткости сосудистой стенки и ССО вызывает большой интерес и предполагает возможность использования упругоэластических свойств артерий в качестве мишени для терапевтического воздействия. В исследовании I.S. Mackenzie и соавт. [13] показано, что лечение антигипертензивными препаратами 4 основных классов в одинаковой степени снижало периферическое АД. При этом центральное АД в аорте удавалось снизить, используя ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокатор кальциевых каналов и диуретик, в то время как назначение β -адреноблокатора в данном случае оказалось неэффективным. Кроме того, ни один из исследовавшихся препаратов не снижал скорость распространения пульсовой волны. В работе J. Karalliedde и соавт. [14] применение в течение 6 мес комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II и тиазидного диуретика у больных с АГ и сахарным диабетом 2-го типа вызывало улучшение эластических свойств сосудистой стенки по сравнению с монотерапией блокатором кальциевых каналов, несмотря на их одинаковый антигипертензивный эффект. В исследовании Second Australian National Blood Pressure Trial [15] при сравнении у пожилых пациентов двух режимов антигипертензивной терапии, включавшей ингибитор АПФ или диуретик, не было выявлено значимых различий по влиянию на центральное АД, хотя прогноз оказался лучше при лечении первым способом. Другие авторы отмечали достоверное снижение скорости распространения пульсовой волны при длительной терапии (более 4 лет) ингибиторами АПФ по сравнению с группой плацебо [16].

В нашем исследовании при использовании 4 вариантов антигипертензивной терапии все изучавшиеся препараты достоверно снижали САД по сравнению с исходным уровнем и межгрупповых различий не отмечалось. Однако при сравнении влияния лечения на эластические свойства крупных артерий наиболее эффективной оказалась комбинация валсартана и розувастатина. Выбор блокатора рецепторов к ангиотензину II в качестве препарата, комбинируемого с розувастатином в нашем исследовании, обусловлен способностью сартанов предупреждать инсульт эффективнее ингибиторов АПФ [17] и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов

[18]. Вероятно, кроме позитивного действия, оказываемого на сосудистую стенку валсартаном [19], большое значение имеют плейотропные эффекты розувастатина, в частности, улучшение функции эндотелия, антиоксидантная и противовоспалительная активность, улучшающие эластические свойства артерий [20]. Необходимо отметить, что розувастатин успешно предупреждал ССО в пожилом возрасте и при этом хорошо переносился [21]. Это согласуется с результатами нашей работы, в которой удалось снизить частоту развития ишемического инсульта, периферической эмболии, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой и общей смертности в несколько большей степени, применив комбинацию валсартана и розувастатина. Способность розувастатина уменьшать объем атеросклеротической бляшки проявляется не только при использовании максимальной дозы препарата и усиливается при одновременном ингибировании ренин-ангиотензиновой системы [22].

Очевидно, что воспалительный процесс играет важную роль в повышении жесткости крупных артерий с возможной перестройкой структуры сосудистой стенки вследствие инфильтративных изменений и эндотелиальной дисфункции. К.М. Mäki-Petäjä и I.B. Wilkinson [23] сообщили о возможности противовоспалительных препаратов и липидснижающей терапии статинами улучшать структурно-функциональные свойства сосудистой стенки, уменьшая риск развития ССЗ. Применение кортикостероидов, по мнению авторов, способно снизить показатели жесткости артериальной стенки у пациентов с признаками хронического воспалительного процесса. Между тем известно негативное влияние нестероидных противовоспалительных средств на риск развития ССО и, как было недавно показано, частоту возникновения ФП/трепетания предсердий [24].

Таким образом, механизмы, лежащие в основе нарушения структурно-функциональных свойств артериальной стенки, окончательно не ясны. Воспалительный процесс, атеросклеротические изменения, дисфункция эндотелия могут играть сходную негативную роль в прогрессировании поражения артерий и развитии осложнений. Антигипертензивные препараты основных классов способны влиять на морфофункциональные свойства сосудистой стенки, уменьшая ее жесткость. Недостаточная статистическая мощность настоящего исследования не позволила достичь достоверного улучшения прогноза.

Выводы

1. Длительное применение периндоприла, лерканидипина, валсартана или его комбинации с розувастатином способно повышать индекс растяжимости общей сонной артерии и снижать коэффициент жесткости аортальной стенки у больных артериальной гипертензией с неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста.
2. Назначение валсартана в дозе 80–160 мг/сут в комбинации с розувастатином в дозе 10 мг/сут более эффективно улучшает упругоэластические свойства крупных артерий.

Сведения об авторах:

МБУЗ Городская больница №2 Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение

Отделение ультразвуковой диагностики

Шевелев В.И. - к.м.н., зав. отделением.

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Краснодар

Кафедра госпитальной терапии

Канорский С.Г. - д.м.н., проф. кафедры.

E-mail: vadimecho@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Boutourie P., Tropeano A.I., Asmar R.* et al. Aortic stiffness is independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertens* 2002;39:10—15.
2. *Agabiti-Rosei E., Mancia G., O'Rourke M.F.* et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertens* 2007;50:154—160.
3. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA* 1991;265:3255—3265.
4. *Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E.* et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995—1003.
5. *Williams B., Lacy P.S., Thom S.M.* et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006;113:1213—1225.
6. *Storozhakov G.I., Vereshchagin G.S., Chervyakova J.B., Fedotov, N.M.* Evaluation of elastic properties of the arterial wall in hypertensive patients younger age. *Arter hypertension* 2005; 1:33-36. Russian (*Сторожаков Г.И., Верещажина Г.С., Червякова Ю.Б., Федотова Н.М.* Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертензией молодого возраста. *Артер гиперт* 2005;1:33—36).
7. *Harloff A., Strecker C., Reinhard M.* et al. Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves prediction of complex aortic plaques in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2006;37:2708—2712.
8. *Sugioka K., Hozumi T., Sciacca R.* et al. Impact of aortic stiffness on ischemic stroke in elderly patients. *Stroke* 2002;33:2077—2081.
9. *Lelyuk V.G., Lelyuk S.E.* Ultrasonic Angiology. 3rd ed., Revised. and add. M: Real Time, 2007; 416. Russian (*Лелюк В.Г., Лелюк С.Э.* Ультразвуковая ангиология. 3-е изд., перераб. и доп. М: Реал Тайм 2007;416).
10. *McEniery C.M., McDonnell B.J., So A.* et al. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertens* 2009;53:524—531.
11. *Millar J.A., Lever A.F., Burke V.* Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J. Hypertens* 1999;17:1065—1072.
12. *Domanski M.J., Davis B.R., Pfeiffer M.A.* et al. Isolated systolic hypertension prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertens* 1999;34:375—380.
13. *Mackenzie I.S., McEniery C.M., Dhakam Z.* et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertens* 2009;54 409—413.
14. *Karalliedde J., Smith A., DeAngelis L.* et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertens* 2008;51:1617—1623.
15. *Dart A.M., Cameron J.D., Gatzka C.D.* et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressure in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertens* 2007;49:1242—1247.
16. *Mitchell G.F., Dunlap M.E., Warnica W.* et al. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertens* 2007;49:1271—1277.
17. *Messerli F.H., Bangalore S., Ruschitzka F.* Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension? *Eur Heart J* 2009; 30: 2427—2430.
18. *Schrader J., Lüders S., Kulschewski A.* et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218—1226.
19. *Sawada T., Yamada H., Dahlöf B., Matsubara H.;* KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009;30:2461—2469.
20. *Aronov D.M.* Pleiotropic effects of statins. *Cardiology* 2008; 8:60-68. Russian (*Аронов Д.М.* Плейотропные эффекты статинов. *Кардиология* 2008;8:60—68).
21. *Long S.B., Blaha M.J., Blumenthal R.S., Michos E.D.* Clinical utility of rosuvastatin and other statins for cardiovascular risk reduction among the elderly. *Clin Interv Aging* 2011;6:27—35.
22. *Han S.H., Chung W.J., Kang W.C.* et al. Rosuvastatin combined with ramipril significantly reduced atheroma volume by anti-inflammatory mechanism: Comparative analysis with rosuvastatin alone by intravascular ultrasound. *Int J Cardiol* 2012; 158(2):217-24.
23. *Mäki-Petäjä K.M., Wilkinson I.B.* Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction. *Curr Pharm Des* 2009;15:290—303.
24. *Schmidt M., Christiansen C.F., Mehnert F.* et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population-based case-control study. *BMJ* 2011;4:d3450. doi: 10.1136/bmj.d3450.

Поступила 16.10.11